

**TESIS DOCTORAL**

**MECANISMOS NEUROPROTECTORES DE LA DIETA  
MEDITERRÁNEA Y LA ACTIVIDAD FÍSICA EN LA  
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER PRE-CLÍNICA:  
EFECTO SOBRE LA COGNICIÓN Y LOS  
BIOMARCADORES EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO**

**ANE OTAEGUI ARRAZOLA**

**AÑO 2015**

**Directora**

**ELENA URDANETA**

**Co-director**

**PABLO MARTÍNEZ-LAGE**

MECANISMOS NEUROPROTECTORES DE  
LA DIETA MEDITERRÁNEA Y LA  
ACTIVIDAD FÍSICA EN LA ENFERMEDAD  
DE ALZHEIMER PRE-CLÍNICA:  
EFECTO SOBRE LA COGNICIÓN Y LOS  
BIOMARCADORES EN LÍQUIDO  
CEFALORRAQUÍDEO

**ANE OTAEGUI ARRAZOLA**

**AÑO 2015**

**Directora**

**ELENA URDANETA**

**Co-director**

**PABLO MARTÍNEZ-LAGE**



Esta tesis doctoral se ha llevado a cabo gracias a una ayuda predoctoral del Gobierno Vasco (BFI-2010-108).



# **Agradecimientos**



A la Universidad del País Vasco y a la Fundación CITA-alzhéimer Fundazioa, por haberme proporcionado los medios técnicos y humanos necesarios para mi formación investigadora.

A los mecenas y colaboradores de la Fundación CITA-alzhéimer Fundazioa, por vuestra ayuda y compromiso. Al Gobierno Vasco, a la Diputación de Gipuzkoa y a la Fundación Etorbizi, por las ayudas recibidas en vuestros programas de apoyo a la investigación.

A la Asociación de Familiares de Enfermos de Alzhéimer en Guipúzcoa-AFAGI. Sin vuestra colaboración, el Proyecto Gipuzkoa Alzheimer nunca hubiera empezado a andar.

A todos los voluntarios del Proyecto Gipuzkoa Alzheimer y sus informadores, por vuestro tiempo, vuestra paciencia y vuestra amabilidad. Sois una parte imprescindible de “CITA” y de este trabajo de tesis doctoral. Gracias.

A la Dra. Elena Urdaneta, directora de esta tesis, por tu apoyo y tu interés en el proyecto. Tus aportaciones y tu opinión crítica han sido imprescindibles en este trabajo de tesis doctoral. Admiro tu profesionalidad y tu compromiso.

Al Dr. Pablo Martínez-Lage, co-director de esta tesis, por confiar en mí para llevar a cabo este proyecto y por revisar minuciosamente este trabajo de tesis doctoral. Gracias por todo lo que me has enseñado. Por tu generosidad para compartir tu conocimiento y tu pasión por la ciencia. Por todo esto y tu gran calidad humana, es un placer trabajar a tu lado.

A Pilar Amiano y a Ana Elbusto, por ayudarme en todos los pasos de este proyecto de tesis doctoral, desde la metodología hasta la discusión. Gracias por sacar lo mejor de mí durante estos años de trabajo, y por animarme hasta en los momentos más difíciles. Hacemos un buen equipo.

A todos los compañeros de “CITA”, porque *imaginamos y lo hacemos posible*. Al Dr. Gurutz Linazasoro, por la confianza depositada en mí para la realización de este trabajo de tesis doctoral. A Ainara, Amaya, Ana, Andrea, Iban, Iñaki, Jorge, Maider, Maite G., Maite M., Mirian, Montse, Naroa, Pablo y Zigor, gracias por vuestro trabajo en el Proyecto Gipuzkoa Alzheimer y en esta tesis, por vuestros ánimos y vuestra amistad.

A los alumnos en prácticas, Amaia, Ane, Fernando, Gonzalo, Irati, Leticia, Lierni y Maialen, por vuestra ayuda en la recogida de información en el Proyecto Gipuzkoa Alzheimer y por vuestro interés en este proyecto y en nuestro trabajo.

A todas las personas y centros colaboradores de este trabajo de tesis doctoral, por vuestro trabajo y vuestras sugerencias científicas: a Arantzazu Arrospide, por tu ayuda incondicional con los análisis estadísticos; a José María Huerta, por tus aclaraciones y tus conocimientos sobre actividad física; al equipo de neurociencias del Instituto Biodonostia, y en concreto a David Otaegui, por las determinaciones del genotipado de apolipoproteína E; al equipo de la Unidad de Alzheimer del Hospital Sant Pau, en concreto a Alberto Lleó, Daniel Alcolea y Juan Fortea, por las determinaciones de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo; y a los autores de las escalas empleadas en este estudio.

A mis amigos, porque os habéis preocupado por conocer la evolución de la tesis durante su desarrollo, y porque me hacéis sonreír hasta en los momentos más difíciles. Mirian, gracias por tus consejos y tus aportaciones a este trabajo de tesis doctoral, y lo más importante, gracias por estar ahí en todo momento, y ser un apoyo imprescindible en esta tesis y en mi vida.

A mi familia. Mila esker zuen ardura, zuen aholku eta zuen animoengatik. Ama y aita, gracias por estar siempre a mi lado y por creer en mí. Vuestra comprensión y vuestros consejos han sido fundamentales en este camino. Ama, aita, Xabier y Tsing Ling, gracias por vuestro apoyo incondicional, y por ser siempre un modelo de trabajo y constancia a seguir.

A Lander. Eskerrik asko. Zugatik ez balitz ez nintzateke tesi honen amaierara iritsiko. Tesia burutzen iragandako urte hauetan zehar elkar ezagutu dugu eta ez zait inoiz ahaztuko. Orain arte bizi izan dugun guztiak aurrera egiten lagundu dit, eta horrela bilakatu zara nire bizitzaren oinarri eta ardatza. Mila esker eman eta emango didazun bizitzagatik. Maite zaitut.





# Índice



## Introducción

1. Enfermedad de Alzheimer	
1.1. Incidencia, prevalencia y concepto de la enfermedad de Alzheimer .....	1
1.2. Neuropatología de la enfermedad de Alzheimer .....	3
1.3. Etiopatología de la enfermedad de Alzheimer .....	4
1.4. Marcadores biológicos de la enfermedad de Alzheimer .....	8
1.5. Etapas de la enfermedad de Alzheimer .....	12
1.6. Factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer .....	17
1.7. Prevención de la enfermedad de Alzheimer.....	21
2. Dieta mediterránea y enfermedad de Alzheimer	
2.1. Nutrientes, alimentos, patrones alimentarios y enfermedad de Alzheimer.....	25
2.2. Dieta mediterránea .....	27
2.3. Dieta mediterránea y enfermedad de Alzheimer.....	31
2.4. Dieta mediterránea y etiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer .....	35
2.5. Dieta mediterránea y estado cognitivo .....	37
3. Actividad física y enfermedad de Alzheimer	
3.1. Actividad física .....	42
3.2. Actividad física y enfermedad de Alzheimer.....	45
3.3. Actividad física y etiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer.....	46
3.4. Actividad física y estado cognitivo .....	48

## Hipótesis y Objetivos

Hipótesis.....	57
Objetivos .....	58

## Metodología

1. Población de estudio	
1.1. Proyecto Gipuzkoa Alzheimer .....	65

---

1.2. Criterios de inclusión y exclusión .....	66
2. Variables objeto de estudio	
2.1. Variables de exposición .....	68
2.2 Variables objetivo .....	75
2.3. Variables de confusión.....	79
3. Metodología estadística	
3.1. Población de estudio. Selección de la muestra.....	84
3.2. Adherencia a dieta mediterránea .....	85
3.3. Análisis univariantes .....	85
3.4. Análisis multivariantes. Modelos lineales generalizados.....	86
Listado de cuestionarios y materiales empleados .....	88
<b>Resultados</b>	
1. Población de estudio. Selección de la muestra.....	93
2. Adherencia a dieta mediterránea	
2.1. Control de calidad .....	94
2.2. Índices de adherencia a dieta mediterránea.....	94
3. Actividad física	
3.1. Grado de actividad física.....	98
3.2. Actividad física de ocio.....	98
4. Biomarcadores de enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo	
4.1. Niveles de $\beta$ -amiloide, <i>tau</i> y <i>tau</i> fosforilada en líquido cefalorraquídeo.....	99
4.2. Ratios <i>tau</i> / $\beta$ -amiloide y <i>tau</i> fosforilada/ $\beta$ -amiloide .....	99
5. Estado cognitivo	
5.1. Estado mental global.....	99
5.2. Índices de funciones cognitivas .....	99
5.3. Test cognitivos individuales.....	100

---

6. Detección de variables de confusión	
6.1. Detección de variables de confusión de la adherencia a dieta mediterránea ..	101
6.2. Detección de variables de confusión de la actividad física.....	104
6.3. Detección de variables de confusión de los biomarcadores de enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo.....	107
6.4. Detección de variables de confusión del estado cognitivo.....	111
7. Hipótesis 1: Adherencia a dieta mediterránea y biomarcadores de enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo	
7.1. Análisis univariantes de adherencia a dieta mediterránea y biomarcadores de enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo .....	121
7.2. Análisis multivariantes de adherencia a dieta mediterránea y biomarcadores de enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo .....	123
8. Hipótesis 2: Adherencia a dieta mediterránea y estado cognitivo	
8.1. Análisis univariantes de adherencia a dieta mediterránea y estado cognitivo	129
8.2. Análisis multivariantes de adherencia a dieta mediterránea y estado cognitivo .....	132
9. Hipótesis 3: Actividad física y biomarcadores de enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo	
9.1. Análisis univariantes de actividad física y biomarcadores de enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo.....	163
9.2. Análisis multivariantes de actividad física y biomarcadores de enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo.....	164
10. Hipótesis 4: Actividad física y estado cognitivo	
10.1. Análisis univariantes de actividad física y estado cognitivo.....	166
10.2. Análisis multivariantes de actividad física y estado cognitivo .....	169
<b>Discusión</b>	
1. Resultados más relevantes.....	191
2. Discusión de resultados	

---

2.1. Población de estudio. Selección de la muestra.....	193
2.2. Consideraciones metodológicas .....	198
2.3. Análisis pormenorizado de los resultados.....	206
2.4. Fortalezas y limitaciones del estudio .....	215
3. Futuras líneas de investigación	
3.1 Dieta mediterránea y patología vascular .....	217
3.2. Dieta mediterránea y volumen cerebral .....	218
3.3. Actividad física y patología vascular .....	218
3.4. Actividad física y volumen cerebral .....	219
<b>Conclusiones</b> .....	<b>225</b>
<b>Referencias</b> .....	<b>231</b>
<b>Anexos</b>	
Anexo I. Consentimiento informado.....	257
Anexo II. Ley Orgánica de Protección de Datos.....	260
Anexo III. Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (CFCA).....	261
Anexo IV. Alimentos incluidos en cada grupo de alimento .....	280
Anexo V. Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ).....	282
Anexo VI. Cuestionarios de funciones cognitivas .....	285
Anexo VII. Tablas suplementarias de los resultados de la Hipótesis 1 .....	287
Anexo VIII. Tablas suplementarias de los resultados de la Hipótesis 2 .....	301
Anexo IX. Tablas suplementarias de los resultados de la Hipótesis 3.....	353
Anexo X. Tablas suplementarias de los resultados de la Hipótesis 4 .....	363
Índice de figuras .....	395
Índice de tablas.....	397

## Índice de abreviaturas

$\beta$ A	$\beta$ -amiloide
AchE	Acetilcolinesterasa
AF	Actividad física
AGM	Ácidos grasos monoinsaturados
AGP-n3	Ácidos grasos poliinsaturados omega-3
AGS	Ácidos grasos saturados
AIBL	<i>Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Study of Aging</i>
AmC- $\beta$	Amiloidosis cerebral $\beta$ -asintomática
ApoE	Apolipoproteína E
BADS	Batería de evaluación conductual del síndrome disejecutivo
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro
CDR	<i>Clinical Dementia Rating</i>
CFCA	Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos
CREB	Proteína unida a elementos de respuesta de adenosín monofosfato cíclico
DASH	<i>Dietary Approach to Stop Hypertension</i>
DCL	Deterioro cognitivo ligero
DE	Desviación estándar
dMed	Dieta mediterránea
EA	Enfermedad de Alzheimer
ENRICA	Estudio de Nutrición y Riesgo Vascular en España
FCR	Figura Compleja de Rey
FCSRT	Test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke
FDG	Fluorodesoxiglucosa
HADS	Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión
HDL	Lipoproteínas de colesterol de alta densidad
IC	Intervalo de confianza
IFE	Índice de función ejecutiva
IGF	Factor de crecimiento insulínico
IMC	Índice de Masa Corporal
IMCP	Índice de memoria a corto plazo
IMG	Índice de memoria global
IMLP	Índice de memoria a largo plazo

IPAQ	Cuestionario Internacional de Actividad Física
IPS	Índice de Posición Social
IVP	Índice de velocidad de procesamiento
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LDL	Lipoproteínas de colesterol de baja densidad
MCC	Estudio Multi-Caso Control
MET	Equivalente metabólico
MMSE	Mini-Examen del Estado Mental
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONF	Ovillos neurofibrilares
OR	Odds ratio
p- <i>tau</i>	Proteína <i>tau</i> fosforilada
PATH	<i>Personality and Total Health</i>
PET	Tomografía por emisión de positrones
PGA	Proyecto Gipuzkoa Alzheimer
PiB	Pittsburgh B (2-[4-metilamino fenil]-1,3-benzotiazol-6-ol)
PPA	Proteína precursora del amiloide
PREDIMED	Estudio Prevención con Dieta Mediterránea
PS	Placas seniles
Q <sub>1</sub>	Percetil 25/cuartil 1
Q <sub>3</sub>	Percetil 75/ cuartil 3
RM	Resonancia magnética
ROS	Especies reactivas de oxígeno
RR	Riesgo relativo
r <sub>s</sub>	Coefficiente de correlación de Spearman
SUN	Estudio Seguimiento Universidad de Navarra
TA	Tensión arterial
TAM	Test de Alteración de la Memoria
TAVEC	Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense
TCS	<i>Three City Study</i>
TMT	Test de Rastreo Trail Making
VEGF	Factor de crecimiento endotelial
VO <sub>2</sub>	Volumen de oxígeno
WAIS	Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos
WHICAP	<i>Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project</i>





# **Introducción**



## **1. Enfermedad de Alzheimer**

### **1.1. Incidencia, prevalencia y concepto de la enfermedad de Alzheimer**

El conjunto de enfermedades que llevan a las personas al estado de demencia es una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre las personas mayores de 60 años. Demencia es la condición personal que se produce cuando una enfermedad quebranta el funcionamiento normal de la cognición, la conducta y los estados psicológicos con un grado de gravedad tal que impide el desarrollo de una vida autónoma. La demencia se define por la pérdida de la independencia que previamente se tenía para el funcionamiento normal en el contexto personal, laboral, familiar y social del individuo que la sufre. La demencia no es simplemente una parte del proceso normal del envejecimiento, se produce por un estado morboso del cerebro. Además de ser una enfermedad cerebral, en la medida en que mina las capacidades más genuinamente humanas, es además una afección de la persona y constituye una patología del núcleo familiar. La familia ha de cubrir y garantizar el cuidado de la persona demente y los familiares, especialmente el cuidador principal, sufren muy a menudo sobrecarga y desestructuración en sus relaciones conyugales o fraternales. La sociedad ha de dar respuesta a las necesidades de enfermos y cuidadores, de forma que la demencia es sin duda, una dolencia de todo el entramado social que atañe y amenaza a la comunidad entera.

La demencia constituye el gran reto y el enemigo común de la sostenibilidad de cualquier sistema sociosanitario. Su elevada prevalencia, el alto grado de discapacidad y dependencia que acarrea, el elevado coste anual que conlleva el cuidado de la persona demente y el fenómeno cada vez más fehaciente del progresivo envejecimiento de la población y la reducción paulatina del índice de personas activas (cotizantes) por cada persona dependiente, explican con contundencia la naturaleza de esta grave amenaza.

La demencia afecta a más de 26 millones de personas en el mundo. Dado el ritmo de envejecimiento de la población, se prevé que el número de pacientes se duplique en las próximas décadas (1). En el año 2050 habrá más de 104 millones de casos de alzhéimer en el mundo, y en Europa se pueden llegar a alcanzar los 36 millones de enfermos (1,2). En Euskadi, es fácil calcular para entonces un número de afectados cercano a las 80.000 personas (2,3). El coste mundial estimado de la demencia fue de

604 billones de dólares americanos en 2010, y aumentará junto con la prevalencia de la enfermedad (4).

La forma de demencia más frecuente es la producida por la enfermedad de Alzheimer (EA), que es responsable de un 60-70% de los casos. Le siguen en frecuencia las demencias asociadas a enfermedad vascular cerebral y otras demencias degenerativas como la enfermedad con cuerpos de Lewy, las degeneraciones lobares frontotemporales o la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson. Es habitual que en el cerebro de una persona con demencia coincidan dos o más patologías y, en este sentido, la forma más frecuente de demencia es aquella en la que coexisten lesiones degenerativas propias de la EA y lesiones de tipo vascular (5,6).

La EA es una enfermedad neurodegenerativa que afecta el estado cognitivo de forma gradual, a medida que las neuronas mueren y diferentes zonas del cerebro se atrofian. El síntoma cardinal en el alzhéimer es la pérdida de memoria, sin embargo, la enfermedad no debe entenderse como un proceso que afecta únicamente a la memoria. Otras funciones cognitivas como el lenguaje, orientación, percepción, programación de movimientos o cálculo y aritmética, atención y concentración se verán afectadas (7,8).

El cerebro no es solo sustento de la actividad cognitiva. También es el sustrato neurobiológico de nuestra conducta, comportamiento, estados de ánimo, personalidad, motivación y muchas otras esferas de nuestra vida psicológica. Por ello, en la EA también pueden aparecer manifestaciones de índole conductual y psicológico. Estos síntomas, que incluyen los cambios de personalidad, irritabilidad, ánimo bajo, ideas delirantes, apatía, alucinaciones, agitación o trastornos del sueño pueden aparecer en el curso de la enfermedad.

Además, en la medida en que se van afectando las capacidades cognitivas aparecen problemas a la hora de llevar a cabo las actividades diarias tanto en plano laboral profesional como en la vida social y familiar. Los síntomas de discapacidad funcional se producirán al inicio en actividades intelectualmente más exigentes o complejas (el trabajo por ejemplo). Conforme avance el proceso, puede aparecer limitación en otras actividades más cotidianas como el manejo de las cuentas, uso del dinero, utilización del transporte público, manejo de electrodomésticos o ir de compras. Sólo en las fases más avanzadas aparecerán problemas en las actividades básicas de la vida diaria (aquellas que garantizan o son necesarias para la supervivencia del individuo como comer, andar o vestirse) (6).

## 1.2. Neuropatología de la enfermedad de Alzheimer

Tal como la describió Alois Alzheimer a principios del siglo pasado, la EA se caracteriza por la presencia de atrofia cerebral, placas seniles (PS) y ovillos neurofibrilares (ONF). La pérdida neuronal y la disfunción y pérdida sináptica son también características (9).

### 1.2.1. Placas seniles/Placas de amiloide

La EA se caracteriza por la presencia de PS o placas de amiloide en el cerebro (10). Estas placas fueron descubiertas por primera vez por Alois Alzheimer en 1910. El diagnóstico neuropatológico de la EA exige la presencia de PS. Las PS son depósitos extracelulares de péptido  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ A) con morfología diversa, según la cual se diferencian las placas de núcleo denso y las placas difusas (9,11). Las placas de núcleo denso son depósitos fibrilares de  $\beta$ A con un núcleo compacto que se rodea de neuritas degeneradas distróficas (placas neuríticas), astrocitosis reactiva y activación de células de la microglía (8,9,11). Este tipo de PS se asocian a pérdida neuronal, disfunción sináptica y deterioro cognitivo. Por ello, las placas de núcleo denso son las que marcan el diagnóstico (9,11). Dichas placas aparecen inicialmente en áreas del córtex frontobasal y parietal, y se extienden a regiones temporales, frontales, parietales, giros cingulares, para terminar expandiéndose a la práctica totalidad de la corteza cerebral (11,12). Las placas difusas, en cambio, son depósitos de  $\beta$ A amorfos formados por estructuras no-neuríticas. No se asocian a la respuesta de las células gliales ni a disfunción sináptica. Este tipo de PS no se emplean como marcadores diagnósticos, debido a que su presencia es común en personas cognitivamente sanas. En muchos casos hay también depósitos de  $\beta$ A en la pared vascular, que se conocen bajo el nombre de angiopatía amiloide cerebral (11).

### 1.2.2. Ovillos neurofibrilares

Los ONF son agregados fibrilares intracelulares de proteína *tau* hiperfosforilada y anormalmente configurada (9,11). Los ONF están presentes en la EA, pero no son lesiones neuropatológicas específicas de la enfermedad, ya que están presentes también en otras enfermedades neurodegenerativas; a estas enfermedades que cursan con ONF se les conoce también bajo el nombre de *taupatías* (13). A pesar de no ser una lesión exclusiva de la EA, el número de ONF es un indicador de la gravedad de la enfermedad (11). Inicialmente, los ONF, aparecen predominantemente en la corteza entorrinal,

después se observan en hipocampo y amígdala, y se expanden posteriormente por todo el neocórtex (11,12).

### 1.2.3. Pérdida neuronal y sináptica

La pérdida neuronal es el sustrato patológico de la atrofia cerebral, se asocia a la presencia de ONF y correlaciona positivamente con el grado de deterioro (11). La pérdida neuronal comienza de forma significativa en la corteza entorrinal y el hipocampo (12).

Está bien establecido que en la EA hay una disfunción sináptica, que se ha relacionado con la presencia de oligómeros de  $\beta A$  en las membranas sinápticas y con la densidad de PS (13). Se ha demostrado, que además de la disfunción, la EA produce una disminución significativa de la densidad de sinapsis en áreas corticales (14). Según avanza la enfermedad, la disfunción sináptica se agrava hasta llegar a ser desproporcionada respecto a la pérdida neuronal (11,13). Parece, por tanto, que la disfunción sináptica precede y excede a la pérdida neuronal y es la lesión neuropatológica que mejor se relaciona con el grado de demencia (11).

## **1.3. Etiopatología de la enfermedad de Alzheimer**

### 1.3.1. Hipótesis del amiloide

El  $\beta A$  es un péptido de 36 a 43 aminoácidos producto del metabolismo natural del organismo. Los monómeros de 40 aminoácidos ( $\beta A_{1-40}$ ) son más abundantes que las especies neurotóxicas y propensas a la agregación de 42 aminoácidos ( $\beta A_{1-42}$ ). Los fragmentos de  $\beta A$  se originan por proteólisis de la proteína precursora del amiloide (PPA), a través de la acción enzimática de una  $\beta$ -secretasa (BACE-1) y una  $\gamma$ -secretasa, un complejo de proteínas que contiene presenilina-1 en el núcleo catalítico (13) (**Figura I.1**). El desequilibrio entre la producción y la eliminación de  $\beta A$ , hace que los péptidos se acumulen y agreguen formando oligómeros intermediarios solubles, que son tóxicos para las sinapsis, así como fibrillas insolubles, que son los componentes principales de las placas de núcleo denso (principalmente  $\beta A_{1-42}$ ) y de la angiopatía amiloidea cerebral (principalmente  $\beta A_{1-40}$ ) (11). La generación de un exceso de  $\beta A$  se ha postulado como el origen de la EA, tal como describieron Hardy y Higgins en 1992 (hipótesis de la cascada amiloide) (15). Se sabía que las personas con síndrome de Down, que tienen tres copias del cromosoma 21 en el que se encuentra el gen de la PPA, desarrollan EA.

Además, se habían descubierto las primeras mutaciones que causaban la forma familiar de la EA de inicio temprano, precisamente en el gen la PPA. Sobre esta base, Hardy y Higgins propusieron que los depósitos de  $\beta$ A son los que inducen la hiperfosforilación de *tau*, la muerte neuronal, la disfunción sináptica y el daño vascular que sufre el cerebro.

Esta hipótesis sigue vigente (16), pero no está definitivamente demostrada. Los hallazgos recientes defienden que la formación inicial de  $\beta$ A y ONF podría ser independiente. De hecho, parece que la *taupatía* aparecería en primer lugar, pero no estaría directamente relacionada con el posterior desarrollo de la EA. Las PS, que se formarían posteriormente, e independientemente de esta *taupatía* preexistente, son las que darían lugar a la enfermedad. Además, parece que las PS acelerarían la hiperfosforilación de *tau* a través de mecanismos que aún se desconocen (17). Algunos autores indican que diversas proteínas quinasas y fosfatasas, como la glucógeno sintasa quinasa-3 $\alpha/\beta$ , las quinasas activadas por mitógeno y la proteína fosfatasa 2A, son las responsables de la fosforilación de la proteína *tau*, e incluso de algunos procesos de agregación de  $\beta$ A (13,18-20).

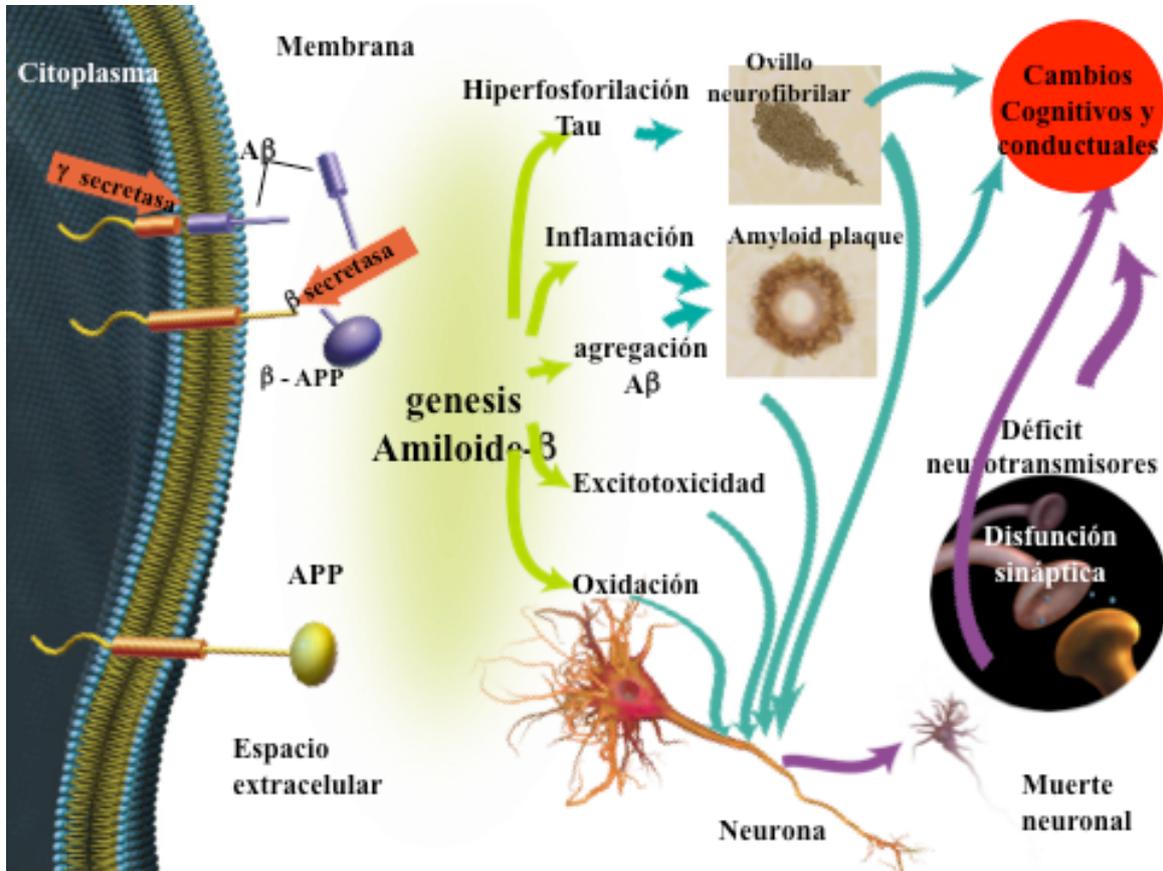
### 1.3.2. Cascada del amiloide

Cada vez está más establecido, que la acumulación de  $\beta$ A y la hiperfosforilación de *tau* se siguen de una serie de fenómenos biológicos a nivel neuronal y glial (inflamación, cambios de expresión génica, daño oxidativo, disfunción mitocondrial, activación de quinasas), que inducen neurodegeneración, disfunción y pérdida sináptica, cambios en la conectividad cerebral, hipometabolismo cortical, disfunción neuronal, muerte neuronal y atrofia cerebral (13,15) (**Figura I.1**). De hecho, estos procesos de disfunción mitocondrial, estrés oxidativo e inflamación explicarían por qué la muerte neuronal es desproporcionada respecto a la presencia de ONF en el cerebro. Sin embargo, hay otras hipótesis que apuntan a que son la inflamación, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial los que inducen la acumulación de  $\beta$ A y ONF (21-23).

#### *1.3.2.1. Disfunción mitocondrial*

El  $\beta$ A inhibe enzimas mitocondriales importantes, como la citocromo C oxidasa. Consecuentemente, el transporte de electrones, la producción de ATP, el consumo de oxígeno y el potencial de la membrana mitocondrial se ven dañados. En este contexto,

se incrementa la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), causando estrés oxidativo, liberación del citocromo C y apoptosis (13).



**Figura I. 1.** Procesos etiopatológicos de la enfermedad de Alzheimer (EA), desde la formación de los péptidos de  $\beta$ -amiloide hasta la muerte neuronal, patología sináptica y afectación del estado cognitivo (Figura de J.M. Martínez-Lage).

Abreviaturas: APP, proteína precursora de amiloide;  $\beta A$ , péptidos  $\beta$ -amiloide.

### 1.3.2.2. Estrés oxidativo

Además del estrés oxidativo provocado por la disfunción mitocondrial, el  $\beta A$  es un potente generador de ROS. El aumento de estrés oxidativo da lugar a la peroxidación de lípidos de membranas y a la oxidación de proteínas y enzimas, agravando el desequilibrio energético (13).

### 1.3.2.3. Inflamación

La microglía y los astrocitos se activan por la presencia de  $\beta A$ . Inicialmente la microglía fagocita y degrada el  $\beta A$ , pero la activación crónica de la microglía desencadena una cascada de citoquinas dañinas (interleuquina-1, interleuquina-6 y el

factor de necrosis tumoral- $\alpha$ ). Los astrocitos también inducen la liberación de proteínas de fase aguda ( $\alpha$ -macroglobulina, proteína C reactiva, etc.) que pueden tanto agravar, como corregir los efectos del  $\beta$ A (13).

El nivel de una glicoproteína inflamatoria denominada YKL-40 en líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra correlaciones con la edad y con los niveles de la proteína *tau* en LCR (24-26). Parece que la neuroinflamación juega un papel importante en el desarrollo de la EA, y algunos autores defienden que podría ser la causa de la acumulación de  $\beta$ A (27,28).

#### *1.3.2.4. Vía de la señalización de insulina*

La vía de la señalización de insulina está alterada en la EA y podría jugar un papel en la disfunción sináptica y la pérdida de la homeostasis energética. Se desconoce si los depósitos de  $\beta$ A son los responsables de la reducción de receptores insulínicos, proteínas transportadoras de glucosa y otros componentes de la señalización de la insulina presentes en el enfermo de alzhéimer. Sin embargo, se sabe que la insulina podría disminuir la agregación de  $\beta$ A (29). La resistencia insulínica hace que la glucosa no llegue a las neuronas, y las haga susceptibles a la oxidación y otros insultos metabólicos que favorecen la disfunción sináptica (13).

#### *1.3.2.5. Disfunción sináptica*

El  $\beta$ A, en concreto los oligómeros de  $\beta$ A, dañan la plasticidad sináptica y la transmisión de información basal reduciendo el número de dendritas, inactivando receptores post-sinápticos e inhibiendo la liberación de neurotransmisores. Concretamente, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y su receptor tirosina quinasa B quedan inhibidos por el  $\beta$ A, provocando la inactivación de la sinapsina-I y de la proteína unida a elementos de respuesta de adenosín monofosfato cíclico (CREB) (13); la sinapsina-I se relaciona con la plasticidad sináptica, así como, con la liberación de neurotransmisores y el mantenimiento de los contactos sinápticos; la CREB, además de promover la plasticidad sináptica, es necesaria para la formación de memoria y el aprendizaje (30,31).

#### 1.4. Marcadores biológicos de la enfermedad de Alzheimer

Un biomarcador es una característica o cambio fisiológico, bioquímico o morfológico medible y evaluable a nivel molecular, bioquímico o celular, que actúa como indicador de un proceso biológico o patológico, o como indicador de la respuesta a una intervención terapéutica. En el caso de una enfermedad, un biomarcador sería un indicador que se utiliza para valorar el riesgo o la presencia de una enfermedad.

Tradicionalmente, ante un paciente con un cuadro clínico de demencia, el diagnóstico de certeza de la EA sólo podía establecerse mediante el estudio neuropatológico del material cerebral obtenido en la autopsia, si se demostraba la presencia de los cambios neuropatológicos típicos de la EA, atrofia cerebral, pérdida neuronal, PS y ONF. En las últimas décadas, ha sido ardua la búsqueda de biomarcadores que permitieran establecer con fiabilidad la presencia de la neuropatología de la enfermedad antes del fallecimiento del enfermo y el examen necrópsico. Tales biomarcadores debían reflejar la neuropatología con una sensibilidad y especificidad diagnóstica de al menos el 80% respecto al examen necrópsico, y cumplir las exigencias propias de fiabilidad, reproducibilidad, escasa invasividad, aplicabilidad fácil y bajo coste económico.

Los frutos de esta intensa investigación han permitido desarrollar biomarcadores bioquímicos y de neuroimagen válidos para la detección de los depósitos de  $\beta$ A (tomografía por emisión de positrones con radiofármacos ligados de amiloide, PET-amiloide, y determinación de niveles de  $\beta$ A en LCR); presencia de ONF (determinación de niveles de proteína *tau* y proteína *tau* fosforilada, *p-tau*); disfunción sináptica (metabolismo cerebral cortical mediante PET de glucosa o con fluorodesoxiglucosa, PET-FDG); atrofia cerebral (resonancia magnética, RM, estructural). Estos biomarcadores se han clasificado como aquellos propios de la etiopatogenia de la enfermedad (marcadores de amiloide y *tau*) y aquellos que reflejan fenómenos neurodegenerativos secundarios (atrofia cerebral en RM y disminución de metabolismo cortical en PET-FDG). Además, los marcadores genéticos que revelan la presencia de una mutación patogénica causante de EA familiar (mutaciones en el gen de la PPA y en los genes de las presenilinas), adquieren un valor diagnóstico, a diferencia de los marcadores genéticos que únicamente lo son del mayor o menor riesgo, como el polimorfismo del gen de la Apolipoproteína E (ApoE) y otros polimorfismos de riesgo con mucho menor impacto (puente integrador 1, BIN1; clusterina; transportador ABC-

A7; receptor del complemento tipo 1, CR1; proteína de ensamblaje a clatrina, PICALM; y otros).

#### 1.4.1. Marcadores de amiloide

La detección de depósitos fibrilares de  $\beta$ A mediante PET-amiloide o determinación de los niveles de  $\beta$ A<sub>1-42</sub> en LCR son los biomarcadores de la patología amiloide disponibles hoy. Ambos procedimientos han sido incorporados en los nuevos criterios diagnósticos de la EA propuestos por los Institutos Nacionales de Envejecimiento americanos y la *Alzheimer's Association* (32).

Se ha investigado el posible papel de las determinaciones de los niveles de  $\beta$ A en plasma, como biomarcador para la detección de la EA. Los datos obtenidos han sido contradictorios y no permiten otorgarles valor diagnóstico ni de riesgo (33), aun cuando un meta-análisis ha concluido que la ratio de  $\beta$ A<sub>1-42</sub>/ $\beta$ A<sub>1-40</sub> baja en plasma se asocia a un riesgo mayor de EA, sin que se encontrara relación alguna para los niveles aislados de  $\beta$ A<sub>1-42</sub> o  $\beta$ A<sub>1-40</sub> (34).

##### *1.4.1.1. $\beta$ -amiloide en tomografía por emisión de positrones*

La PET se basa en la detección y el análisis de la distribución de un radiofármaco ligando de vida media corta, que se inyecta previamente al paciente por vía intravenosa. Actualmente existen diferentes radiofármacos o ligandos para la placa amiloide. La localización y fijación específica de estas sustancias en las placas difusas y neuríticas de  $\beta$ A en el córtex cerebral, está extensamente estudiada y validada en estudios neuropatológicos y estudios de seguimiento con comprobación *post-mortem* (35). Los radiofármacos ligandos más empleados son el compuesto Pittsburgh B (PiB; 2-[4-metilamino fenil]-1, 3-benzotiazol-6-ol) marcado con el isótopo carbono-11 y flutemetamol, florbetaben y florbetapir, marcados con el isótopo flúor-18 (36-38).

##### *1.4.1.2. $\beta$ -amiloide en líquido cefalorraquídeo*

En los últimos años, se han desarrollado técnicas de determinación de los niveles de  $\beta$ A, en concreto de la forma de 42 aminoácidos ( $\beta$ A<sub>1-42</sub>), en el LCR mediante ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas-ELISA. La obtención de LCR se hace a través de una punción lumbar, procedimiento que si bien tiene un carácter invasivo, ha demostrado ser una práctica segura en el contexto de la investigación y el diagnóstico de

la EA (39). Los niveles bajos de  $\beta$ A en LCR reflejan la presencia de depósitos de  $\beta$ A fibrilar en la corteza, tanto en estudios *post-mortem*, como en estudios por biopsia cerebral (40) y los pacientes con EA muestran niveles bajos de  $\beta$ A en LCR (41,42). La sensibilidad de los marcadores de  $\beta$ A en LCR para la detección de depósitos corticales de placas de amiloide se ha señalado en un 96,4% (43). Los niveles de  $\beta$ A en LCR reflejan también fielmente la presencia depósitos de  $\beta$ A en el cerebro en estudios con PET-amiloide con flutemetamol (índice kappa=0,85) (44).

Las limitaciones del uso de los niveles de  $\beta$ A en LCR para el diagnóstico de EA, están en relación con su gran sensibilidad a factores pre-analíticos y analíticos, que determinan una variabilidad no desdeñable de las determinaciones inter-laboratorio, y que obliga a cada laboratorio a determinar sus propios puntos de corte (45). Así, la literatura ofrece puntos de corte dispares que varían desde los 500 a los 643 pg/ml en series clínicas (46,47) o los 515 ó 539 pg/ml en series anatomopatológicas (42,48).

#### 1.4.2. Marcadores de neurodegeneración

Los biomarcadores de neurodegeneración incluyen: las determinaciones de los niveles de proteína *tau* y *p-tau* en LCR; la presencia de atrofia en pruebas de neuroimagen estructural; y el hipometabolismo cerebral en estudios de PET-FDG.

##### *1.4.2.1. Proteína tau y tau fosforilada en líquido cefalorraquídeo*

En LCR se cuantifican tanto la proteína *tau* como la *p-tau*. Los niveles de ambas proteínas en LCR correlacionan positivamente con la presencia de ONF, y los pacientes con EA muestran niveles elevados de ambas en LCR (48,49). Al igual que ocurre con la determinación de los niveles de  $\beta$ A, existe una variabilidad en las determinaciones inter-laboratorio, que obliga a cada laboratorio a determinar sus propios puntos de corte, que varían desde 350 pg/ml a 450 pg/ml para las determinaciones de proteína *tau* total (45,48). Se había sugerido que los niveles de *tau* varían según la edad, y que sería necesario utilizar puntos de corte distintos para personas jóvenes y mayores (300 pg/ml para edades de 21-50 años; 450 pg/ml para 51-70 años; 500 para >71 años) (47)(50).

##### *1.4.2.2. Atrofia y pérdida de integridad estructural en resonancia magnética*

La atrofia medida a través de RM refleja el grado de disminución del volumen cerebral regional que se produce con la pérdida neuronal, uno de los hechos

neuropatológicos fundamentales de la EA. Evidentemente, hay atrofia cerebral también en otras enfermedades neurodegenerativas que producen demencia. Lo que caracteriza a la atrofia de la EA, es su distribución topográfica específica. Inicialmente hay atrofia en estructuras del lóbulo temporal medial como la corteza entorrinal, hipocampo y amígdala, así como en el cíngulo posterior y precúneo. Posteriormente, la pérdida de volumen cerebral regional se extiende al lóbulo temporal ventral y lateral, lóbulo parietal inferior y superior, ínsulas y lóbulo frontal. La topografía de la pérdida de volumen cerebral regional se correlaciona además con la de los depósitos de ONF. La presencia de atrofia en el lóbulo temporal medial, se relaciona con el déficit de memoria y la atrofia posterior en corteza temporal, parietal y frontal, se asocia con el deterioro de otras funciones cognitivas como la capacidad visuoperceptiva, lenguaje y funciones ejecutivas (51). Así, los cambios de volumen en volumen cerebral total, corteza entorrinal, hipocampo y el volumen del lóbulo temporal, así como el aumento del volumen ventricular, correlacionan estrechamente con cambios en el estado cognitivo, lo que les da validez como marcadores de la progresión del curso clínico de la EA (51,52). La atrofia temporal medial se ha propuesto como marcador diagnóstico de la EA en los nuevos criterios diagnósticos de los Institutos Nacionales de Envejecimiento americanos y la *Alzheimer's Association* (32).

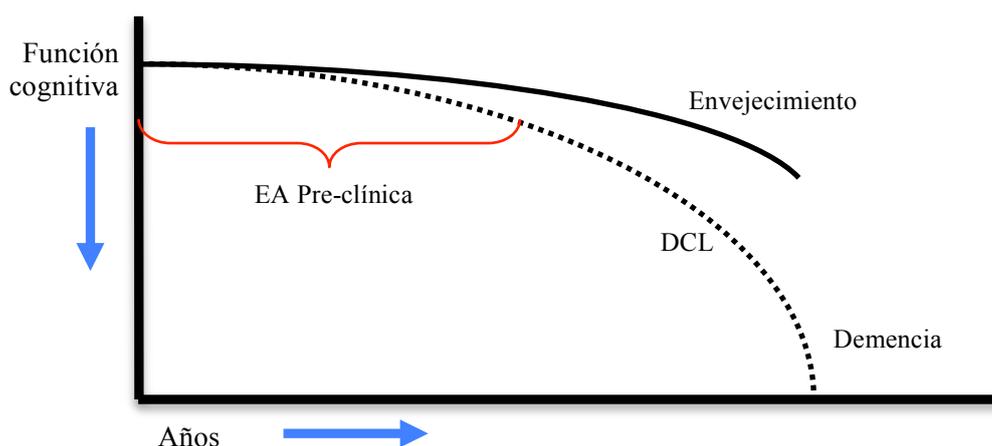
La atrofia cerebral se puede medir por inspección visual de imágenes de RM y mediante escalas semicuantitativas que cuantifican el grado de atrofia, como la escala de atrofia temporal medial de Scheltens (53). Además, se dispone de programas de procesamiento de imágenes automatizados que permiten cuantificar el volumen de las diferentes regiones del cerebro (54). Asimismo, hay otros parámetros de estimación de cambios cerebrales estructurales en distintas secuencias de RM, como las imágenes de espectroscopia, tensor de difusión, que se emplean más en investigación que como marcadores diagnósticos establecidos (51).

#### *1.4.2.3. Metabolismo cerebral en tomografía por emisión de positrones de Glucosa*

El metabolismo cerebral cortical puede investigarse mediante la técnica de PET con la administración de FDG marcada con el isótopo flúor-18 (54). El metabolismo cortical refleja la actividad sináptica. En la EA, es característico el hipometabolismo en la región del cíngulo posterior en las fases más iniciales (55). Posteriormente, aparece hipometabolismo temporo-parietal bilateral que se extiende a regiones frontales en las fases avanzadas.

## 1.5. Etapas de la enfermedad de Alzheimer

La EA se ha definido tradicionalmente por la asociación de demencia con cambios neuropatológicos de atrofia cerebral, depósito de PS, ONF, pérdida de sinapsis y muerte neuronal. Las PS contienen formas agregadas de  $\beta A$  y los ONF y neuritas distróficas contienen *p-tau*. La disponibilidad de biomarcadores ha permitido ahora definir la EA en personas con síntomas cognitivos y conductuales típicos o atípicos, por la positividad de biomarcadores fisiopatológicos del depósito cerebral de  $\beta A$ , a saber, disminución de  $\beta A$  en LCR, retención aumentada de ligandos de  $\beta A$  en PET o presencia de una mutación patogénica. Los biomarcadores fisiopatológicos y los marcadores de neurodegeneración (atrofia en RM, hipometabolismo en PET-FDG, aumento de niveles de *tau* y/o *p-tau* en LCR), han permitido definir la EA en fase pre-demencia o prodrómica así como detectar y estudiar la EA en fase pre-clínica en sujetos asintomáticos (43,56). Hoy en día, se afirma que el proceso etiopatogénico y neuropatológico de la EA comienza hasta 10-20 años antes de la aparición de los primeros síntomas (16,56,57), y la disponibilidad de biomarcadores fiables, ha impulsado el estudio de las fases pre-clínicas de la enfermedad y la definición de 3 etapas bien diferenciadas: una primera etapa de EA pre-clínica, seguida de una segunda etapa prodrómica de deterioro cognitivo ligero (DCL) y una última etapa de demencia por EA (6,56) (**Figura I.2**).



**Figura I. 2.** Modelo de la trayectoria clínica de la enfermedad de Alzheimer (EA) (Figura modificada de Sperling (56)). La etapa pre-clínica de la EA precede a la de deterioro cognitivo ligero (DCL) y por último a la de demencia. Este diagrama representa un modelo hipotético de las fases de la EA, pero no implica que todos los individuos con marcadores de  $\beta$ -amiloide positivo desarrollarán la enfermedad.

Abreviaturas: EA, enfermedad de Alzheimer; DCL, deterioro cognitivo ligero.

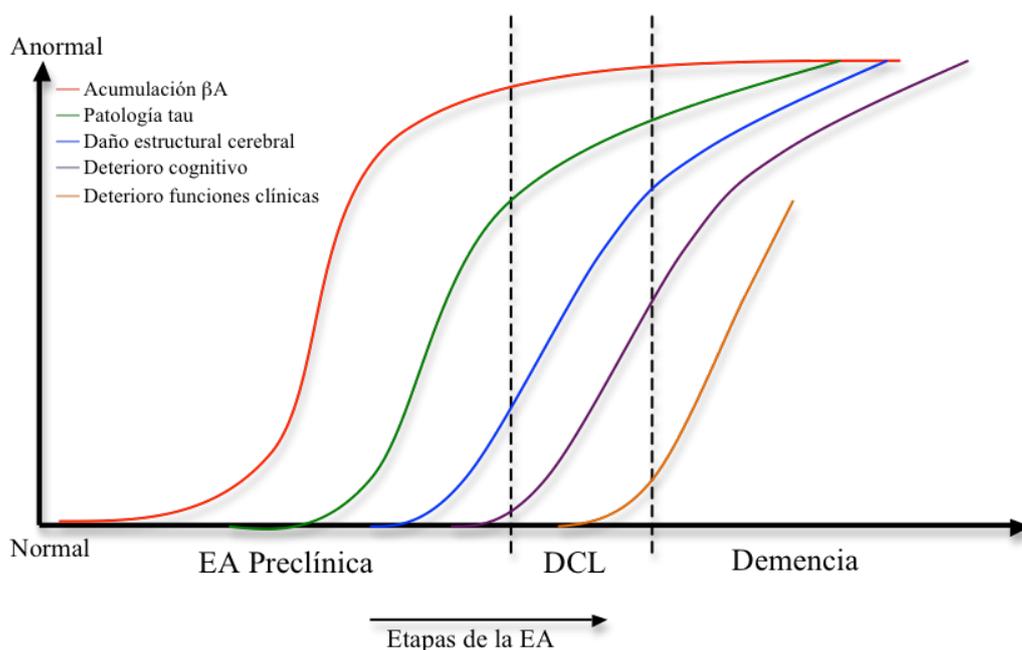
### 1.5.1. 1º Etapa: enfermedad de Alzheimer pre-clínica

La etapa pre-clínica de la EA es aquella en la que un individuo presenta cambios neuropatológicos típicos de EA en su cerebro, pero no manifiesta ninguno de sus síntomas y tiene rendimientos normales en pruebas cognitivas (**Figura I.3**). Clínicamente, la fase pre-clínica de la enfermedad se caracteriza por la positividad de los biomarcadores fisiopatológicos en una persona asintomática y cognitivamente normal (6,16,56). Terminológicamente, se han distinguido las situaciones de “asintomáticos en riesgo” en aquellas personas asintomáticas que tienen biomarcadores positivos de la situación de EA pre-clínica “propiamente dicha”, que se produce en las personas asintomáticas que son portadoras de una mutación patogénica causante de la forma familiar de la enfermedad. Estas últimas desarrollarán la enfermedad con seguridad, mientras que en las primeras, el pronóstico de la situación de “asintomático en riesgo”, no estaría definitivamente establecido.

La presencia de patología propia de la EA en el examen necrópsico de personas que fallecían sin sintomatología cognitiva, es un fenómeno que se conocía desde hacía años. En los últimos años, la disponibilidad de los biomarcadores ha permitido corroborar la presencia de indicadores positivos de EA, y más en concreto la presencia de depósitos de  $\beta$ A entre los sujetos incluidos en diversos estudios como controles sanos, sin síntomas y con rendimientos normales en las pruebas cognitivas (52,58-61). La reciente formulación de criterios diagnósticos para la EA por parte de los Institutos Nacionales de Envejecimiento americanos y la *Alzheimer's Association* incluyó una propuesta de criterios para la demencia por EA (62), otra para el diagnóstico de DCL por EA (63) y una tercera propuesta que sentó las bases para la definición de EA pre-clínica (56). Reisa Sperling y col., propusieron el término “amiloidosis cerebral  $\beta$ -asintomática” (AmC- $\beta$ ) para esta fase pre-clínica, y clasificaron tres situaciones distintas en función de los resultados de los biomarcadores o, dicho en otras palabras, tres estadios de AmC- $\beta$  (56). La amiloidosis podía darse de forma aislada, asociada a positividad de los marcadores de degeneración y asociada a mínimos cambios cognitivos (64-67) (**Figura I.3**). Así, los tres estadios de AmC- $\beta$  serían: estadio 1 de AmC- $\beta$  sin otros hallazgos; estadio 2 de AmC- $\beta$  con evidencia de neurodegeneración (daño estructural); y estadio 3 de AmC- $\beta$  con evidencia de neurodegeneración y cambios cognitivos sutiles (56). La situación en la que hay evidencia de

neurodegeneración con marcadores de  $\beta$ A negativos, se ha denominado como “sospecha de patología no amiloide” (68).

En la cohorte de 529 sujetos asintomáticos del estudio de Rochester, con una edad media de 78 años, un 16% presentaban AmC- $\beta$  en estadio 1, un 12% en estadio 2 y un 2% en estadio 3, clasificados según los resultados obtenidos a través de PET-PIB, PET-FDG y RM (69). En otra cohorte de 311 sujetos asintomáticos, con una media de edad de 72,9 (desviación estándar, DE=6) años, la clasificación se realizó teniendo en cuenta los niveles de  $\beta$ A y *tau* en LCR y un 15% presentaban AmC- $\beta$  en estadio 1, un 12% en estadio 2 y un 4% en estadio 3 (70).



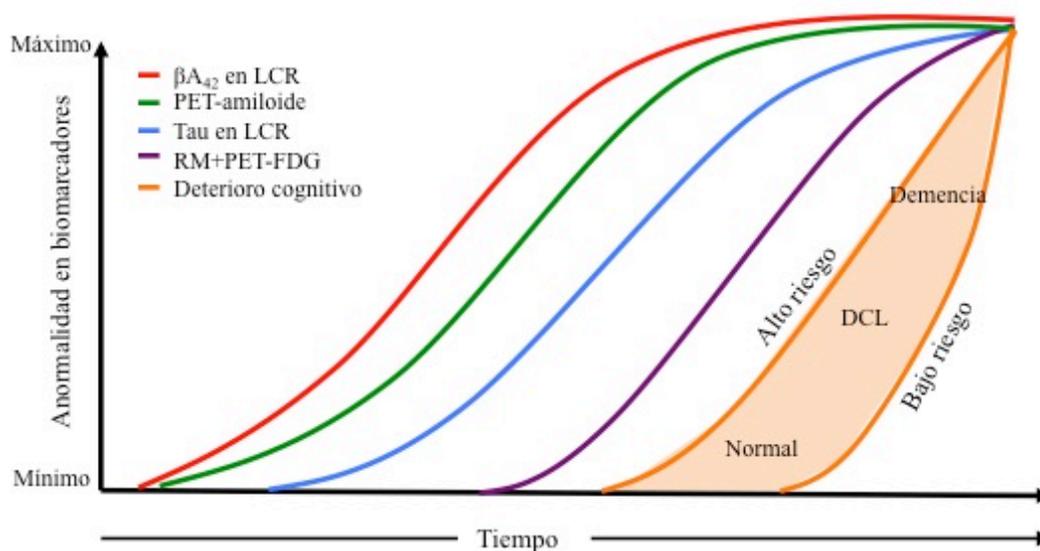
**Figura I. 3.** Modelo hipotético de los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer (EA) expandido, para explicar la fase pre-clínica (Figura modificada de Jack (16)). Se representa el cambio desde niveles normales hasta anormales de biomarcadores (eje y) en función de la etapa de la EA (eje x). El primer biomarcador que aparecería en la etapa pre-clínica sería el  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ A), seguido del daño neuronal y la atrofia cerebral. En la última fase de esta etapa, empezaría a deteriorarse el estado cognitivo, pero la enfermedad aún no se manifestaría clínicamente.

Abreviaturas:  $\beta$ A,  $\beta$ -amiloide; EA, enfermedad de Alzheimer; DCL, deterioro cognitivo ligero.

Los datos acumulados en los últimos años sobre los biomarcadores de EA en personas asintomáticas, llevaron a Clifford Jack a proponer un modelo dinámico de cambios en los biomarcadores según el cual el primer fenómeno sería la positividad de los marcadores de  $\beta$ A, posteriormente aparecerían los marcadores positivos de patología *tau*, seguidos de los marcadores de daño estructural y finalmente aparecería los síntomas clínicos de deterioro cognitivo y demencia (**Figura I.3**) (16). Según este

modelo, la curva de cada biomarcador, por tanto de cada hecho patogénico, tendría una morfología sigmoidea y así, los depósitos de  $\beta$ A alcanzarían una meseta en la última fase de esta etapa pre-clínica (52,56). A partir de este punto, no se generarían más depósitos, pero el daño causado por estos depósitos sería irreversible. Este hecho explicaría en parte que la terapia inmunológica anti- $\beta$ A haya fracasado en los pacientes con demencia ya establecida, ya que a pesar de ser efectiva en reducir los depósitos de  $\beta$ A, no aportó beneficio clínico alguno (71).

El modelo de Jack no ha sido del todo confirmado en estudios longitudinales y, de hecho, el propio autor lo modificó en un trabajo publicado tres años más tarde (17), en el que, si bien mantuvo el esquema general de la secuencia de cambios, hubo de señalar que las etapas de la EA no ocurren necesariamente de forma sucesiva en el tiempo y hacer hincapié en el hecho de la asociación pobre entre la situación de los biomarcadores y la expresión clínica en forma de deterioro cognitivo o demencia (**Figura I.4**).



**Figura I. 4.** Modelo hipotético de los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer (EA) actualizado, para explicar la fase pre-clínica (Figura modificada de Jack (17)). Se representa el cambio desde niveles normales hasta anormales de biomarcadores (eje y), reflejando la pobre asociación con las diferentes etapas de la enfermedad. El primer biomarcador que aparecería en la etapa pre-clínica sería el  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ A), seguido del daño neuronal, la atrofia cerebral y el deterioro cognitivo.

Abreviaturas:  $\beta$ A,  $\beta$ -amiloide; LCR, líquido cefalorraquídeo; PET, tomografía por emisión de positrones; RM, resonancia magnética; FDG, fluorodesoxiglucosa; DCL, deterioro cognitivo ligero.

### 1.5.2. 2º Etapa: deterioro cognitivo ligero por enfermedad de Alzheimer

Antes de originar un cuadro de demencia, caracterizado por la pérdida de autonomía e independencia para las actividades diarias, la EA pasa por una fase en la que hay deterioro cognitivo pero sin afectación funcional en las actividades de la vida diaria. Es la fase que se ha dado en llamar de DCL (72,73). Los pacientes con DCL tienen fallos de memoria corroborados en pruebas psicométricas, mantienen una función cognitiva general normal, llevan a cabo una vida autónoma y no cumplen criterios de demencia. Estos pacientes tienen una tasa anual de progresión a demencia del 12-15%. El valor del constructo DCL se ha cuestionado, porque no todos los pacientes progresan a demencia y no todos tienen EA. Aún así, se sabe que un 40-60%, de pacientes con DCL tienen una EA, por lo que se hace necesario contar con marcadores que permitan identificarlos (74). Es importante la caracterización clínica y cognitiva. El uso de determinadas pruebas neuropsicológicas que detectan el síndrome amnésico de tipo hipocámpico (déficit en la codificación y almacenamiento), frente a los síndromes amnésicos disejecutivos con déficit de evocación, permite ya identificar los pacientes con mayor probabilidad de tener una EA como causa de su DCL, y con mayor riesgo de progresión a demencia (63). Los pacientes con DCL se pueden clasificar en función del número de dominios cognitivos afectados (único vs múltiple) y de la existencia de afectación de la memoria (amnésico vs no amnésico). El subtipo de DCL que presenta una mayor probabilidad de asociarse a una EA, es el DCL amnésico, ya sea de dominio único o múltiple (75).

En esta etapa se detectan depósitos de  $\beta$ A en PET (35,76,77) y en LCR, los niveles de  $\beta$ A están disminuidos y los de *tau* aumentados en comparación con sujetos sanos (64,66). La atrofia cerebral es detectable y se da principalmente en el hipocampo (78); se ha demostrado que el volumen hipocámpico en DCL es entre un 10% y un 15% menor que en sujetos sanos (79) (**Figuras I.3-I.4**). La positividad de los biomarcadores en los sujetos que cumplen los criterios clínicos de DCL, define la presencia de una EA como etiología y determina el pronóstico en cuanto al riesgo alto de desarrollar demencia y pérdida de autonomía en un plazo corto de 1 a 3 años. De hecho, el 80% de los sujetos con DCL y biomarcadores positivos, habrán desarrollado demencia en un plazo de 8-10 años.

Algunos estudios indican que entre el 12% y el 19% de las personas mayores de 65 años podrían tener DCL (80,81). Más concretamente, se ha estimado que un 7% de

la población española podría tener DCL con marcadores positivos de EA (PS u ONF) (57).

### 1.5.3. 3º Etapa: demencia por enfermedad de Alzheimer

La etapa de demencia por EA se define por la pérdida de memoria y trastornos de la conducta que afectan a las actividades de la vida diaria. Los pacientes en esta etapa se convierten en personas dependientes, ya no se valen por sí solos. Según el grado de gravedad de la EA, se diferencian tres estadios: leve, moderado y severo (6,56).

En esta etapa se detectan un gran número de depósitos de  $\beta$ A en PET, en comparación con sujetos sanos (35,77,82). Los niveles de  $\beta$ A en LCR son más bajos que en sanos, mientras que los de *tau* y *p-tau* son más altos (48,64,83). En la demencia por EA se observa una atrofia cerebral importante; el volumen hipocámpico en esta etapa es aproximadamente un 25% menor que en sujetos sanos (79), con una reducción del 3% al 6% anual, frente al 0,3%-2,2% en sujetos sanos (51). Acompañando a esta reducción del volumen, la dilatación ventricular aumenta en 7,7 cm<sup>3</sup> anuales en la etapa de demencia, frente a 1,3 cm<sup>3</sup> en sujetos cognitivamente sanos (52). Estos hallazgos estructurales se corresponden con el deterioro cognitivo (51,52) (**Figuras I.3-I.4**).

## 1.6. Factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer

Durante años los estudios epidemiológicos se han centrado en investigar los factores de riesgo de la EA. Estos factores se pueden clasificar en factores de riesgo modificables y factores de riesgo no modificables (84) (**Tabla I.1**).

**Tabla I. 1.** Factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer (modificado de Otaegui-Arrazola (84))

Factores de riesgo no modificables	Factores de riesgo modificables
Edad	Bajo nivel educativo
Genética	Factores cardiovasculares
Apolipoproteína E $\epsilon$ 4	Hipertensión arterial
Síndrome de Down	Hipercolesterolemia
BIN1, CLU, ABCA7, CR1, PICALM	Diabetes
Mutaciones en la PPA, genes de la presenilina-1 y presenilina-2	Obesidad
Historia familiar de demencia	Enfermedades coronarias
Género femenino	Hábito tabáquico
	Sedentarismo
	Diets ricas en grasas saturadas y azúcares
	Lesiones cerebrales traumáticas
	Depresión

Abreviaturas: BIN1, puente integrador 1; CLU, clusterin; ABCA7, transportador ABC-A7; CR1, receptor del complemento tipo 1; PICALM, proteína de ensamblaje a clatrina; PPA, proteína precursora del amiloide.

### 1.6.1. Factores de riesgo no modificables

El riesgo de padecer EA aumenta con factores no modificables como la edad, la genética, la historia familiar o el género (7).

#### *1.6.1.1. Edad*

La edad es el principal factor de riesgo de la EA. Todos los estudios epidemiológicos poblacionales han mostrado cómo las cifras de prevalencia ascienden exponencialmente con la edad (85) y todos los estudios de epidemiología analítica transversales y longitudinales han demostrado el papel de la edad como factor de riesgo (86). De hecho, se estima que el 4% de los enfermos de alzhéimer tienen menos de 65 años, el 6% tienen entre 65 y 74 años, el 44% tienen entre 75 y 84 años y el 46% tienen más de 85 años (87).

#### *1.6.1.2. Genética*

Salvando las formas familiares de EA, tanto de inicio temprano, para las cuales se han detectado ya diversas mutaciones en los genes de la PPA o las presenilinas, como de inicio tardío, en las formas esporádicas de EA, hay algunos factores genéticos de riesgo. El polimorfismo del gen de la ApoE, y más en concreto la presencia del alelo  $\epsilon 4$  del gen de la ApoE, es el factor genético más consistentemente establecido y con un mayor tamaño de efecto. La ApoE es una proteína que regula el transporte del colesterol. Existen tres alelos del gen de la ApoE: ApoE $\epsilon 2$ , ApoE $\epsilon 3$  y ApoE $\epsilon 4$ . El genotipo ApoE $\epsilon 3$ /ApoE $\epsilon 3$  es el más común y no se asocia a EA; los genotipos de riesgo son el ApoE $\epsilon 2$ /ApoE $\epsilon 4$  (odds ratio (OR): 2,60; intervalo de confianza (IC) del 95%: 1,60-4,00), el genotipo ApoE $\epsilon 3$ /ApoE $\epsilon 4$  (OR: 3,20; IC del 95%: 2,80-3,80), y el genotipo ApoE $\epsilon 4$ /ApoE $\epsilon 4$  (OR: 14,90; IC del 95%: 10,80-20,60); sin embargo, parece que los portadores de ApoE $\epsilon 3$ /ApoE $\epsilon 2$  (OR: 0,60; IC del 95%: 0,50-0,80) y ApoE $\epsilon 2$ /ApoE $\epsilon 2$  (OR: 0,60; IC del 95%: 0,20-2,00) podrían estar protegidos frente a la enfermedad (88). En los últimos años, los grandes análisis GWAS-*GE*nome *Wide Association Studies* han permitido detectar diversos polimorfismos de riesgo/protección con tamaños de efecto pequeños, pero significativos, en genes como clusterina, proteína de ensamblaje a clatrina-PICALM, transportador ABC-A7, receptor del complemento tipo 1-CR1 y otros (89).

### *1.6.1.3. Historia familiar de demencia*

Tener un familiar de primer grado es, junto con la edad, un factor de riesgo de EA (90,91). El riesgo relativo (RR) para los familiares de primer grado de pacientes con EA, que tuvieron una edad media de comienzo de la enfermedad de 70 años, es 2,60 (IC del 95%: 2,10-3,20;  $p < 0.001$ ) (90). En general, el riesgo está aumentado tanto, cuando el antecedente de primer grado es en la madre, que cuando es en el padre, pero la transmisión materna es más frecuente y tiene, probablemente, un mayor impacto (92). Entre los pacientes con un antecedente de primer grado, la proporción de madres y padres es aproximadamente de 3:1, y se ha calculado que un 20% del riesgo de EA de inicio tardío se transmite por vía materna (93).

### *1.6.1.4. Género femenino*

Está demostrado que ser mujer conlleva un ligero aumento del riesgo de desarrollar EA (OR: 1,50; IC del 95%: 1,30-1,70), que es independiente de la esperanza de vida (90).

## 1.6.2. Factores de riesgo modificables

Cada vez hay más datos que avalan el papel de algunos factores de riesgo asociados a la EA que son modificables. Entre estos factores encontramos el bajo nivel educativo, los factores cardiovasculares, el sedentarismo, las dietas ricas en grasas saturadas y azúcares, las lesiones cerebrales traumáticas y la depresión (7,94).

### *1.6.2.1. Bajo nivel educativo*

El papel del bajo nivel educativo como factor de riesgo de demencia en general, y EA en particular (RR:1,80; IC del 95%: 1,43-2,27), se ha demostrado de manera consistente en la mayor parte de estudios epidemiológicos (95). Una posible explicación, más allá de que un bajo nivel educativo pueda asociarse a un menor nivel socioeconómico y un menor acceso a los cuidados sanitarios, se encuentra en la hipótesis defendida por diversos autores según la cual los años de educación contribuyen a una mayor reserva cerebral y cognitiva. A mayor reserva cerebral y cognitiva, el cerebro dispone de un mayor número y calidad de estrategias de compensación, que le permitirían soportar una determinada carga patológica sin aparición de síntomas (96,97).

La hipótesis de la reserva cerebral surge del hecho de que las lesiones cerebrales y la expresión clínica de la EA no tienen una relación directa; una proporción de personas con una carga más o menos importante de PS y ONF no desarrollan la enfermedad (59-61). Esta hipótesis defiende que la expresión clínica de la EA vendría determinada por la capacidad del cerebro de “compensar” la pérdida neuronal y sináptica (96,97). La educación, junto con el coeficiente intelectual o la actividad intelectual rica a lo largo de la vida, sería uno de los factores más importantes en la formación de esta reserva cognitiva. Y al contrario, las lesiones cerebrales vasculares o traumáticas y otros factores como la dieta, la escasa actividad física (AF) y los factores cardiovasculares podrían afectar también a esta reserva, disminuyéndola.

#### *1.6.2.2. Factores cardiovasculares*

Los factores cardiovasculares como la hipertensión, la hipercolesterolemia, la diabetes, la obesidad, el sedentarismo, el hábito tabáquico y las enfermedades coronarias son factores de riesgo para demencia en general, y EA en particular (98-101). Tanto es así, que la asociación de patología vascular y neuropatología alzhéimer es el hallazgo patológico más frecuente en las personas con demencia (59,102). Es cierto, que en algunos enfermos, la combinación puede ser el resultado de una mera coincidencia de dos patologías de prevalencia alta en estos grupos de edad. También puede ser que la expresión clínica de la EA, sería el resultado de la conjunción de lo vascular y de lo degenerativo a través de mecanismos que van más allá de la simple concomitancia de lesiones neuropatológicas con lesiones vasculares (103). De hecho, se ha demostrado que la presencia de un infarto cerebral modifica la expresión clínica del alzhéimer (104).

Dentro de los factores cardiovasculares, los factores más relevantes son la hipertensión, la diabetes y el hábito tabáquico. De hecho, las personas que desarrollan demencia por EA han tenido 15 años antes cifras de tensión arterial (TA) sistólica y diastólica más elevadas que las de aquellos individuos que no se demencian (105). Además, las personas con cifras elevadas de TA tienen más placas de  $\beta$ A y más ONF que las personas no hipertensas (106).

Por su parte, el riesgo de EA aumenta, tanto en diabéticos que desarrollan la enfermedad en edades adultas tempranas, como en diabéticos con inicio más tardío (107). Asimismo, la diabetes y la resistencia insulínica han sido asociadas a atrofia cerebral y a menor conectividad hipocámpica, respectivamente (108,109).

El hábito tabáquico, lejos de ser un factor protector como se había apuntado, es un factor de riesgo bien establecido de EA (98,100,101). En los primeros estudios de casos y controles parecía que el tabaco podría ser beneficioso, pero dichas hipótesis se desmintieron posteriormente con los estudios de cohorte (110). De hecho, los resultados de un meta-análisis indican que los fumadores tienen un riesgo 1,79 veces mayor de desarrollar EA que los no fumadores (IC del 95%: 1,43-2,23) (111).

#### *1.6.2.3. Sedentarismo*

La práctica de AF ha demostrado ser un factor protector frente al desarrollo de demencia (112,113), y en concreto de demencia por EA (114,115). Un meta-análisis concluye que la práctica de AF se asocia a un riesgo 28% menor de padecer EA (RR: 0,72; 95% IC: 0,60-0,86) (116).

#### *1.6.2.4. Dieta*

Las dietas ricas en grasas saturadas y azúcares se consideran factores de riesgo de la EA (117,118). Sin embargo, la dieta mediterránea (dMed) (ver más adelante) y la ingesta de nutrientes específicos, como los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGP-n3), las vitaminas del grupo B y los antioxidantes, podrían proteger frente a la enfermedad (119-122).

#### *1.6.2.5. Lesiones cerebrales traumáticas*

Las lesiones cerebrales traumáticas se asocian a un mayor riesgo de padecer EA y otras demencias. Las lesiones cerebrales traumáticas moderadas (pérdida de conciencia o amnesia postraumática que dura 30 minutos) se relacionan con un riesgo 2,32 veces mayor de padecer EA (IC del 95%: 1,04-5,17), mientras que las lesiones severas (pérdida de conciencia o amnesia postraumática que dura 24 horas) supondrían un riesgo 4,51 veces mayor (IC del 95%: 1,77-11,47) (123).

### **1.7. Prevención de la enfermedad de Alzheimer**

Dada su alta prevalencia y la ausencia de un abordaje terapéutico eficaz que modifique su curso, la EA entraña un desafío serio para cualquier sistema sociosanitario. Las estrategias terapéuticas dirigidas contra los procesos etiopatogénicos han fracasado. Los fármacos que reducirían la formación de  $\beta$ A a través de la modulación o inhibición de la enzima  $\gamma$ -secretasa (tarenflurbil y semagacestat) y los que

actuarían inhibiendo la agregación de  $\beta$ A (tramiprosato), no han demostrado ser eficaces (124,125). La inmunoterapia activa sí que redujo los depósitos de  $\beta$ A, pero esto no se tradujo en cambio clínico alguno, y de hecho, hubo que suspender el ensayo clínico por la aparición de efectos adversos graves (71). Tampoco la inmunoterapia pasiva con anticuerpos monoclonales ha aportado hasta la fecha resultados significativos de eficacia. La ciencia médica intenta hoy demostrar la hipótesis de que todos estos tratamientos han fracasado porque se han ensayado demasiado tarde, en pacientes con un cuadro de demencia ya instaurada y en fase leve a moderada, cuando es probable que buena parte del daño achacable al amiloide podía estar ya hecho. Tampoco los abordajes terapéuticos anti-*tau* han aportado beneficio. Los ensayos actualmente en marcha, en pacientes en fase de demencia muy leve o en fase prodrómica, darán la respuesta a este enigma. Mientras tanto, los únicos tratamientos aprobados para la EA, donepecilo, rivastigmina, galantamina y memantina son puramente sintomáticos (**Recuadro I.1**). Alivian transitoriamente algunos síntomas, estabilizan la progresión de los síntomas durante unos meses, pueden mejorar las manifestaciones conductuales e incluso mejorar la calidad de vida de pacientes y cuidadores, pero no modifican sustancialmente el curso de la enfermedad. No la detienen, no la revierten y no evitan la elevada carga de sufrimiento y dependencia que el proceso conlleva en sus fases más moderadas y avanzadas.

La posibilidad de prevenir la aparición de los efectos más devastadores de la EA, se plantea como la única solución posible para ganar la batalla a esta enfermedad. Hay dos hechos fundamentales de la investigación llevada a cabo en los últimos años, que permiten aventurar que la prevención secundaria es una tarea abordable: 1) Por un lado la EA se puede detectar en sus fases más incipientes en las etapas pre-demencia y, especialmente pre-clínica; 2) El conocimiento de los hechos etiopatogénicos de la EA, descritos *grosso modo* en el apartado anterior, ha permitido diseñar estrategias terapéuticas etiopatogénicas con una base racional y experimental sólida.

Se conoce que el proceso patológico de la EA comienza entre 10 y 20 años antes de la aparición de los primeros síntomas (16,56,57), por lo que, en la última década, la investigación se ha centrado en esta etapa pre-clínica de la EA detectable mediante la aplicación de biomarcadores. Sin embargo, se ha calculado mediante módulos matemáticos teóricos, que en España el 42% de la población mayor de 60 años podría presentar signos de estar en la fase pre-clínica de la EA y que la mitad de estas personas

no desarrollaría demencia a lo largo de su vida. A día de hoy, es impensable plantear programas de cribado a nivel de población general, que consiguieran identificar a esas personas. Además, si el 50% de estas personas, que hipotéticamente podrían beneficiarse de estrategias de prevención mediante terapias anti-amiloide, anti-*tau* u otras nunca iban a desarrollar la enfermedad, la aplicación indiscriminada de tales terapias supondría un gasto innecesario y una exposición a eventos adversos éticamente inadmisibles (57).

Por ello, se debe intensificar la investigación en los factores de riesgo de Alzheimer, para poder plantear estrategias de prevención primaria más asequibles y abordables desde el punto de vista logístico y de financiación. Se conocen algunos de los factores de riesgo modificables que podrían reducir el riesgo de la EA, como la dieta, la práctica de AF, el control de factores de riesgo como la diabetes y la hipertensión o el cese del hábito tabáquico; si redujéramos un 10-25% de los factores de riesgo modificables de la enfermedad, se calcula que se podrían evitar hasta 3 millones de casos de EA en el mundo (98).

En este contexto, la prevención primaria se ha convertido en el principal objetivo terapéutico, suscitando gran interés, tanto científico, como político (94). El envejecimiento activo y el envejecimiento saludable se han convertido en prioridades de salud pública (94,128,129). Mantener un estado cognitivo saludable en edades avanzadas, así como evitar enfermedades cerebrovasculares es vital para el bienestar de la población; de otra manera, emerge una elevada carga personal, familiar, social y económica (130).

Los tratamientos aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos y la organización *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos para la EA, son fármacos que alivian los síntomas cognitivos: los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE) y la memantina (126,127).

Los inhibidores de la AChE inhiben la acción de la enzima AChE como su propio nombre indica. La AChE se encarga de la degradación del neurotransmisor acetilcolina, por lo que los fármacos producen un aumento de los niveles de este neurotransmisor. Los inhibidores de la AChE disminuyen el deterioro cognitivo y ayudan a preservar el funcionamiento en las actividades de la vida diaria. El primer inhibidor de la AChE comercializado fue la tacrina (Cognex®), pero fue retirado por sus efectos hepatotóxicos. Posteriormente se comercializaron el donepecilo (Aricept®), la rivastigmina (Exelon®) y la galantamina (Reminyl®), que aún siguen en el mercado (127).

La memantina (Ebixa®) es un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato del glutamato, que protege el cerebro frente al exceso de glutamato. Generalmente, la memantina suele recetarse junto con algún inhibidor de la AChE (127).

**Recuadro I. 1.** Tratamientos sintomáticos de la enfermedad de Alzheimer

Las estrategias de prevención dirigidas a modificar los factores de riesgo de la EA, supondrían beneficios para la salud, la sociedad y la economía mundial. Por un lado, la prevención temprana supondría una reducción de la incidencia de la EA que se traduciría también en un coste económico menor. En segundo lugar, la modificación de hábitos como la alimentación, la práctica de AF o el cese del hábito tabáquico proporcionarían a la sociedad un beneficio en salud y una protección frente a otras enfermedades crónicas, como las enfermedades cardiovasculares o el cáncer. Por último, estas estrategias de prevención suponen una inversión económica comparativamente pequeña respecto a los beneficios que se obtendrían.

Dentro de los factores de riesgo modificables, la dMed y la AF están ganando muchos adeptos en los últimos años (112,113,119,122,131). La intervención con dieta y AF parece tener beneficios a nivel de estructura cerebral y estado cognitivo (132,133). Y no es de extrañar, ya que la dMed y la AF han demostrado potenciar sus efectos de reducción del riesgo de EA cuando se dan de manera conjunta (134).

## 2. Dieta mediterránea y enfermedad de Alzheimer

### 2.1. Nutrientes, alimentos, patrones alimentarios y enfermedad de Alzheimer

Estudios en nutrientes, alimentos y patrones alimentarios ponen de manifiesto el posible papel protector de los factores nutricionales en la EA. En el caso de los nutrientes, el consumo de antioxidantes (vitamina E, vitamina C, selenio y polifenoles), las vitaminas del grupo B y los AGP-n3 se asocia a un menor riesgo de EA, mientras que los ácidos grasos saturados (AGS), los ácidos grasos trans, el colesterol y los azúcares son perjudiciales (84,135). Del mismo modo, el consumo de alimentos ricos en estos nutrientes se ha relacionado con el alzhéimer. El consumo de pescado (136-140), vegetales y frutas (137,141,142), café y un consumo moderado de alcohol se asocian a menor riesgo de desarrollar la enfermedad (135). De hecho, algunas de estas pautas se han incluido entre las recomendaciones de la única guía alimentaria para la reducción del riesgo de la EA existente hoy en día (143) (**Recuadro I.2**).

Además del estudio de nutrientes y alimentos aislados, la dieta puede considerarse como un “todo”, como un complejo de nutrientes que interactúan entre ellos. En los últimos años, el estudio de los factores nutricionales en relación con diferentes enfermedades se ha enfocado desde el punto de vista de patrones alimentarios (144). Este planteamiento tiene ventajas respecto al estudio de nutrientes o alimentos de manera aislada; abarca las interacciones o los sinergismos entre diferentes alimentos y/o nutrientes, reduce errores de medición, tiene en cuenta posibles factores de confusión de la propia dieta y es más adecuado y accesible desde el punto de vista de la salud pública (145).

1. Reduzca su consumo de grasas saturadas y trans. Las grasas saturadas se suelen encontrar en productos lácteos, carnes, y ciertos aceites (coco y palma). Las grasas trans se encuentran en muchos pasteles y frituras, y se identifican como “aceites parcialmente hidrogenados.”
2. Verduras, legumbres, frutas, y granos integrales deben formar la base de la dieta.
3. Un puñado de nueces o semillas cada día provee una fuente saludable de vitamina E.
4. Una fuente de vitamina B<sub>12</sub>, como por ejemplo alimentos enriquecidos o suplementos vitamínicos, debe ser parte de su dieta diaria.
5. Al escoger entre complejos vitamínicos, elige los que no tienen hierro y cobre, y consuma suplementos de hierro solamente cuando el médico lo indique.
6. Aunque la influencia del aluminio en el alzhéimer sigue siendo un tema de investigación, es prudente evitar el uso de cualquier producto rico en este mineral.
7. Practique ejercicio aerobio equivalente a caminar de forma intensa durante 40 minutos tres veces por semana.

**Recuadro I. 2.** Guía alimentaria para la reducción del riesgo de la enfermedad de Alzheimer (143).

Entre los patrones alimentarios, se ha postulado que la dMed podría jugar un papel protector relevante frente a la EA (146). Hay otros patrones alimentarios basados en la dMed que también pueden mostrar beneficios. Entre ellos se incluyen: el *healthy-diet index* o “índice saludable de dieta”, un patrón rico en frutas, vegetales, pan, pescado, café y productos lácteos (147); el *Dietary Approach to Stop Hypertension* (DASH) o “dieta para acabar con la hipertensión”, abundante en vegetales, frutas, frutos secos y baja en carnes (148); el *dMed-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay* o “intervención con dMed y DASH para retrasar la neurodegeneración”, una mezcla entre la dMed y la dieta DASH (148); la dieta enriquecida en aceites, frutos secos, pescado, carnes magras, frutas y vegetales (149); el patrón alimentario que se caracteriza por la soja, algas, vegetales y productos lácteos (150); y la *vegetables-fruits pattern* o “dieta frutas y vegetales” que es rica en frutas, vegetales, legumbres y productos de soja (151).

Contrariamente, las dietas occidentalizadas o *Western diets* se han relacionado con un posible aumento del riesgo de padecer EA. Estos patrones alimentarios se basan en el consumo de carnes rojas, embutidos, dulces y cereales refinados (117,118).

Algunos patrones alimentarios han aportado beneficios en la situación de deterioro cognitivo, bien el relacionado con el propio del envejecimiento, o bien el que acontece como fase pre-demencia de la EA. Entre ellos, el patrón más estudiado ha sido el *Healthy Eating Index-2005* o “índice de dieta saludable-2005”, que es similar al patrón de dMed, pero no considera el consumo de pescado, carnes magras, legumbres y frutos secos. Este tipo de dieta ha mostrado beneficios en algunos estudios transversales sobre deterioro cognitivo, que no se confirmaron en los análisis longitudinales (152-154). Otros patrones que se han estudiado en el contexto del deterioro cognitivo incluyen: el *Recommended Food Score* o “índice de alimentos recomendados” y el *Healthy Dietary Pattern* o “dieta saludable” que se caracterizan por el consumo de lácteos bajos en grasa, frutas, vegetales, frutos secos, cereales integrales y pescado (155,156); el *Program National Nutrition Santé Guideline Score* o “dieta recomendada en el Programa de Salud y Nutrición Nacional Francés”, rica en frutas, vegetales, cereales integrales, lácteos, pescado, huevo, carnes magras, aceites vegetales y consumo moderado de alcohol (157); y la dieta DASH (133,158,159). Los estudios longitudinales muestran que la alta adherencia al “índice de alimentos recomendados” y a la “dieta recomendada en el Programa de Salud y Nutrición Nacional Francés” se relaciona con

mayores rendimientos en pruebas de cognición global y memoria verbal (155-157). La intervención con la dieta DASH también mejora los rendimientos cognitivos, especialmente cuando la dieta va acompañada de AF (133,158,159).

## **2.2. Dieta mediterránea**

La dMed es un patrón alimentario y una valiosa herencia cultural que, a partir de la simplicidad y la variedad, ha dado lugar a una combinación equilibrada y completa de los alimentos, basada en productos frescos, locales y de temporada (160). El patrón de dMed se caracteriza por la abundancia de alimentos vegetales, como pan, pasta, arroz, verduras, hortalizas, legumbres, frutas y frutos secos; el empleo de aceite de oliva como fuente principal de grasa (principalmente ácidos grasos monoinsaturados, AGM); un consumo moderado de pescado, marisco, aves de corral, productos lácteos (yogur, quesos) y huevos; el consumo de pequeñas cantidades de carnes rojas y aportes diarios de vino, consumido generalmente durante las comidas. Su importancia en la salud del individuo no se limita al hecho de que sea una dieta equilibrada, variada y con un aporte de macronutrientes adecuado, sino que tiene un alto contenido en AGM, carbohidratos complejos, fibra y sustancias antioxidantes, y un bajo contenido en AGS (161,162).

La dMed no es sólo un patrón alimentario, sino un estilo de vida que combina ingredientes de la agricultura local, las recetas y formas de cocinar propias de cada lugar, las comidas compartidas, celebraciones y tradiciones, y la práctica de AF moderada a diario. El 16 de noviembre de 2010, el Comité Intergubernamental de la UNESCO para la Salvaguardia del Patrimonio Cultural Inmaterial, acordó inscribir la dMed en la lista representativa del Patrimonio Cultural Inmaterial de la Humanidad (160).

Los beneficios de la dMed fueron inicialmente descritos en los años 1950-1960 por el Dr. Ancel Keys y colaboradores en el denominado “Estudio de los siete países” (EEUU, Finlandia, Holanda, Italia, Yugoslavia, Grecia y Japón), en el que se analizaba el papel de este tipo de dieta sobre la enfermedad coronaria (163); los hábitos alimentarios se relacionaban con una incidencia significativamente menor de enfermedades coronarias en la región mediterránea frente a otros países del norte de Europa. Hoy en día, está bien establecido que la dMed facilita un mejor control de los factores de riesgo vascular (hipertensión, obesidad, hipercolesterolemia, diabetes) y protege frente a enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y cáncer

(122,130,164,165). También se ha asociado la dMed a una menor mortalidad total general y una menor mortalidad cardiovascular (164-166), incluso en edades tempranas (167). El estudio de intervención “Prevención con dMed (PREDIMED)”, llevado a cabo en España, ha puesto de manifiesto que la dMed suplementada con aceite de oliva virgen extra o la dMed suplementada con frutos secos reduce la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (infarto de miocardio, infarto cerebral o muerte por causas cardiovasculares) (168).

### 2.2.1. Índices de adherencia a dieta mediterránea

Estudiar la dMed en relación con cualquier proceso patológico requiere un método fiable con el que determinar cuándo un individuo se ajusta más o menos a los cánones que definen este tipo de dieta (adherencia). La adherencia a dMed puede medirse a través de índices establecidos, que se basan en el consumo de sus diferentes alimentos característicos. El índice de adherencia más empleado es el propuesto por Trichopoulou en 1995 (169), que fue posteriormente modificado en 2003 para incluir también el grupo de los pescados (170,171). Este índice asigna una puntuación de 0 a 9 en función del grado de ingesta diaria (gramos/día) de 9 grupos de alimentos o nutrientes. Siete grupos se consideran protectores (vegetales, legumbres, frutas y frutos secos, cereales, pescado, alcohol y el ratio de AGM frente a AGS) y dos se consideran dañinos (carnes y lácteos). Se asigna una puntuación de 0 o 1 al consumo de cada uno de los 9 componentes del índice. En el caso de seis de los componentes protectores (todos excepto el alcohol), se otorga 1 punto si la ingesta es superior a la mediana de consumo y para los dos componentes dañinos, se otorga 1 punto si el consumo es inferior a la mediana. Las medianas de consumo se estiman separadamente para hombres y mujeres. En el caso del consumo de alcohol, se otorga 1 punto cuando el consumo es de 10 a 50 gramos al día en hombres, o de 5 a 25 en mujeres. La suma total arroja una puntuación que oscila entre 0 (mínima adherencia) y 9 (máxima adherencia).

El índice de adherencia a dMed propuesto por Trichopoulou se ha empleado en numerosos estudios epidemiológicos tanto en países mediterráneos (España, Italia, Grecia, Francia) como en otros países europeos o incluso en EEUU y Australia (172), como el *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (Europa) (166), Seguimiento Universidad de Navarra (SUN, España) (173), *Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project* (WHICAP, EEUU) (174), *the Women’s Health Study* (EEUU) (175), *the Three City Study* (TCS, Francia) (176) o el *Personality and Total*

*Health (PATH) Through Life Study* (Canberra, Australia) (177). En algunos de estos estudios, se realizan pequeñas modificaciones en el cálculo del índice de adherencia original de Trichopoulou, como son el uso de terciles en lugar de medianas convirtiendo la puntuación en 0 (mínima adherencia) a 18 (máxima adherencia) (166), la consideración de raciones de alimentos en lugar de gramos de alimentos (176), el ajuste de las frecuencias de consumo por energía (kcal/día) (166,174) o la especificación de algunos grupos de alimentos, sustituyendo cereales por cereales de grano entero, o carnes por carnes rojas y embutidos (175). En el caso de las cantidades de alcohol, la metodología propuesta por Trichopoulou, según la cual la ración recomendada de alcohol (con la que se obtiene 1 punto) es de 10 a 50 gramos al día en hombres y de 5 a 25 gramos al día en mujeres, se ha modificado para considerar la ingesta de 7-14 bebidas a la semana en hombres y 1-4 bebidas/semana en mujeres (176), o el consumo de >0 a <30 gramos independientemente del género (174) o incluso para no contemplar el alcohol por considerarse un componente perjudicial para la variable objeto de estudio (178).

Otros índices de adherencia menos empleados definen un patrón de dMed según unos puntos de corte de consumos establecidos “*a priori*”, sin tener en cuenta las medianas de la población de estudio. El cuestionario de adherencia a dMed aplicado en el estudio de intervención español PREDIMED, establece este tipo de puntos de corte; por ejemplo, para obtener un punto en la pregunta de frutas, se deben consumir al menos 3 piezas de fruta fresca al día, independientemente de la magnitud de la mediana en la población estudiada; el cuestionario de PREDIMED incluye un total de 14 alimentos o grupos de alimentos y aporta una puntuación que varía de 0 a 14 puntos (179). Este mismo abordaje se aplica en los siguientes índices de adherencia a dMed: *Short Mediterranean-diet Questionnaire* o “Cuestionario Breve de dMed”, creado por un grupo de investigación español y con puntuación de 0 (mínima adherencia) a 9 (máxima adherencia) (180); *Diet Quality Index* o “Índice de Calidad de dMed” con puntuación de 14 (mínima adherencia) a 0 (máxima adherencia) (181); *The Mediterranean Diet Score* o “Puntuación de dMed” con puntuación de 0 (mínima adherencia) a 55 (máxima adherencia) (182); *Mediterranea-Style Dietary Pattern Score* o “Índice del Patrón del Estilo Mediterráneo” con puntuación de 0 (mínima adherencia) a 100 (máxima adherencia) (183); *Mediterranean Score* o “Puntuación Mediterránea” con una puntuación de 0 (mínima adherencia) a 44 (máxima adherencia) (184);

*Mediterranean Dietary Pattern Adherence Index* o “Índice de Adherencia al Patrón de dMed” con una puntuación en forma de porcentaje de adecuación a la dMed (185); y *Mediterranean Adequacy Index* o “Índice de Adecuación Mediterránea” con una puntuación en forma de porcentaje de adecuación a la dMed (186). Algunos de estos índices han sido empleados en estudios como el SUN (España) (180,185), Framingham (Boston) (183) o el Cardiovascular de los Siete Países (Italia) (186).

Hay, por tanto, diversos índices de adherencia a dMed que se diferencian en función del número de componentes (nutrientes, alimentos o grupos de alimentos) que se consideran, los alimentos que se incluyen dentro de los grupos de alimentos, el punto de corte que se emplea para cada componente (“*a priori*” o mediante cálculo estadístico), los parámetros estadísticos (mediana, media, terciles), las escalas de medida (gramos o raciones) y la contribución (positiva o negativa) de cada componente a la puntuación total (187). Podría interpretarse que los índices que definen los puntos de corte de los componentes “*a priori*” miden un patrón mediterráneo más puro, ya que son independientes de las características de consumo de la población. Sin embargo, en un estudio de comparación en el que se incluyeron los 8 índices “*a priori*” existentes, el índice de Trichopoulou y una modificación de este último, los índices que menor correlación (<0,5) mostraron fueron tres de los denominados “*a priori*” (Cuestionario Breve de dMed, Puntuación de dMed y Puntuación Mediterránea); mientras que se observaron correlaciones más estrechas entre el índice de Trichopoulou, la variante de este y dos de los índices “*a priori*” (Índice de Calidad de dMed e Índice de Adecuación Mediterránea) (187).

La evaluación de la adherencia a dMed a través de parámetros estadísticos como la mediana, pueden hacer que la dieta que se evalúe no sea puramente mediterránea, sino que sea una mezcla entre el patrón mediterráneo y el patrón propio de la población de estudio; el empleo de este índice en un país mediterráneo no supondría una evaluación muy alejada a la dMed, mientras que en los países no-mediterráneos se podrían estar considerando como “dietas mediterráneas” algunos patrones aparentemente alejados de la misma. Aún y todo, este es el método que han elegido la gran mayoría de los estudios epidemiológicos en países no-mediterráneos.

Los índices de adherencia a dMed “*a priori*” apenas han sido empleados (172), y menos aun en relación con la EA; con una excepción, los estudios epidemiológicos que han analizado la relación de la dMed y el riesgo de padecer EA y/o DCL, han empleado

el índice de adherencia a dMed de Trichopoulou: WHICAP, EEUU (174), TCS, Francia (176), *PATH Through Life Study*, Australia (177) y *Uppsala Longitudinal Study*, Suecia (188). En el estudio *Rush Memory and Aging Project* (EEUU) (148) se ha empleado el índice de adherencia a dMed “*a priori*” de Panagiotakos (“Puntuación de dMed”) (182).

En consecuencia, a la hora de estudiar la dMed y la EA, se hace necesario emplear el índice de adherencia a dMed de Trichopoulou para garantizar la comparabilidad de los resultados con otros estudios. No obstante, debido a la gran variabilidad y baja correlación de los índices de adherencia a dMed, se recomienda el empleo de varios índices (172,187), como ya lo vienen haciendo algunos grupos de investigación (189-191). Teniendo en cuenta la literatura disponible, no es necesario excluir la pregunta de consumo de alcohol de los índices de adherencia a dMed como se viene haciendo con alguna otra patología como el cáncer (178). Existe una asociación en forma de J o U entre el consumo de alcohol y la EA; un consumo bajo-moderado de alcohol podría disminuir el riesgo de padecer EA, mientras que no consumir o consumir alcohol de forma excesiva podrían elevar ese riesgo (192,193). Además, parece que este efecto beneficioso se observa únicamente para el consumo de vino, y no otro tipo de bebidas alcohólicas (194,195).

### 2.3. Dieta mediterránea y enfermedad de Alzheimer

El interés sobre la investigación en torno a la dMed y las enfermedades neurodegenerativas es más reciente. En 2006, un estudio de casos (194 sujetos con EA) y controles (1790 sujetos libre de demencia) en la cohorte WHICAP de Nueva York (EEUU), mostró que la mayor adherencia a dMed, medida a través del índice de Trichopoulou modificado, se asociaba a una menor prevalencia de EA (OR: 0,76; IC del 95%: 0,67-0,87) (196). Igualmente, seis de los ocho estudios longitudinales disponibles en la literatura, concluyen que la dMed reduce el riesgo de EA (**Tabla I.2**). No obstante, cuatro de esos seis estudios han sido desarrollados por los mismos autores en la cohorte WHICAP de Nueva York (EEUU). El primero de ellos, analizó una muestra de 2226 sujetos libres de demencia con una media de edad de 77,2 años (DE= 6,6), en la que la mayor adherencia a dMed reducía la incidencia de EA en un 9% (RR: 0,91; IC 95%: 0,83-0,98) tras 4 años de seguimiento (174). En otro trabajo sobre una muestra inicial de 1880 sujetos libres de demencia (edad: 77,2 años (DE=6,6)), a los 5 años de seguimiento, 282 sujetos fueron diagnosticados de EA. La mayor adherencia a dMed se asoció a un 40% menos de riesgo de padecer EA (RR: 0,60; IC 95%: 0,42-0,87) (134).

Igualmente, en otro estudio llevado a cabo durante 3,8 años en una muestra de 1219 sujetos sin demencia, con una media de edad de 76,7 años (DE=6,4), los sujetos en el tercil de adherencia a dMed más alto mostraron un menor riesgo de EA, que los sujetos en el tercil de adherencia más bajo (RR: 0,66; IC 95%: 0,41-1,04) (198). El último de estos cuatro estudios de la cohorte WHICAP, analizó el riesgo de evolución de DCL a la etapa de demencia de EA al cabo de 4,3 años de seguimiento. De los 482 sujetos con DCL (edad: 77,5 años (DE=6,6)), aquellos que mostraban una mayor adherencia a la dMed (tercil superior) mostraron un 48% menos de riesgo de desarrollar EA (RR: 0,52; IC 95%: 0,30-0,91) (197). Estos resultados obtenidos en la cohorte neoyorkina, se han replicado en un estudio sobre 1141 sujetos con DCL o libres de demencia de 70 a 89 años de edad en Minnesota (EEUU). Tras 2,2 años de seguimiento, los sujetos en el tercil superior de adherencia a dMed tenían un 25% menos de riesgo de padecer demencia en comparación con los sujetos del tercil más bajo de adherencia (RR: 0,75; IC 95%: 0,46-1,21) (199). Estos cinco estudios utilizaron la misma variante del índice de Trichopoulou. Por último, otro estudio llevado a cabo en Chicago (EEUU), obtuvo resultados similares tras emplear un índice de adherencia a dMed “*a priori*”. El estudio incluyó a 923 sujetos libres de demencia de entre 58 y 98 años. Tras 4,5 años de seguimiento, los sujetos clasificados en el tercil superior del índice de adherencia tenían un 54% menos de riesgo de padecer EA, en comparación con los sujetos del tercil inferior (RR: 0,46; IC 95%: 0,29-0,74) (148).

Los estudios que no han mostrado asociación entre la dMed y el riesgo de padecer EA se han llevado a cabo en Europa. El primero de ellos, analizó la adherencia a la dMed de 1410 sujetos sin demencia con una mediana de edad de 79,5 años y no observó ninguna relación con la incidencia de EA tras 4,1 años de seguimiento. Este estudio fue desarrollado sobre la cohorte TCS en Burdeos (Francia) (176). El segundo estudio que no ha obtenido resultados positivos, se llevó a cabo en Uppsala (Suecia) durante 12 años e incluyó 1038 hombres con una media de edad de 71 años (DE=0,6) (188). En ambos estudios se empleó una variante del índice de adherencia a dMed de Trichopoulou, pero en lugar de dividir la muestra en terciles, lo hicieron según la puntuación obtenida en el índice: baja adherencia (0-3), moderada adherencia (4-5) y alta adherencia (6-9) en el estudio de Francia (176) y baja adherencia (0-2), moderada adherencia (3-5) y alta adherencia (6-8) en el de Suecia (188).

Diversos meta-análisis y revisiones sistemáticas han analizado estos estudios en profundidad, llegando a la conclusión de que la dMed protege frente al desarrollo de EA (119,122,165,200). Uno de estos meta-análisis muestra que la alta adherencia a dMed se relaciona con un riesgo 36% menor de padecer EA, en comparación con la baja adherencia (200). Asimismo, se ha demostrado que la dMed se asocia a un menor riesgo de mortalidad por EA (201).

**Tabla I. 2.** Resumen de los estudios longitudinales de adherencia a dieta mediterránea y la incidencia de demencia o deterioro cognitivo ligero por enfermedad de Alzheimer

Referencia	Muestra	Duración del estudio	Índice de adherencia a dMed	Efecto
<b><i>Incidencia de demencia por EA</i></b>				
Scarmeas y col., 2006 (174) WHICAP, EEUU	n=2226 sin demencia ( $\bar{x}$ : 77,2 años)	4 años	Trichopoulou modificado (0-9)	+
Scarmeas y col., 2009 (197) WHICAP, EEUU	n=482 con DCL ( $\bar{x}$ : 77,5 años)	4,3 años	Trichopoulou modificado (0-9)	+
Scarmeas y col., 2009 (134) WHICAP, EEUU	n=1880 sin demencia ( $\bar{x}$ : 77,2 años)	5,0 años	Trichopoulou modificado (0-9)	+
Féart y col., 2009 (176) TCS, Francia	n=1410 sin demencia (mediana: 79,5 años)	4,1 años	Trichopoulou modificado (0-9)	No
Gu y col., 2010 (198) WHICAP II, EEUU	n=1219 sin demencia ( $\bar{x}$ : 76,7 años)	3,8 años	Trichopoulou modificado (0-9)	+
Roberts y col., 2010 (199) EEUU	n=1141 sin demencia o con DCL (70-89 años)	2,2 años	Trichopoulou modificado (0-9)	+
Morris y col., 2015 (148) MAP, EEUU	n=923 sin demencia ( $\bar{x}$ : ~81,0 años)	4,5 años	Índice “a priori” de Panagiotakos (0-55)	+
Olsson y col., 2015 (188) <i>Uppsala Longitudinal Study</i> , Suecia	n=1038 ♂ sin demencia ( $\bar{x}$ : 71,0 años)	12 años	Trichopoulou modificado (0-8)	No
<b><i>Incidencia de DCL</i></b>				
Scarmeas y col., 2009 (197) WHICAP, EEUU	n=1393 sin demencia ( $\bar{x}$ : 76,7 años)	4,3 años	Trichopoulou modificado (0-9)	+
Roberts y col., 2010 (199) EEUU	n=1070 sin demencia (70-89 años)	2,2 años	Trichopoulou modificado (0-9)	+
Cherbuin y col., 2012 (177) <i>PATH Through Life</i> , Australia	n=1528 sin demencia (60-64 años)	4 años	Trichopoulou modificado (0-9)	No

+, efecto beneficioso; No, no hay asociación.

Abreviaturas: dMed, dieta mediterránea; WHICAP, *Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project*; DCL, deterioro cognitivo ligero; TCS, *Three City Study*; MAP, *Rush Memory and Aging Project*; PATH, *Personality and Total Health*.

Respecto a las etapas previas a la demencia por EA, un estudio de casos (163 pacientes con DCL) y controles (1070 sujetos libres de demencia) no observó asociación entre los índices globales de adherencia a dMed y la prevalencia de DCL. No

obstante, algunos componentes de la dMed, como el alto consumo de vegetales y la preferencia de consumo de grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas frente a las saturadas, sí que se asociaron a una menor prevalencia de DCL (OR: 0,66 y 0,52, respectivamente) (199). Este mismo estudio, analizó la incidencia de DCL de forma longitudinal. A lo largo de 2,2 años 93 sujetos desarrollaron DCL (**Tabla I.2**). Los sujetos más adheridos a la dMed presentaron un riesgo 25% menor de presentar DCL que los sujetos menos adheridos (199). En la cohorte WHICAP, se realizó otro análisis longitudinal en el que se estudió el riesgo de DCL en 1393 sujetos sin demencia con una media de edad de 76,7 años (DE=6,5). Los sujetos que se encontraban en el tercil más alto de adherencia a dMed, mostraron un riesgo menor que los sujetos del tercil de menor adherencia (RR: 0,72; IC 95%: 0,52-1,00) (197). Sin embargo, otro estudio realizado en Australia, no ha mostrado ninguna asociación entre la dMed y la incidencia de DCL (177). Estos trabajos han sido comentados en revisiones sistemáticas y meta-análisis, que concluyen que el patrón mediterráneo disminuye el riesgo de aparición de DCL en un 28% (119,200).

Se puede argumentar que la dMed protege frente al desarrollo de EA. Sin embargo, aún no se puede establecer la relación causa-efecto, ya que no se dispone de estudios de intervención y no se conocen los mecanismos por los que la dMed protege frente a la EA. Teniendo en cuenta los beneficios que la dMed ejerce sobre los factores de riesgo vascular (164,168), se puede pensar que la dMed podría reducir las lesiones cerebrovasculares y mejorar la hemodinámica cerebral, contribuyendo así a disminuir la carga de patología vascular que se ha relacionado estrechamente con la expresión clínica de la EA. Alternativamente, la dMed podría actuar de manera beneficiosa sobre la reserva cerebral, aportando mayor resistencia a la pérdida neuronal. Además, se cree que la dMed podría ejercer un efecto directo sobre la propia etiopatogenia de la EA, reduciendo el estrés oxidativo, la inflamación y la formación de PS y ONF. Por último, el estado cognitivo con el que se alcanza la vejez podría verse beneficiado por la dMed en cuanto a que este patrón podría contribuir a una mayor formación y un mejor mantenimiento de las sinapsis entre neuronas y facilitar procesos como el aprendizaje y la memoria (202).

## 2.4. Dieta mediterránea y etiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer

¿Puede la dMed interferir sobre los mecanismos de depósitos de  $\beta A$  y *tau*? Se sabe que la dMed modifica procesos de oxidación, inflamación y regulación insulínica que juegan un papel importante en el puzle etiopatogénico de la EA (13). Es aquí donde la dMed podría ejercer su efecto.

La influencia de la dMed en los depósitos de  $\beta A$ , se ha analizado en un estudio estadounidense de tipo transversal en 45 sujetos, con una media de edad de 54 años (DE=11). La adherencia a dMed fue determinada con el índice de Trichopoulos y los depósitos de  $\beta A$  con PET-PiB. Se observó, que a mayor adherencia a dMed, menores niveles de  $\beta A$  en el cerebro, unido a un menor metabolismo de la glucosa en las neuronas (203).

No hay estudios que repliquen estos hallazgos con la dMed, pero sí que hay estudios que han analizado esta relación con otros patrones dietéticos que tienen cierta similitud con la dMed. Un estudio transversal, analizó la asociación de la ingesta de AGS, AGM, AGP-n3, AGP-n6, vitaminas E, C, D y B<sub>12</sub>, folatos y  $\beta$ -caroteno y los niveles de  $\beta A_{1-40}$  y  $\beta A_{1-42}$  en el plasma, en 1219 sujetos sanos de más de 65 años. El consumo elevado de AGP-n3, se asoció con una concentración menor de  $\beta A_{1-42}$  en plasma. No se encontró ninguna otra relación con los demás nutrientes ni con los niveles de  $\beta A_{1-40}$  (204). De forma similar, otro estudio transversal llevado a cabo en 49 sujetos sanos con edades comprendidas entre los 25 y los 72 años, observó que la mayor ingesta de vitaminas B<sub>12</sub> y D y AGP-n3 se relacionaba con una menor cantidad de depósitos de  $\beta A$  medidos a través de PET-PiB (205).

En estudios de intervención, 20 sujetos sanos con una media de edad de 69,3 años (DE=7,4) y 29 sujetos con DCL y una media de edad de 67,6 años (DE=6,8) recibieron una dieta alta en grasas saturadas y con un alto índice glicémico, o una dieta pobre en grasas saturadas y bajo índice glicémico, y se analizaron los niveles de  $\beta A_{1-42}$ ,  $\beta A_{1-40}$ , *tau* y *p-tau*, esta vez, en LCR. A las 4 semanas, los sujetos con DCL que recibieron la dieta baja en grasas saturadas y con un bajo índice glicémico, mostraron unos niveles más altos de  $\beta A_{1-42}$  en LCR, respecto a los sujetos con DCL que recibieron la dieta alta en grasas saturadas y con alto índice glicémico. Sin embargo, en sujetos sanos, la dieta pobre en grasas saturadas y con bajo índice glicémico produjo una disminución de los niveles de  $\beta A_{1-42}$  en LCR. No se observó ningún efecto para los niveles de  $\beta A_{1-40}$ , *tau* y

*p-tau*, pero la dieta baja en grasa saturada y con bajo índice glicémico redujo la resistencia insulínica y los niveles de F2-isoprostano, un marcador de estrés oxidativo, en LCR (206). Por último, otro estudio de intervención llevado a cabo sobre la misma muestra de sujetos sanos y sujetos con DCL, estudió el efecto de las mismas dietas (alta en grasas saturadas y alto índice glicémico frente a bajo contenido en grasas saturadas y bajo índice glicémico) en los niveles de  $\beta A_{1-42}$  y  $\beta A_{1-40}$  libres de lípidos en LCR. En los sujetos con DCL, los niveles basales de  $\beta A_{1-42}$  y  $\beta A_{1-40}$  libres de lípidos en LCR eran mayores que los niveles de estos parámetros en sujetos sanos. Tras 4 semanas de intervención con la dieta baja en grasas saturadas y bajo índice glicémico, los niveles de  $\beta A_{1-42}$  y  $\beta A_{1-40}$  libres de lípidos en LCR se redujeron tanto en sujetos sanos, como en sujetos con DCL (207). Parece que, tanto el consumo elevado de AGP-n3, como patrones de dieta bajos en AGS y azúcares influyen de manera beneficiosa sobre los niveles de  $\beta A_{1-42}$  en plasma y LCR. Sin embargo, los resultados obtenidos por Bayer-Carter y col. en sujetos sanos son negativos, en cuanto a que la dieta baja en AGS y azúcares disminuye los niveles de  $\beta A_{1-42}$  en LCR (206).

Los mecanismos a través de los cuales la dMed podría influir sobre el procesamiento del  $\beta A$  incluye los efectos antioxidantes, antiinflamatorios y de reducción de resistencia insulínica atribuidos a este patrón alimentario (164,208,209). Además, diversos nutrientes característicos de la dMed, como los AGP-n3, los antioxidantes y las vitaminas de grupo B, se han relacionado con mecanismos directos anti- $\beta A$  y de reducción de procesos de la cascada de  $\beta A$  (84).

Los AGP-n3 se encuentran principalmente en pescados y frutos secos, dos grupos de alimentos importantes de la dMed. Parece ser que los AGP-n3 pueden inhibir la actividad de  $\beta$ -secretasa y  $\gamma$ -secretasa y favorecer el metabolismo no amiloidogénico de la PPA a través de la  $\alpha$ -secretasa (210,211). Los AGP-n3 podrían también facilitar la eliminación de  $\beta A$  a través de la estimulación de transtiretina (212). Ya se ha comentado, que el consumo de AGP-n3 se ha relacionado con menores niveles de  $\beta A$  en cerebro y en plasma (204,205). Además, los AGP-n3 protegen frente a procesos de oxidación e inflamación, que están relacionados con la etiopatogenia de la EA (213). De hecho, un estudio de intervención con AGP-n3 ha demostrado, tras 4 años de seguimiento longitudinal, que estos ácidos grasos disminuyen los niveles de citoquinas proinflamatorias en el plasma de adultos sanos (214).

Por otro lado, la dMed es rica en antioxidantes, ya que estos nutrientes se encuentran principalmente en frutas, vegetales y bebidas, como el vino. Los antioxidantes reducen los procesos de oxidación y el estrés oxidativo, y pueden prevenir parte de los procesos etiopatogénicos de la EA (202,215). El resveratrol, un polifenol del vino, además de su efecto antioxidante, parece actuar directamente sobre el  $\beta$ A promoviendo su degradación (216).

Por último, las vitaminas B<sub>6</sub>, y B<sub>12</sub> y el ácido fólico están presentes en alimentos característicos de la dMed como los vegetales de hoja verde, las legumbres, los frutos secos y los huevos. Estas vitaminas regulan el metabolismo del aminoácido homocisteína, que tiene un papel importante en los procesos de metilación del DNA (217). La carencia de las vitaminas B, reduce el metabolismo de la homocisteína y la metilación del DNA, y promueve la activación de  $\beta$ -secretasa y  $\gamma$ -secretasa y la producción de  $\beta$ A (217,218). De hecho, se ha observado que los niveles plasmáticos de homocisteína se correlacionan con los de  $\beta$ A (219).

En resumen, hasta la fecha hay un estudio realizado sobre una pequeña muestra que obtiene que la dMed se asocia a una menor carga de  $\beta$ A en el cerebro (203); sin embargo, no hay estudios que analicen dicha relación con marcadores de *tau* y *p-tau*, ni con marcadores de  $\beta$ A en LCR. Los efectos antioxidantes, antiinflamatorios y de reducción de resistencia insulínica atribuidos a la dMed y sus componentes, y los resultados obtenidos en el estudio del que se dispone, hacen pensar que la dMed puede influir de manera beneficiosa sobre los biomarcadores de la EA (203).

## 2.5. Dieta mediterránea y estado cognitivo

La relación entre adherencia a dMed y el estado cognitivo no es consistente (122) (**Tabla I.3**). Algunos estudios transversales describen, que la mayor adherencia a dMed se asocia a un mejor rendimiento cognitivo en pruebas sencillas de cognición global (Mini-Examen del Estado Mental, MMSE (231) y el test de los 7 minutos (232)) en personas sanas de distintos grupos de edad (154,220,221). En el trabajo de Titova y col. esta asociación fue más significativa para el bajo consumo de carne y embutidos (221). No obstante, no todos los estudios obtienen los mismos resultados beneficiosos (151).

**Tabla I. 3.** Estudios de adherencia a dieta mediterránea y estado cognitivo en sujetos sin demencia

Referencia	Muestra y duración del estudio	Índice de adherencia a dMed	Rendimiento cognitivo	Resultados	Efecto
<i>Estudios transversales</i>					
Psaltopoulou y col., 2008 (220) EPIC, Grecia	n=732 (≥60 años)	Trichopoulou (0-9)	MMSE	La adherencia a dMed se asocia de manera no significativa a un mejor rendimiento cognitivo	+
Chan y col., 2013 (151) Hong Kong	n=3670 (≥65 años)	Trichopoulou (0-9)	Instrumento comunitario de cribado de demencia	La adherencia a dMed no se asocia al rendimiento cognitivo	No
Kesse-Guyot y col., 2013 (190) SU.VI.MAX, Francia	n=3083 (x̄: 65,4 años)	Trichopoulou (0-9) e índice "a priori" de Rumawas (0-100)	Fluencia verbal, lista de palabras, TMT, test de dígitos	La mayor adherencia a dMed de Trichopoulou se asocia a mejor rendimiento en dígitos y de Rumawas a mejor fluencia	+/No
Titova y col., 2013 (221) PIVUS, Suecia	n=194 (75 años)	Trichopoulou modificado (0-8)	El test de los 7 minutos	La dMed, especialmente el bajo consumo de carne, se asocia a un mejor rendimiento cognitivo	+
Ye y col., 2013 (154) Puerto Rico	n=1269 (x̄: 57,3 años)	Trichopoulou modificado (0-9)	MMSE, índices de función ejecutiva, memoria y atención	La adherencia a dMed se asocia a mejores rendimientos en el MMSE únicamente	+/No
<i>Estudios longitudinales</i>					
Féart y col., 2009 (176) TCS, Francia	n=1410 (x̄: 75,9 años) 4,1 años	Trichopoulou modificado (0-9)	MMSE, Set de Isaacs, test de retención visual de Benton, test de recuerdo libre y facilitado	La mayor adherencia a dMed se asocia a un mejor rendimiento en el MMSE únicamente	+/No
Tangney y col., 2011 (153) CHAP, EEUU	n=3790 (x̄: 75,9 años) 7,6 años	Índice "a priori" de Panagiotakos (0-55)	Cognición global: MMSE, test de memoria East Boston, clave de números	La adherencia a dMed se asocia a mejores rendimientos cognitivos	+
Cherbuin y col., 2012 (177) PATH Through Life, Australia	n=1528 (60-64 años) 4 años	Trichopoulou modificado (0-9)	Índice de cognición global	La adherencia a dMed no se asocia al rendimiento cognitivo	No
Gardener y col., 2012 (222) AIBL, Australia	n=723 (x̄: 69,9 años) 18 meses	Trichopoulou (0-9)	MMSE, memoria, test de aprendizaje verbal de California, fluencia verbal	La mayor adherencia a dMed se asocia a un mejor rendimiento en el MMSE únicamente	+/No
Vercambre y col., 2012 (223) WACS, EEUU	n=2504 ♀ (≥65 años) 5,4 años	Trichopoulou (0-9) e índice "a priori" de Panagiotakos (0-55)	Índice de cognición global	La adherencia a dMed no se asocia al rendimiento cognitivo	No
Samieri y col., 2013 (224) NHS, EEUU	n=16058 ♀ (x̄: 74,3 años) 6 años	Trichopoulou (0-9)	Índice de cognición global e índice de memoria verbal	La adherencia a dMed se asocia a un mejor rendimiento cognitivo global y de memoria verbal	+
Samieri y col., 2013 (175) WHS, EEUU	n=6174 ♀ (x̄: 72,0 años) 5,6 años	Trichopoulou (0-9)	Índice de cognición global e índice de memoria verbal	La adherencia a dMed no se asocia al rendimiento cognitivo	No
Tsigvoulis y col., 2013 (225) REGARDS, EEUU	n=17478 (x̄: 64,4 años) 4 años	Trichopoulou modificado (0-9)	Test de cribado de 6 ítems	La adherencia a dMed se asocia a un mejor rendimiento cognitivo global	+
Wengreen y col., 2013 (159) CCMS, EEUU	n=3831 (≥65 años) 11 años	Trichopoulou modificado (0-8) Sin alcohol	MMSE	La mayor adherencia a dMed se asocia a mejor puntuación en el MMSE	+
Tangney y col., 2014 (158) MAP, EEUU	n=826 (x̄: 81,5 años) 4,1 años	Índice "a priori" de Panagiotakos (0-55)	Índices de cognición global, memorias episódica, visoespacial, semántica y de trabajo y velocidad de percepción	La mayor adherencia a dMed se asocia a mejor rendimiento en los índices de cognición global y memorias episódica y semántica	+/No
Galbete y col., 2015 (229) SUN, España	n=823 (x̄: 68,0 años) 2 años	Trichopoulou modificado (0-9)	TICS-modificado	La mayor adherencia a dMed se asocia a mejores rendimientos cognitivos	+
Koyama y col., 2015 (226) Health ABC, EEUU	n=2326 (70-79 años) 8 años	Índice "a priori" de Panagiotakos (0-55)	MMSE	La mayor adherencia a dMed se asocia a mejor puntuación en el MMSE en la raza negra (38,2%), pero no en la raza blanca	+/No

<b>Estudios de intervención</b>					
Martínez-Lapiscina y col., 2013 (227) PREDIMED, España	n=522 ( $\bar{x}$ : 74,6 años) 6,5 años	dMed suplementada con aceite de oliva o frutos secos o dieta control	MMSE, test del reloj	Los sujetos en los grupos de dMed rinden mejor en los tests cognitivos que el grupo control	+
Martínez-Lapiscina y col., 2013 (228) PREDIMED, España	n=285 ( $\bar{x}$ : 74,1 años) 6,5 años	dMed suplementada con aceite de oliva o frutos secos o dieta control	MMSE, test del reloj	El grupo de dMed + aceite de oliva rinde mejor en los tests cognitivos que el grupo control	+
Valls-Pedret y col., 2015 (230) PREDIMED, España	n=334 ( $\bar{x}$ : 66,9 años) 4,1 años	dMed suplementada con aceite de oliva o frutos secos o dieta control	Índices de memoria, atención-función ejecutiva y global.	Los sujetos en los grupos de dMed mantienen significativamente mejor las funciones cognitivas que los del grupo control	+

+, efecto beneficioso; No, no hay asociación.

Abreviaturas: dMed, dieta mediterránea; EPIC, *European Prospective Investigation into Cancer*; MMSE, Mini-Examen del Estado Mental; PIVUS, *Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors*; TCS, *Three City Study*; CHAP, *Chicago Health and Aging Project*; PATH, *Personality and Total Health*; AIBL, *Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Study of Ageing*; WACS, *Women's Antioxidant Cardiovascular Study*; SU.VI.MAX, *Supplementation with Vitamins and Mineral Antioxidants*; TMT, test de rastreo *Trail Making*; NHS, *Nurses' Health Study*; WHS, *Women's Health Study*; REGARDS, *Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke*; CCMS, *Cache County Study on Memory Health and Aging*; MAP, *Memory and Aging Project*; SUN, Seguimiento Universidad de Navarra; TICS, *Telephone Interview of Cognitive Status*; ABC, *Aging and Body Composition*; PREDIMED, Prevención con dieta mediterránea.

Los estudios longitudinales muestran una posible asociación entre la adherencia al patrón mediterráneo y el mejor estado cognitivo a lo largo del envejecimiento, concretamente en memoria. Dichos estudios se han llevado a cabo en cohortes de personas sanas con una media de edad de más de 60 años (153,158,159,176,222,224-226,229). Sin embargo, otros trabajos en poblaciones similares no observan ninguna relación entre la dMed y los cambios longitudinales en rendimientos cognitivos (175,177,223).

Estos hallazgos contradictorios se han reflejado en distintas revisiones sistemáticas (119,122). Un meta-análisis concluye que la alta adherencia a dMed se asocia a un riesgo 40% menor de deterioro cognitivo que la baja adherencia (130).

El estudio PREDIMED, ha analizado el efecto sobre los rendimientos cognitivos de la intervención con dMed suplementada con aceite de oliva o dMed suplementada con frutos secos. En los primeros trabajos, llevados a cabo en personas sanas con una media de edad de más de 74 años, ambas intervenciones mostraron beneficios en el estado cognitivo global medido con el test del reloj (233) y el MMSE (227,228). Un trabajo más reciente, demuestra que la dMed suplementada con aceite de oliva o con frutos secos mejora el rendimiento en funciones cognitivas globales, en memoria y en atención-función ejecutiva (230). Desgraciadamente, estos trabajos no permiten conocer si el efecto beneficioso se debió a la dMed por sí misma, o a los suplementos de aceite de oliva o frutos secos (234).

Respecto a los estudios de grupos de alimentos o nutrientes característicos de la dMed, algunos trabajos muestran que el aceite de oliva, el pescado y los AGP-n3, antioxidantes y vitaminas se asocian con mejores rendimientos cognitivos (84). El alto consumo de aceite de oliva se ha asociado a mejor memoria visual, pero no a memoria verbal (235). La ingesta de pescado y sus AGP-n3, también se han relacionado con un mejor rendimiento cognitivo, principalmente en lo que se refiere a estado cognitivo global, velocidad psicomotora y funciones ejecutivas (236-238). El consumo de vegetales y frutas y los niveles de vitaminas B, C, D y E en plasma, se han asociado a mejores rendimientos en pruebas de cognición global, función ejecutiva, capacidad visuoespacial y atención (236,238,239); de hecho, la intervención con un zumo rico en antioxidantes mostró beneficios en los rendimientos cognitivos en la etapa de DCL (240). Por el contrario, el elevado consumo de alimentos ricos en colesterol se asocia con peores rendimientos en tests de estado cognitivo global, memoria y flexibilidad cognitiva (procesamiento de la información) (237-239).

Los mecanismos a través de los cuales la dMed podría modificar el estado cognitivo, pueden guardar relación con la plasticidad neuronal y la preservación y formación de nuevas sinapsis. Parece que la dMed incrementa los niveles plasmáticos de BDNF en personas cognitivamente sanas (241). El BDNF estimula la fosforilación y activación de la sinapsina-I y de la CREB en ratas, que se relacionan con la plasticidad sináptica, la formación de memoria y el aprendizaje (31,242,243). Por otro lado, los efectos antioxidantes, antiinflamatorios y de reducción de resistencia insulínica de la dMed (164,208,209) y su posible papel anti- $\beta$ A (204,206,207) disminuyen los procesos apoptóticos y la pérdida de neuronas, influyendo indirectamente en la transmisión de información cerebral y en la salud cognitiva.

Algunos componentes característicos de la dMed han demostrado tener sus propios mecanismos de acción. La incorporación de ácidos grasos poliinsaturados, como los AGP-n3, en las membranas neuronales reducen su contenido en colesterol, influyendo directamente sobre las propiedades de fluidez, permeabilidad y viscosidad, que son esenciales para la neurotransmisión y la plasticidad sináptica, para el aprendizaje, la memoria y otros procesos cognitivos complejos (213). Asimismo, cantidades moderadas de alcohol, se asocian a la regulación de la liberación del neurotransmisor acetilcolina en el hipocampo, que está implicado en los procesos de aprendizaje y memoria (202).

En resumen, se dispone de suficientes estudios que analizan el papel de la dMed sobre el estado cognitivo. Sin embargo, los resultados son controvertidos. Además, muchos de los trabajos únicamente emplean uno o dos tests de cognición global (151,159,220,221,225-229), sin profundizar más en las diferentes funciones cognitivas. Los estudios se han realizado en poblaciones adultas de edades avanzadas, excepto en un trabajo en donde la muestra empleada tenía una media de edad de 57,3 años (154).

### **3. Actividad física y enfermedad de Alzheimer**

#### **3.1. Actividad física**

La AF se define como cualquier movimiento corporal, producido por los músculos esqueléticos, que requiera un gasto energético. El ejercicio es la AF planificada, estructurada, repetitiva y realizada con un objetivo relacionado con la mejora o el mantenimiento de uno o más componentes de la aptitud física. Por tanto, la AF abarca el ejercicio, pero también otras actividades. La forma física hace referencia a un conjunto de aptitudes (estado cardiorrespiratorio, fuerza muscular, composición corporal y flexibilidad) que las personas tienen o consiguen, para mejorar su habilidad a la hora de realizar AF (244).

La AF se recomienda a la población general, porque está demostrado que la AF aeróbica practicada con regularidad reduce el riesgo de cardiopatía isquémica y accidentes cerebrovasculares, diabetes de tipo II, hipertensión, osteoporosis, cáncer de pulmón y de mama y depresión (245-247). Además, la AF es un factor determinante en el consumo de energía, por lo que es fundamental para conseguir el equilibrio energético y el control del peso (245,246). De hecho, se estima que el sedentarismo (la inactividad física) acarrea un 2,4% del gasto sanitario (76 billones de dólares americanos en el año 2000) en países desarrollados y en desarrollo (248).

Existen diferentes guías de recomendación de la práctica de AF elaboradas por organismos a nivel nacional y mundial. Una de estas guías fue publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2010 para fomentar la AF. En esta guía se recomienda que un adulto (18-65 años) realice AF aeróbica de intensidad moderada durante al menos 150 minutos por semana o AF de intensidad vigorosa durante al menos 75 minutos por semana, o una combinación de ambas. Además, se recomienda practicar ejercicios de fuerza muscular al menos 2 días por semana (246).

La AF se clasifica en aeróbica o anaeróbica. La AF aeróbica requiere de la respiración e involucra todo el sistema circulatorio y cardiorrespiratorio. Las actividades aeróbicas entrenan la resistencia y son las actividades a las que nos referimos cuando hablamos de los beneficios de la AF y las recomendaciones acerca de su práctica. Ejemplos de actividades aeróbicas son caminar, correr, andar en bicicleta y nadar. Las actividades anaeróbicas implican a los músculos y sus reservas de energía, sin hacer mayor uso de la respiración y consumo de oxígeno. Estas actividades están dirigidas a

entrenar la fuerza muscular. Un ejemplo son los ejercicios con pesas. Contrariamente a lo que se pensaba, este tipo de actividad está ganando peso en cuanto a su posible efecto beneficioso sobre la salud. Hay guías que incluyen recomendaciones acerca de su práctica (244-246).

La AF aeróbica se mide en función de la frecuencia con la que se practica, la duración de la actividad y su intensidad. La intensidad hace referencia al grado del gasto de energía al que se llega durante la actividad, y puede medirse en términos absolutos o relativos; la intensidad absoluta generalmente se mide en equivalentes metabólicos (MET), donde 1 MET es igual al gasto energético en reposo ( $\sim 1\text{kcal/kg/h}$ ); la intensidad relativa se refiere al porcentaje de potencia aeróbica empleada durante la AF y se expresa como el porcentaje de la frecuencia cardíaca máxima o el porcentaje del volumen de oxígeno ( $\text{VO}_2$ ) máximo. Las actividades de intensidad moderada son aquellas que requieren una intensidad absoluta de 4-6 METs o una intensidad relativa del 40%-60% de  $\text{VO}_2$  máximo, mientras que las actividades de intensidad vigorosa requieren una intensidad absoluta de al menos 6 METs y una intensidad relativa de al menos el 60% de  $\text{VO}_2$  máximo (244).

En investigación, se dispone de diferentes herramientas para evaluar el grado de AF aeróbica. Por un lado, están las técnicas objetivas, como los acelerómetros que captan los movimientos del cuerpo y dan información acerca de la frecuencia, duración e intensidad de la AF. Sin embargo, los acelerómetros no pueden medir actividades como la natación o el ciclismo, y no siempre muestran buena correlación con el gasto energético (249). Los podómetros dan una estimación de la AF que se realiza, ya que contabilizan los pasos que se dan durante un período de tiempo concreto. No obstante, los podómetros no miden la intensidad, la frecuencia ni la duración de la actividad, por lo que no miden el gasto energético que supone la actividad (249). Otra técnica objetiva que mediría la AF aeróbica de forma indirecta, sería evaluar el estado cardiorrespiratorio. El estado cardiorrespiratorio se mide comúnmente a través de pruebas de esfuerzo (250).

La AF puede también cuantificarse y medirse mediante técnicas indirectas con la aplicación de cuestionarios de AF. A través de estos cuestionarios se mide la frecuencia y la intensidad con la que cada persona dice realizar AF durante un periodo de tiempo (251).

Tanto las técnicas objetivas como las indirectas permiten calcular el gasto energético derivado de la AF, en unidades de METs o porcentaje de VO<sub>2</sub> máximo. Las técnicas objetivas obtienen resultados supuestamente más fiables, pero no pueden aplicarse a muestras de población grandes. En este contexto de estudios de cohorte, los cuestionarios de AF son herramientas adecuadas en la medida en que están validadas frente a medidas objetivas. Además, tienen un coste económico muy inferior (251). Por ejemplo, el Cuestionario Internacional de Actividad Física (*International Physical Activity Questionnaire*, IPAQ) (252) es un cuestionario indirecto propuesto por la OMS, que se ha validado en diferentes países, incluyendo España, frente a métodos objetivos como los acelerómetros (253,254) o la técnica del agua doblemente marcada (255), y ha mostrado ser una herramienta fiable. La versión larga del cuestionario IPAQ incluye 25 preguntas acerca de la frecuencia y duración de la práctica de diferentes actividades (moderadas, vigorosas y caminar) a lo largo de los últimos 7 días. Las preguntas se agrupan en 4 bloques: AF laboral, AF de transporte, AF doméstica y AF en tiempo de ocio. Este cuestionario además, incluye dos preguntas sobre el sedentarismo.

Existen otros cuestionarios validados y muy empleados como el cuestionarios de Actividad Física de Zutphen (*Zutphen Physical Activity Questionnaire*) (256), que pregunta acerca de la frecuencia y duración con la que se ha caminado o andado en bicicleta durante la última semana y se ha realizado deporte o actividad física laboral durante el último mes; el cuestionario de Actividades de Ocio de Minnesota (*Minnesota Leisure-Time Activities Questionnaire*) (257), que incluye una lista de 63 actividades y se recoge la frecuencia con la que se ha practicado cada actividad durante el último año; la Escala de Actividad Física de Paffenbarger (*Paffenbarger Physical Activity Scale*) (258), que también pregunta sobre la actividad física realizada durante el último año, haciendo hincapié en la distancia media caminada por día, el número de escaleras subidas y los deportes practicados, tanto los moderados como los vigoroso; y el cuestionario de Actividades de Ocio de Godin (*Godin Leisure Time Activities*) (259), que recoge la frecuencia con la que se realizan actividades vigorosas, moderadas y ligeras en una semana típica del último año.

Algunos cuestionarios recogen la información de manera más detallada que otros, pero todos ellos y muchos otros, han sido empleados en diversos estudios en relación con la EA.

### 3.2. Actividad física y enfermedad de Alzheimer

Junto a su efecto ampliamente demostrado sobre la salud cardiovascular, la AF puede tener efectos beneficiosos para el cerebro. La AF parece que disminuye los procesos de inflamación (23) y oxidación (260) y puede promover la neurogénesis (261) y angiogénesis (262,263) a nivel cerebral. No sorprende por tanto, que la AF haya sido estudiada en relación con el riesgo de EA.

Existe una asociación entre AF y menor riesgo de demencia (131,264-266), en concreto de demencia por EA, medida tanto a través de métodos objetivos (114,267), como a través de cuestionarios de AF (115,134,268-270) en estudios poblacionales. Algunos de estos trabajos muestran una reducción del riesgo de EA de hasta el 50% (114,115). Sin embargo, otros estudios longitudinales que emplean cuestionarios de AF no han obtenido los mismos resultados (271-275). Estos y otros trabajos han sido objeto de un meta-análisis que mostró que la práctica de AF se asocia a un riesgo 28% menor de padecer EA (RR: 0,72; 95% IC: 0,60-0,86) (116).

En relación con el DCL, un estudio de casos y controles muestra que la AF de intensidad moderada se asocia a una menor prevalencia (276). En estudios poblacionales, las personas clasificadas como “activas” a través de diferentes cuestionarios de AF, tienen hasta un 42% menos de riesgo de padecer DCL que las personas sedentarias (115,265,267,277). Además, la AF reduce la progresión a demencia de los pacientes con DCL (278) y enlentece la progresión de la enfermedad en pacientes con EA leve (279).

Se puede concluir, que la práctica de AF disminuye el riesgo de EA. Tal es así que el grupo de expertos reunidos en la *International Conference on Nutrition and the Brain* en Washington el pasado año, introdujo la AF en su guía para la prevención de EA (143) (**Recuadro I.2**).

Sin embargo, aún no se puede establecer la relación causa-efecto, ya que no se conocen los mecanismos por los que la AF podría proteger frente a la EA. La AF mejora la circulación sanguínea cerebral (280-282) y reduce el riesgo de padecer ictus (283), contribuyendo así a disminuir la carga de patología vascular que se ha relacionado estrechamente con la expresión clínica de la EA. Por otro lado, la AF promueve la neurogénesis (261) y mejora la actividad neuronal y la estructura y la plasticidad sináptica (261,284,285), afectando tanto a la estructura cerebral, como a su

funcionamiento. Por último, se habla de un mecanismo directo mediante el cual la AF afectaría a la formación y agregación del  $\beta$ A y a su degradación (260), y a los procesos de inflamación y estrés oxidativo que intervienen en la etiopatogenia de la EA (13).

### 3.3. Actividad física y etiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer

La práctica de AF podría influir directamente en el procesamiento de  $\beta$ A y *tau*, y proteger así frente al desarrollo de la EA. Los estudios en animales han demostrado que la AF reduce los niveles de  $\beta$ A en el cerebro, concretamente en el hipocampo (260,286-288). En humanos, esta asociación es menos conocida (**Tabla I.4**). Algunos estudios transversales llevados a cabo en adultos sin demencia, demuestran que las personas que dicen realizar más ejercicio en los cuestionarios de AF, tienen menos depósitos de  $\beta$ A en el cerebro medidos con PET-PiB, y niveles más altos de  $\beta$ A y más bajos de *tau* y *p-tau* en LCR (203,289,290,293); sin embargo, no todos los estudios han mostrado esta asociación (291,292).

En algunos estudios de intervención, se ha empleado la determinación de  $\beta$ A<sub>1-40</sub> y  $\beta$ A<sub>1-42</sub> en plasma. Una muestra de 28 sujetos libres de demencia (57-83 años), realizó 6 meses de ejercicios aeróbicos o estiramientos. Tras la intervención, los niveles de  $\beta$ A<sub>1-42</sub> en plasma disminuyeron en el grupo de AF, en comparación con el grupo control ( $p=0,07$ ) (294). Asimismo, en un trabajo sobre 19 pacientes con DCL que realizaron AF intensa, frente a 10 pacientes controles que realizaron estiramientos durante 6 meses, los niveles plasmáticos de  $\beta$ A<sub>1-42</sub> se redujeron en el grupo de AF y aumentaron en el grupo control, pero sin llegar a obtener diferencias significativas (295).

Los mecanismos por los cuales la AF podría modificar el procesamiento de  $\beta$ A y la formación de ONF son varios. Por un lado, se habla de un mecanismo directo mediante el cual la AF afectaría a la formación y agregación del  $\beta$ A y a su degradación. Estudios en animales demuestran que la AF incrementa los niveles de transtiretina y neprilisina, que actuarían en el procesamiento de  $\beta$ A, inhibiendo su formación y aumentando su degradación, respectivamente (287,288). La AF a su vez, incrementa los niveles de la proteína-78 glucosa regulada y de la proteína de choque térmico-70 en ratones. Estas moléculas inhiben la formación y agregación de  $\beta$ A (260,296). Además, la AF promueve la fosforilación de la fosfatidilinositol-3-quinasa y Akt, que a su vez

estimulan la fosforilación e inactivación de la glucógeno sintasa quinasa-3 $\alpha$ / $\beta$ , que interviene en los procesos de fosforilación de *tau* (19).

**Tabla I. 4.** Estudios de actividad física y biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer

Referencia	Muestra	Actividad física	Biomarcadores de EA	Resultados	Efecto
<i>Estudios transversales</i>					
Liang y col., 2010 (289) EEUU	n=69 sin demencia (55-88 años)	Cuestionario de AF	$\beta A_{1-42}$ , <i>tau</i> y p- <i>tau</i> en LCR (n=56) y $\beta A$ en PET-PiB (n=54)	Los sujetos con niveles elevados de $\beta A$ en PET-PiB, <i>tau</i> y p- <i>tau</i> en LCR y niveles bajos de $\beta A$ en LCR realizan menos AF	+
Head y col., 2012 (290) EEUU	n=201 sin demencia (45-88 años)	Cuestionario de AF	$\beta A_{1-42}$ en LCR (n=165) y $\beta A$ en PET-PiB (n=163)	Los sujetos con niveles elevados de $\beta A$ en PET-PiB y niveles bajos de $\beta A$ en LCR realizan menos AF	+
Landau y col., 2012 (291) EEUU	Sin demencia (n=65, $\bar{x}$ : 75 años), con EA (n=10, $\bar{x}$ : 76 años) y controles jóvenes (n=11, $\bar{x}$ : 24 años)	Cuestionario de AF	$\beta A$ en PET-PiB	La AF no se asocia a los niveles de $\beta A$ en PET-PiB	No
Vemuri y col., 2012 (292) MCSA, EEUU	Sin demencia (n=428), con DCL (n=87) (70-90 años)	Cuestionario de AF	$\beta A$ en PET-PiB	La AF no se asocia a los niveles de $\beta A$ en PET-PiB	No
Matthews y col., 2014 (203) EEUU	n=45 sin demencia ( $\bar{x}$ : 54 años)	Cuestionario de AF	$\beta A$ en PET-PiB	Los sujetos que realizan más AF de ocio presentan menos depósitos de $\beta A$ en cerebro	+
Okonkwo y col., 2014 (293) EEUU	n=186 sin demencia (40-65 años)	Cuestionario de AF	$\beta A$ en PET-PiB	Los sujetos mayores que realizan más AF presentan menos depósitos de $\beta A$ en cerebro	+
<i>Estudios de intervención</i>					
Baker y col., 2010 (294) EEUU	n=28 sin demencia (57-83 años)	Grupo AF: AF aeróbica 45-60min/1-4 días/semana (n=19) (6 meses) Grupo control (n=9)	$\beta A_{1-40}$ y $\beta A_{1-42}$ en plasma	Los niveles de $\beta A_{1-42}$ en plasma tienen a disminuir en el grupo de AF en comparación con el grupo control, de manera no significativa	+
Baker y col., 2010 (295) EEUU	n=29 con DCL (55-85 años)	Grupo AF: AF aeróbica 45-60min/1-4 días/semana (n=19) (6 meses) Grupo control (n=10)	$\beta A_{1-40}$ y $\beta A_{1-42}$ en plasma	Los niveles de $\beta A_{1-42}$ en plasma tienden a disminuir en el grupo de AF en comparación con el grupo control, de manera no significativa	+

+, efecto beneficioso; No, no hay asociación.

Abreviaturas: EA, enfermedad de Alzheimer; AF, actividad física;  $\beta A$ , péptido  $\beta$ -amiloide; LCR, líquido cefalorraquídeo; PET-PiB, tomografía por emisión de positrones con el compuesto Pittsburgh B; MCSA, *Mayo Clinic Study of Aging*; DCL, deterioro cognitivo ligero.

La AF puede influir sobre los procesos de inflamación y estrés oxidativo que intervienen en la etiopatogenia de la EA (13). Estudios realizados en el animal transgénico han mostrado que la AF disminuye la respuesta inflamatoria, y que este efecto se acompaña de una reducción de los depósitos de  $\beta A$  (23). En humanos, la AF

se asocia a una disminución de marcadores sistémicos de inflamación (297,298). Respecto al estrés oxidativo, la concentración de antioxidantes (superóxido dismutasa-1, superóxido dismutasa-2, catalasa) es mayor en animales activos que en sedentarios (260,296). La AF también aumenta los niveles de la proteína desacoplante-2 en el hipocampo, y consecuentemente, disminuye la concentración de ROS en ratas (299). El incremento de antioxidantes y la disminución de ROS, reduce el estrés oxidativo y por tanto puede disminuir la formación de lesiones neuropatológicas (21). La AF aumenta los niveles de BDNF (285,300-302). El BDNF incrementa los niveles de antioxidantes como la catalasa y los niveles de la proteína desacoplante-2 en animales, y regula de forma indirecta el estrés oxidativo y la formación de placas de  $\beta$ A y la hiperfosforilación de *tau* (296,303).

En resumen, teniendo en cuenta los estudios realizados en animales y los mecanismos que podrían actuar sobre la etiopatogenia de la EA, parece que la AF influye de forma beneficiosa sobre los niveles de  $\beta$ A, *tau* y *p-tau*. Estos hallazgos han sido confirmados en seis (203,289,290,293-295) de los ocho (291,292) estudios estadounidenses llevados a cabo en humanos.

### **3.4. Actividad física y estado cognitivo**

La AF en sujetos sanos tiene diversos efectos sobre el estado cognitivo. En estudios transversales (**Tabla I.5**) que emplean métodos objetivos para medir la AF, se observa una asociación entre mayor AF y mejores rendimientos cognitivos en el MMSE y pruebas de memoria, atención y función ejecutiva en poblaciones sanas de 43 a 81 años de edad (305,306,309-311,313), pero no en poblaciones más jóvenes (18-31 años) (311). Los sujetos que practican actividades aeróbicas y tienen mejor forma física, muestran rendimientos cognitivos más favorables en diversas pruebas neuropsicológicas que los sedentarios, tanto en personas adultas jóvenes (280) como en mayores (308). Los estudios que utilizan cuestionarios, asocian el mayor grado de AF con mayores puntuaciones en el MMSE en sujetos libres de demencia y con una edad superior a los 65 años (304,307). En edades comprendidas entre los 40 y 65 años, la AF se relaciona con mejores rendimientos en memoria inmediata, habilidad visoespacial y velocidad y flexibilidad (293). Sin embargo, no todos los estudios que emplean metodologías indirectas para medir AF, obtienen los mismos resultados (292,312,314).

**Tabla I. 5.** Estudios transversales de grado de actividad física y estado cognitivo

Referencia	Muestra	Actividad física	Rendimiento cognitivo	Resultados	Efecto
Stewart y col., 2001 (304) Reino Unido	n=278 sin demencia (x̄: 65,5 años)	Cuestionario de AF	MMSE, índice de función cognitiva global	La AF se relaciona con menor deterioro cognitivo	+
Barnes y col., 2008 (305) SOF, EEUU	n=2736 ♀ sin demencia (x̄: 83 años)	Acelerómetro	MMSE, TMT-B	Las mujeres que realizan más AF rinden mejor en los tests cognitivos	+
Erickson y col., 2009 (306) EEUU	n=165 sin demencia (x̄: 66,5 años)	Prueba de esfuerzo	Test de memoria espacial	El mayor grado de AF se asocia a un mejor rendimiento cognitivo	+
Middleton y col., 2010 (307) SOF, EEUU	n=9344 ♀ sin demencia (x̄: 71,6 años)	Cuestionario de AF de Paffenbarger	MMSE	El mayor grado de AF se asocia a un mejor rendimiento cognitivo	+
Rosano y col., 2010 (308) EEUU	n=27 sin demencia (x̄: 80,5 años)	Activos y no activos derivados de un estudio de intervención	Clave de números	Los sujetos activos rinden mejor en el test clave de números	+
Vemuri y col., 2012 (292) MCSA, EEUU	Sin demencia (n=428) y con DCL (n=87) (x̄: 79 años)	Cuestionario de AF	Índice de función cognitiva global	La AF no se asocia al rendimiento cognitivo	No
Verstynen y col., 2012 (309) EEUU	n=179 sin demencia (x̄: 66 años)	Prueba de esfuerzo	Test de flexibilidad cognitiva y atención	El mayor grado de AF se asocia a un mejor rendimiento cognitivo.	+
Weinstein y col., 2012 (310) EEUU	n=142 sin demencia (x̄: 66,4 años)	Prueba de esfuerzo	Test de Stroop, test de memoria espacial	El mayor grado de AF se asocia a un mejor rendimiento cognitivo	+
Tarumi y col., 2013 (280) EEUU	n=58 sin demencia (x̄: 53 años)	Activos y no activos	Índice de memoria e índice de función ejecutiva-atención	El mayor grado de AF se asocia a un mejor rendimiento cognitivo	+
Hayes y col., 2014 (311) EEUU	n=61 sin demencia: n=33 (18-31 años) y n=28 (55-82 años)	Prueba de esfuerzo	Índice de función ejecutiva e índice de memoria episódica	La AF en adultos mayores se asocia a un mejor rendimiento cognitivo, pero no así en adultos jóvenes	+/No
Kooistra y col., 2014 (312) SMART-MR, Holanda	n=1232 sin demencia (x̄: 59 años)	Cuestionario de AF de ocio	Índice de función ejecutiva e índice de memoria	La AF no se asocia al rendimiento cognitivo	No
Okonkwo y col., 2014 (293) EEUU	n=317 sin demencia (40-65 años)	Cuestionario de AF	Índices de memoria inmediata, memoria verbal, memoria de trabajo, velocidad y flexibilidad, habilidad visoespacial y habilidad verbal	El mayor grado de AF se asocia a mejores rendimientos en memoria inmediata, velocidad y flexibilidad y habilidad visoespacial	+/No
Zhu y col., 2014 (313) CARDIA, EEUU	n=2747 sin demencia (43-55 años)	Prueba de esfuerzo a los 25 años	Índices de memoria verbal, velocidad psicomotora y función ejecutiva	El mayor grado de AF se asocia a mejores rendimientos en memoria verbal y velocidad psicomotora 25 años después	+/No
Steinberg y col., 2015 (314) EEUU	N=125 sin demencia (≥65 años)	Cuestionario de AF	Batería neuropsicológica computarizada	La AF no se asocia al rendimiento cognitivo	No

+, efecto beneficioso; No, no hay asociación.

Abreviaturas: AF, actividad física; MMSE, Mini-Examen del Estado Mental; SOF, *Study of Osteoporotic Fractures*; TMT, test de rastreo *Trail Making*; MCSA, *Mayo Clinic Study of Aging*; DCL, deterioro cognitivo ligero; SMART-MR, *Second Manifestations of Arterial disease-Magnetic Resonance study*; CARDIA, *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*.

Respecto a los estudios longitudinales, la mayoría de trabajos emplea cuestionarios para cuantificar el grado de AF y un solo test de cognición global, como el MMSE, para medir el estado cognitivo. Todos ellos muestran que la práctica de AF protege frente al deterioro cognitivo, tanto en poblaciones adultas con una media de edad superior a los 65 años (220,315-321), como en adultos jóvenes (322). Un grado alto de AF, medido a través de cuestionarios, se asocia también a un mejor rendimiento en pruebas de fluencia verbal, memoria, atención y velocidad de procesamiento (323,324), aunque no en todos los trabajos se obtienen los mismos resultados (271,312,325). En los trabajos que emplean pruebas objetivas para la cuantificación de la AF, los sujetos más activos conservan mejor el estado cognitivo, que los sujetos menos activos, en poblaciones con medias de edad superiores a los 65 años (114,326,327). Un trabajo similar no obtuvo los mismos resultados (279). Un meta-análisis que incluye varios de estos estudios longitudinales concluye que la AF reduce el riesgo de deterioro cognitivo en un 35% (RR: 0,65; 95% IC: 0,55-0,76) (328).

Los estudios de intervención con actividades aeróbicas, reflejan que la AF mejora el rendimiento cognitivo, aunque los resultados no son consistentes en cuanto a las funciones cognitivas que se ven beneficiadas. Algunos estudios, en sujetos con una media de edad superior a los 65 años, muestran que la AF mejora las pruebas de memoria (301,329). Los beneficios en memoria, también se observan tras la práctica de AF durante 6 meses, en sujetos adultos jóvenes (302). En otro estudio en sujetos con una media de edad superior a los 65 años, la AF no modifica los rendimientos en memoria, pero sí que mejora los rendimientos en pruebas de función ejecutiva (294). Otros estudios en poblaciones similares, muestran que la AF beneficia las puntuaciones en pruebas de atención (330) o en el MMSE (331). Incluso bailar o hacer Tai-Chi parecen beneficiar el estado cognitivo en personas libres de demencia (332,333). En un estudio de intervención, en el que los participantes ( $\geq 60$  años) realizaron actividad física aeróbica y anaeróbica durante 4 semanas, se observaron beneficios en los rendimientos en función ejecutiva, memoria episódica y velocidad de procesamiento (334). Sin embargo, un estudio en el que los sujetos en el grupo de intervención debían caminar diariamente durante 12 meses, no mostró diferencias significativas en rendimientos cognitivos respecto al grupo control (335). En sujetos sanos con quejas subjetivas de memoria, la AF aeróbica mejora los rendimientos en algunas pruebas de memoria, lenguaje y estado cognitivo general, pero no así en pruebas de velocidad de

procesamiento y función ejecutiva (336). Algunas revisiones sistemáticas que incluyen varios de estos estudios de intervención, concluyen que la AF mejora el estado cognitivo, principalmente la función ejecutiva, la atención, la memoria y la velocidad de procesamiento (337,338). Una revisión sistemática reciente, en la que se incluyeron 12 estudios de intervención, señala que la AF no tiene efectos beneficiosos sobre el estado cognitivo en personas sin demencia (339). Las revisiones que incluyen tanto estudios longitudinales como de intervención, sin embargo, afirman que la AF protege frente al deterioro cognitivo (340,341).

Respecto a los mecanismos implicados en el efecto beneficioso de la AF sobre cognición, se ha observado que la AF mejora la actividad neuronal y la estructura y la plasticidad sináptica en animales, a través de un incremento en los niveles de BDNF, del factor de crecimiento insulínico (IGF)-1 y del factor de crecimiento endotelial (VEGF) (261,284). Este hecho se ha demostrado también en humanos, en los que los niveles de BDNF, IGF-1 y VEGF se han asociado a una mayor conectividad funcional en el lóbulo frontal en sujetos físicamente activos (285). En ratas, el BDNF estimula la fosforilación y activación de la sinapsina-I y CREB, proteínas que se relacionan con la plasticidad sináptica, la formación de memoria y el aprendizaje (30,31). Además, el BDNF, IGF-1 y VEGF parecen promover procesos de angiogénesis y neurogénesis, que afectarán a la estructura cerebral, e indirectamente a su funcionamiento (260,261).

En resumen, la AF mejora el rendimiento cognitivo en personas adultas libres de demencia, aunque existe controversia en torno a las funciones cognitivas que se ven afectadas. Entre otras razones, porque muchos trabajos únicamente emplean una prueba de cognición global como medida del rendimiento cognitivo en sus estudios (220,306-308,315-322,326,327,331).

La EA fue descrita hace más de 100 años, pero la investigación sobre sus síntomas, causas, factores de riesgo y tratamiento han ganado adeptos en los últimos 30 años. Hoy en día, se conocen las lesiones neuropatológicas, los cambios estructurales, la sintomatología clínica, algunos de los factores de riesgo de la EA y el inicio temprano de la enfermedad 10-20 años antes de la aparición de los primeros síntomas clínicos; sin embargo, no se sabe con exactitud qué es lo que causa estos cambios en el cerebro y en qué orden ocurren. La EA aún no tiene tratamiento. Los únicos tratamientos comercializados sirven para paliar algunos de los síntomas de la enfermedad.

Cada vez es más evidente que la expresión clínica de la EA es el resultado de la interacción entre los factores etiopatológicos (PS, ONF, oxidación, inflamación, pérdida neuronal, patología sináptica, etc.), las lesiones vasculares y otros factores de riesgo de la enfermedad. Estos factores de riesgo son los que condicionarán la salud con la que el cerebro alcanza la etapa pre-clínica de la EA y en algunos casos, podrían hasta influir directamente en el procesamiento de las lesiones neuropatológicas y vasculares de la EA. Se calcula que si se redujera entre un 10% y un 25% la prevalencia de los factores de riesgo, se podrían evitar hasta 3 millones de casos de EA en el mundo (98). Con el desafío tan grave que supone hoy en día el alzhéimer para cualquier sistema sociosanitario, la prevención se ha convertido en el principal objetivo terapéutico, suscitando gran interés tanto científico como político. El envejecimiento activo y el envejecimiento saludable se han convertido en prioridades de salud pública, como se refleja en los programas y agendas de investigación de la Comisión Europea y otros grupos europeos (94,128,129).

Dentro de los factores de riesgo de la EA, se ha demostrado que la dMed y la AF se asocian a un menor riesgo de enfermedad, incluso en la etapa de DCL (116,119,122,131,165,200). Se desconocen los mecanismos a través de los cuales la dMed y la AF inciden en la EA, imposibilitando el diseño de pautas o guías de hábitos saludables consistentes y con una base racional firme para la prevención de la EA.

La dMed podría actuar de forma directa sobre la etiopatogenia de la EA, pero a día de hoy sólo se ha realizado un estudio que defiende esta teoría (203). Por otro lado, la dMed podría ser uno de los factores que incrementa la reserva cerebral y mejora el estado cognitivo de las personas. Sin embargo, los estudios realizados obtienen resultados controvertidos (122); la metodología empleada tanto para medir la adherencia

a dMed como el estado cognitivo y las edades avanzadas de las poblaciones de estudio podrían afectar a los diferentes resultados.

La AF también podría incidir sobre la etiopatogenia de la EA, y de hecho seis (203,289,290,293-295) de los ocho (291,292) estudios disponibles en humanos así lo demuestran, aunque algunos no llegan a obtener diferencias estadísticamente significativas (294,295). La reserva cerebral se podría ver beneficiada por la práctica de AF. Algunos de los estudios realizados en humanos avalan esta teoría, pero muchos de ellos sólo emplean un test de cognición global como medida del estado cognitivo (220,306-308,315-322,326,327,331), sin poder poner en evidencia las funciones cognitivas que más se benefician de la AF. Sólo unos pocos estudios de AF se han realizado en poblaciones adultas jóvenes (280,293,302,311-313,322).

Teniendo en cuenta todo lo anterior, queda patente la necesidad de llevar a cabo estudios en poblaciones adultas jóvenes en las que se estudie la relación entre la dMed y la AF con la etiopatogenia de la EA y el estado cognitivo, prestando atención a la metodología empleada.



# **Hipótesis y Objetivos**



## Hipótesis

Hipótesis 1. La mayor adherencia a dieta mediterránea es un factor protector frente a la enfermedad de Alzheimer. Hay datos experimentales que sugieren un posible efecto directo de la dieta mediterránea sobre los mecanismos etiopatogénicos de depósitos de amiloide, fosforilación de la proteína *tau* y neurodegeneración. Por tanto, en personas sanas adultas jóvenes, el mayor grado de adherencia a dieta mediterránea se asocia a perfiles normales de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo. En concreto, a mayor grado de adherencia a dieta mediterránea, mayores niveles de  $\beta$ -amiloide, menores niveles de *tau* y *tau* fosforilada y menores ratios de *tau*/ $\beta$ -amiloide y *tau* fosforilada/ $\beta$ -amiloide.

Hipótesis 2. La mayor adherencia a dieta mediterránea es un factor protector frente a la enfermedad de Alzheimer. Hay datos epidemiológicos y clínicos que sugieren que la mayor adherencia a dieta mediterránea puede contribuir a la existencia de una mayor reserva cognitiva. Por tanto, los rendimientos en pruebas cognitivas globales, de memoria, de función ejecutiva y de velocidad de procesamiento son mayores en las personas sanas adultas jóvenes, con mayor grado de adherencia a dieta mediterránea.

Hipótesis 3. La actividad física es un factor protector frente a la enfermedad de Alzheimer. Hay datos experimentales que sugieren que el efecto de la actividad física se ejerce directamente sobre los mecanismos etiopatogénicos de depósitos de amiloide, fosforilación de la proteína *tau* y neurodegeneración. Por tanto, en personas sanas adultas jóvenes, el mayor grado de actividad física se asocia a perfiles normales de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo. En concreto, a mayor grado de actividad física, mayores niveles de  $\beta$ -amiloide, menores niveles de *tau* y *tau* fosforilada y menores ratios de *tau*/ $\beta$ -amiloide y *tau* fosforilada/ $\beta$ -amiloide.

Hipótesis 4. La actividad física es un factor protector frente a la enfermedad de Alzheimer. Hay datos epidemiológicos y clínicos que sugieren que la actividad física puede contribuir a la existencia de una mayor reserva cognitiva. Por tanto, los rendimientos en pruebas cognitivas globales, de memoria, de función ejecutiva y de velocidad de procesamiento son mayores en las personas sanas adultas jóvenes, con mayor grado de actividad física.

## Objetivos

Objetivo general. Estudiar la asociación de la adherencia a dieta mediterránea y la actividad física con los niveles de biomarcadores de enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo y el estado cognitivo en una muestra de personas sanas adultas jóvenes.

### Objetivos específicos

Objetivo 1. Estimar el grado de adherencia a dieta mediterránea en una muestra de personas sanas adultas jóvenes, empleando el método de Trichopoulou (169,171) y otros índices de adherencia como son el índice empleado en el estudio PREDIMED (179) y el “Cuestionario Breve de dMed” (180).

Objetivo 2. Seleccionar el método de estimación de adherencia a la dieta mediterránea. Para ello, se comparará el grado de concordancia entre los tres índices de Trichopoulou, del estudio PREDIMED y el “Cuestionario Breve de dMed” para clasificar el grado de adherencia a la dieta mediterránea de la misma población objeto de estudio. Si el grado de concordancia es alto se seleccionará únicamente el método de Trichopoulou, en caso contrario, se utilizarán los tres índices con objeto de valorar si la confirmación o rechazo de la hipótesis planteada depende del método de medición.

Objetivo 3. Medir el grado de actividad física global y actividad física realizada en tiempo de ocio en una muestra de personas sanas adultas jóvenes, empleando el cuestionario internacional de actividad física (252).

Objetivo 4. Obtener muestras de líquido cefalorraquídeo y analizar los niveles de  $\beta$ -amiloide, *tau* y *tau* fosforilada en líquido cefalorraquídeo en una muestra de personas sanas adultas jóvenes y calcular los ratios *tau*/ $\beta$ -amiloide y *tau* fosforilada/ $\beta$ -amiloide.

Objetivo 5. Valorar de manera exhaustiva el estado cognitivo de una muestra de personas sanas adultas jóvenes a través de pruebas de estado mental global, memoria, función ejecutiva y velocidad de procesamiento y calcular los índices combinados de memoria global, memoria a corto plazo, memoria a largo plazo, función ejecutiva y velocidad de procesamiento.

**Hipótesis 1.**

Objetivo 6. Estudiar la asociación entre la adherencia a dieta mediterránea y los niveles de biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer en una muestra de personas sanas adultas jóvenes.

Objetivo 6.1. Analizar la relación entre el índice de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y, en función de los resultados del análisis planteado en el objetivo 2 el índice del estudio PREDIMED y el “Cuestionario Breve de dMed”, y los niveles de  $\beta$ -amiloide, *tau* y *tau* fosforilada en líquido cefalorraquídeo.

Objetivo 6.2. Analizar la relación entre el índice de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y, en función de los resultados del análisis planteado en el objetivo 2 el índice del estudio PREDIMED y el “Cuestionario Breve de dMed”, y los ratios *tau*/ $\beta$ -amiloide y *tau* fosforilada/ $\beta$ -amiloide.

**Hipótesis 2.**

Objetivo 7. Estudiar la asociación entre la adherencia a dieta mediterránea y los rendimientos cognitivos en una muestra de personas sanas adultas jóvenes.

Objetivo 7.1. Analizar la relación entre el índice de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y, en función de los resultados del análisis planteado en el objetivo 2 el índice del estudio PREDIMED y el “Cuestionario Breve de dMed”, y el estado mental global.

Objetivo 7.2. Analizar la relación entre el índice de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y, en función de los resultados del análisis planteado en el objetivo 2 el índice del estudio PREDIMED y el “Cuestionario Breve de dMed”, y los índices de memoria global, memoria a corto plazo, memoria a largo plazo, función ejecutiva y velocidad de procesamiento.

Objetivo 7.3. Analizar la relación entre el índice de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y, en función de los resultados del análisis planteado en el objetivo 2 el índice del estudio PREDIMED y el “Cuestionario Breve de dMed”, y las pruebas cognitivas individuales.

### **Hipótesis 3.**

Objetivo 8. Estudiar la asociación entre los grados de actividad física global y en tiempo de ocio y los niveles de biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer en una muestra de personas sanas adultas jóvenes.

Objetivo 8.1. Analizar la relación entre el grado de actividad física global y en tiempo de ocio y los niveles de  $\beta$ -amiloide, *tau* y *tau* fosforilada en líquido cefalorraquídeo.

Objetivo 8.2. Analizar la relación entre el grado de actividad física global y en tiempo de ocio y los ratios *tau*/ $\beta$ -amiloide y *tau* fosforilada/ $\beta$ -amiloide.

### **Hipótesis 4.**

Objetivo 9. Estudiar la asociación entre los grados de actividad física global y en tiempo de ocio y los rendimientos cognitivos en una muestra de personas sanas adultas jóvenes.

Objetivo 9.1. Analizar la relación entre el grado de actividad física global y en tiempo de ocio y el estado mental global.

Objetivo 9.2. Analizar la relación entre el grado de actividad física global y en tiempo de ocio y los índices de memoria global, memoria a corto plazo, memoria a largo plazo, función ejecutiva y velocidad de procesamiento.

Objetivo 9.3. Analizar la relación entre el grado de actividad física global y en tiempo de ocio y las pruebas cognitivas individuales.





# **Metodología**



## 1. Población de estudio

### 1.1. Proyecto Gipuzkoa Alzheimer

La muestra de sujetos para este trabajo de tesis doctoral, es la cohorte del estudio longitudinal del Proyecto Gipuzkoa Alzheimer (PGA). El PGA es un estudio longitudinal a diez años, sobre personas voluntarias sanas sin demencia, de 40 a 80 años, con y sin historia de EA en familiares de primer grado, puesto en marcha por la Fundación CITA-alzhéimer Fundazioa. El objetivo principal del estudio PGA es, caracterizar la EA pre-clínica y prodrómica y aportar conocimiento dirigido a mejorar el diagnóstico precoz y temprano de la EA y sentar las bases para el diseño y puesta en marcha de estudios y programas sobre la prevención de la enfermedad.

El protocolo del estudio PGA fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Área Sanitaria de Guipúzcoa el 20 de Octubre de 2010.

El proceso de reclutamiento, de los sujetos del estudio PGA, se inició en septiembre del 2010. Se informó del proyecto a la población mediante la aparición en medios de comunicación y la presentación del mismo en una charla en la Asociación de Familiares de Enfermos de Alzhéimer en Guipúzcoa-AFAGI. En ambos casos, se solicitaba la participación de voluntarios sanos para el estudio longitudinal de búsqueda de biomarcadores de la EA. Las personas que llamaron a la Fundación con la intención de informarse y participar en el estudio PGA, fueron citadas a una entrevista individual durante el primer semestre del año 2011. En esta entrevista, una de las personas del equipo investigador explicaba todos los detalles del estudio, así como los riesgos y beneficios de su participación. Los pormenores del estudio se administraban por escrito a cada persona interesada mediante la correspondiente hoja de información al participante aprobada por el Comité Ético de Investigación Clínica del Área Sanitaria de Guipúzcoa. Una vez aclaradas las posibles dudas y revisados los criterios de inclusión y exclusión, se procedía a la firma del consentimiento informado (**Anexo I**) por parte del voluntario y el investigador, y la firma del documento relativo a la autorización requerida por la ley de protección de datos (**Anexo II**).

Entre mayo de 2011 y diciembre de 2012, se llevaron a cabo las visitas basales y la recogida de datos. Las visitas se realizaron en dos sesiones con un intervalo de tiempo de una semana. La duración total de la visita fue de aproximadamente 9 horas e

incluyó las siguientes pruebas de evaluación: 1) Enfermería (toma de muestras biológicas, electrocardiograma, toma de constantes, medidas antropométricas); 2) Neurología (antecedentes personales, fármacos, historia familiar, historia clínica, exploración neurológica, cuestionarios de síntomas cognitivos, ansiedad y depresión); 3) Neuropsicología (pruebas de función cognitiva); 4) Neuroimagen (RM estructural, RM funcional); 5) Dieta y estilos de vida (alimentación, AF, consumo de suplementos, consumo de alcohol, consumo de tabaco, consumo de otras drogas, calidad de sueño); 6) Entrevista estructurada y administración de cuestionarios a un informador (previa autorización del voluntario/a) sobre síntomas cognitivos, síntomas conductuales y psicológicos y capacidad funcional; 7) Punción lumbar y recogida de muestras de LCR, esta prueba se planteó como opcional y se realizó en aquellos voluntarios que dieron su consentimiento específico para esta prueba.

## 1.2. Criterios de inclusión y exclusión

### Criterios de inclusión

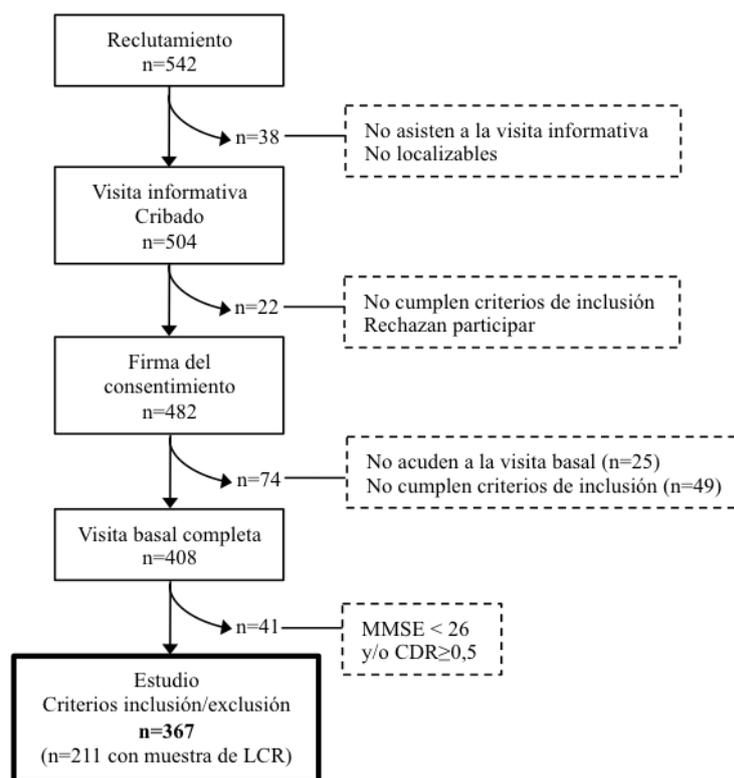
- Mujeres y hombres entre 40 y 80 años de edad.
- Sin demencia o deterioro cognitivo (*Clinical Dementia Rating* (342), CDR=0).
- Firma del consentimiento informado para la participación en el estudio PGA.

### Criterios de exclusión

- Diagnóstico de demencia leve, moderada o grave, de acuerdo con los criterios del Manual de Diagnóstico y Estadística de las Enfermedades Mentales-IV (343).
- Deterioro cognitivo definido por una puntuación de 0,5 o más en el CDR (342).
- Puntuación inferior a 26 puntos en el MMSE (231).
- Antecedentes de enfermedad neurológica significativa de cualquier naturaleza, antecedentes de enfermedad psiquiátrica diagnosticada o enfermedad sistémica grave o no controlada, que pudieran ser causa de deterioro cognitivo-demencia.
- Limitación sensorial, ceguera o sordera grave o cualquier otra limitación significativa (afasia grave, ansiedad excesiva, falta de fluencia/comprensión suficiente del idioma) para la administración de pruebas cognitivas.
- Contraindicación para la realización de RM (claustrofobia, presencia de marcapasos, válvulas, prótesis, otros dispositivos médico metálicos, tatuajes u otros materiales ferromagnéticos).

El proceso de reclutamiento del estudio PGA se detalla en la **Figura M.1**. A partir de la cohorte de 367 sujetos, para el análisis de adherencia a dieta mediterránea frente a biomarcadores en LCR de la EA y estado cognitivo, se han excluido siete sujetos por presentar cifras de energía ingerida más allá de 2,5 DE de la media de la población (*outliers*). Por lo que se cuenta con una muestra de 360 sujetos.

La realización de la punción lumbar es una prueba opcional en el estudio PGA. Se han realizado punciones lumbares en 241 sujetos. Entre ellos, 6 fueron excluidos por padecer demencia o tener antecedentes de enfermedad neurológica significativa o enfermedad psiquiátrica diagnosticada; 2 fueron excluidos por tener una puntuación inferior a 26 puntos en el MMSE; y 22 fueron excluidos por deterioro cognitivo ( $CDR \geq 0,5$ ). Por lo que, en la muestra total para el subestudio de biomarcadores de la EA en LCR, se han incluido 211 sujetos.



**Figura M. 1.** Diagrama de flujo describiendo el tamaño muestral.

Abreviaturas: MMSE, Mini-Examen del Estado Mental; CDR, Clinical Dementia Rating; LCR, líquido cefalorraquídeo.

## 2. Variables objeto de estudio

### 2.1. Variables de exposición

Las variables de exposición son la adherencia a dMed y el grado de AF. La información de ambas variables ha sido recogida en una entrevista estructurada de una hora de duración, sobre hábitos alimentarios y otros estilos de vida, como parte de las evaluaciones de la visita basal del estudio PGA.

#### 2.1.1. Adherencia a dieta mediterránea

##### 2.1.1.1. Consumo de alimentos y nutrientes

El consumo de alimentos a lo largo del último año, se ha recogido a través de un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA) empleado en el Estudio Multi-Caso Control (MCC) (344) y que ha sido validado en España (345) y adaptado a la población del estudio PGA (**Anexo III**). El CFCA incluye 176 preguntas detalladas sobre la frecuencia de consumo de diferentes alimentos y bebidas, y 10 preguntas generales sobre la frecuencia con la que se acude a restaurantes, el consumo o no de frutas con piel, la realización o no de dietas especiales, etc.

Como medida de control, el cuestionario incluye preguntas sobre la frecuencia con la que se consumen los principales grupos de alimentos. Con el fin de controlar la subestimación y sobreestimación del consumo de ciertos alimentos y evitar sesgos en la recogida de datos, se ha realizado un análisis *cross-check*. Para cada uno de los principales grupos de alimentos, se ha analizado la correlación entre el consumo referido por grupo de alimento y la suma de los consumos referidos por alimento (346).

A través de las respuestas cerradas de las 176 preguntas detalladas, se han calculado los consumos diarios de diferentes grupos de alimentos en raciones/día, empleando las siguientes conversiones (**Tabla M.1**):

**Tabla M. 1.** Conversión de las respuestas del CFCA en raciones/día.

Respuestas. Tipo 1	Raciones/día	Respuestas. Tipo 2	Raciones/día
Nunca o <1 vez por mes	0	Nunca o <1 vez por mes	0
1-3 por mes	0,07	1 vez por mes	0,03
1-2 por semana	0,21	2-3 por mes	0,08
3-4 por semana	0,5	1-2 por semana	0,21
5-6 por semana	0,79	3-4 por semana	0,5
1 por día	1	5-6 por semana	0,79
2-3 por día	2,5	1 por día	1
4 o más por día	4,5	2 o más por día	2,5

Para calcular el consumo de alimentos en gramos/día, se han utilizado raciones y medidas caseras estándares (347). El consumo de AGS (g/día), AGM (g/día) y alcohol (g etanol/día) y la energía total (kcal/día) se han calculado empleando la compilación de tablas de composición de alimentos realizada por el MCC, utilizando diferentes fuentes (347-352), y las tablas de composición de alimentos de Moreiras (353). Se han realizado los siguientes cálculos:

$$\begin{aligned} \text{Consumo de alimento}_1 \text{ (g/día)} &= y \frac{\text{raciones de alimento}_1}{\text{día}} \times z \frac{g}{\text{ración de alimento}_1} \\ \text{Consumo de bebida}_1 \text{ (g/día)} &= y \frac{\text{raciones de bebida}_1}{\text{día}} \times z \frac{g}{\text{ración de bebida}_1} \\ \text{Consumo de AGS (g/día)} &= \sum_{i=1}^{176} \left( y \frac{\text{raciones de alim}_i}{\text{día}} \times z \frac{g}{\text{ración de alim}_i} \times \frac{w}{100} \frac{g \text{ AGS}}{g \text{ de alim}_i} \right) \\ \text{Consumo de AGM (g/día)} &= \sum_{i=1}^{176} \left( y \frac{\text{raciones de alim}_i}{\text{día}} \times z \frac{g}{\text{ración de alim}_i} \times \frac{w}{100} \frac{g \text{ AGM}}{g \text{ de alim}_i} \right) \\ \text{Consumo de alcohol (g}_{\text{etanol}}/\text{día)} &= \sum_{i=1}^7 \left( y \frac{\text{raciones de beb}_i}{\text{día}} \times z \frac{g}{\text{ración de beb}_i} \times \frac{w}{100} \frac{g \text{ etanol}}{g \text{ de beb}_i} \right) \\ \text{Energía total (kcal/día)} &= \sum_{i=1}^{176} \left( y \frac{\text{raciones de alim}_i}{\text{día}} \times z \frac{g}{\text{ración de alim}_i} \times \frac{w}{100} \frac{\text{kcal}}{g \text{ de alim}_i} \right) \end{aligned}$$

### 2.1.1.2. Índice de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou

Uno de los índices empleados para la cuantificación de la adherencia a dMed, se ha basado en el índice de Trichopoulou, con una modificación en la pregunta de alcohol (169,171) (**Figura M.2**). El índice de Trichopoulou incluye 9 componentes, 8 grupos de alimentos y el ratio AGM/AGS. Se han definido los alimentos a incluir en los 8 grupos de alimentos: vegetales, legumbres, frutas y frutos secos, cereales, pescado (incluyendo marisco), carnes rojas (incluyendo embutidos), lácteos y alcohol (**Anexo IV**).

1. **Vegetales** (1 punto  $\geq$  mediana género-específica  $> 0$  puntos)
2. **Legumbres** (1 punto  $\geq$  mediana género-específica  $> 0$  puntos)
3. **Frutas y frutos secos** (1 punto  $\geq$  mediana género-específica  $> 0$  puntos)
4. **Cereales** (1 punto  $\geq$  mediana género-específica  $> 0$  puntos)
5. **Pescado** (1 punto  $\geq$  mediana género-específica  $> 0$  puntos)
6. **Ratio AGM/AGS** (1 punto  $\geq$  mediana género-específica  $> 0$  puntos)
7. **Carne roja** (0 puntos  $\geq$  mediana género-específica  $> 1$  punto)
8. **Lácteos** (0 puntos  $\geq$  mediana género-específica  $> 1$  punto)
9. **Alcohol** (Mujeres: 0 puntos = 0 y  $> 10$  g etanol/día; 1 punto =  $> 0$  y  $\leq 10$  g etanol/día. Hombres: 0 puntos = 0 y  $> 20$  g etanol/día; 1 punto =  $> 0$  y  $\leq 20$  g etanol/día)

**Figura M. 2.** Índice de adherencia a dieta mediterránea (modificado de Trichopoulou).

Abreviaturas: AGM, ácidos grasos monoinsaturados; AGS, ácidos grasos saturados.

Se ha calculado el consumo de cada uno de los 8 grupos de alimentos y el consumo de AGM y AGS en gramos/día, ajustando por energía por el método propuesto por Willett (354,355).

Para todos los componentes excepto el alcohol, se han calculado las medianas de consumo en hombres y en mujeres. Tras el cálculo de las correspondientes medianas de consumo para hombres y mujeres de los 6 componentes considerados como beneficiosos en el índice (vegetales, legumbres, frutas y frutos secos, cereales, pescado (incluyendo marisco), ratio AGM/AGS), se ha otorgado 1 punto a los sujetos que consumen igual o por encima de la mediana de consumo género-específica, para cada uno de los componentes; se han otorgado 0 puntos a los sujetos que consumen por debajo de la mediana género-específica. Por el contrario, para los 2 componentes considerados perjudiciales en el índice (carnes rojas incluyendo embutidos, lácteos), se ha otorgado 1 punto a los sujetos que consumen por debajo de la mediana género-específica y 0 puntos a los que consumen igual o por encima de la mediana género-específica.

En el caso del consumo de alcohol, a diferencia del índice de Trichopoulou original, se ha establecido un límite de consumo ocasional y cardiosaludable de alcohol, según las recomendaciones españolas (356). A las mujeres que consumen  $>0$  g etanol/día y  $\leq 10$  g etanol/día, se les ha otorgado 1 punto, mientras que a las que no consumen alcohol o lo hacen por encima de 10 g etanol/día, se les han otorgado 0 puntos. Asimismo, a los hombres que consumen  $>0$  g etanol/día y  $\leq 20$  g etanol/día, se les ha otorgado 1 punto, y a los que no consumen alcohol o lo hacen por encima de 20 g etanol/día, se les han otorgado 0 puntos.

La puntuación total del índice de adherencia a dMed se ha calculado sumando los puntos obtenidos en cada uno de los 9 componentes (rango de 0-9), con la mayor puntuación indicando una mayor adherencia a dMed.

Una vez obtenidos los datos descriptivos, se clasificará a la muestra en 3 grupos de adherencia a dMed, en función de la distribución en terciles: adherencia baja (índice de adherencia inferior al 1<sup>er</sup> tercil), adherencia moderada (índice de adherencia entre el 1<sup>er</sup> y 2<sup>o</sup> tercil) y adherencia alta (índice de adherencia superior al 2<sup>o</sup> tercil). Esta clasificación ha sido ampliamente empleada en otros estudios (134,174,176,190,196,197,199,223,357).

### 2.1.1.3. Índice de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED

El índice de adherencia a dMed del estudio español PREDIMED consta de 14 preguntas (179). Al igual que en otros trabajos (189), en el presente estudio se han aplicado 13 preguntas (**Figura M.3**) (179), debido a la imposibilidad de obtener información acerca del consumo de sofrito (pregunta 14). La pregunta 8, relativa al consumo de vino (en el cuestionario original el límite se establece en  $\geq 7$  vasos de vino/semana), ha sido modificada y adaptada a las recomendaciones españolas ( $>0$  y  $\leq 1$  vaso de vino/día en mujeres y  $>0$  y  $\leq 2$  vasos de vino/día en hombres) (356).

Pregunta	Límite/Respuesta	Puntuación
1. ¿Aceite de oliva como principal grasa para cocinar?	Sí	+1
2. Consumo de aceite de oliva	$\geq 4$ raciones/día	+1
3. Consumo de vegetales	$\geq 2$ raciones/día	+1
4. Consumo de frutas	$\geq 3$ raciones/día	+1
5. Consumo de carnes rojas y carnes procesadas	$< 1$ ración/día	+1
6. Consumo de mantequilla, margarina o nata	$< 1$ ración/día	+1
7. Consumo de refrescos	$< 1$ ración/día	+1
8. Consumo de vino		
Mujeres	$> 0$ y $\leq 1$ vaso de vino/día	+1
Hombres	$> 0$ y $\leq 2$ vasos de vino/día	
9. Consumo de legumbres	$\geq 3$ raciones/semana	+1
10. Consumo de pescado y marisco	$\geq 3$ raciones/semana	+1
11. Consumo de dulces y bollería	$< 2$ raciones/semana	+1
12. Consumo de frutos secos	$\geq 3$ raciones/semana	+1
13. ¿Consumo preferente de pollo, pavo y conejo frente a ternera, cerdo, hamburguesas y salchichas?	Sí	+1

**Figura M. 3.** Índice de adherencia a dieta mediterránea-PREDIMED modificado.

Las respuestas a las 13 preguntas se han obtenido a partir de los datos recogidos en el CFCA (raciones de alimento/día). Los grupos de alimentos se han constituido teniendo en cuenta los mismos criterios que en el índice de adherencia a dMed descritos en el apartado 2.1.1.2 (**Anexo IV**). Las puntuaciones correspondientes a cada pregunta, se han otorgado teniendo en cuenta los límites que se establecen en el índice de PREDIMED (**Figura M.3**). Las puntuaciones del índice oscilan entre 0 y 13 puntos y la mayor puntuación indica una mayor adherencia a dMed.

Una vez obtenidos los datos descriptivos, se clasificará a la muestra en 3 grupos de adherencia a dMed, en función de la distribución en terciles: adherencia baja (índice de adherencia inferior al 1<sup>er</sup> tercil), adherencia moderada (índice de adherencia entre el 1<sup>er</sup> y 2<sup>o</sup> tercil) y adherencia alta (índice de adherencia superior al 2<sup>o</sup> tercil).

#### 2.1.1.4. Índice de adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”

El “Cuestionario Breve de dMed”, propuesto por un grupo español, incluye 9 preguntas (180) (**Figura M.4**). En el cuestionario original, en la pregunta relativa al consumo de vino, el límite se establece en  $\geq 1$  vaso de vino/día. En el presente trabajo, la pregunta ha sido modificada y adaptada a las recomendaciones españolas ( $>0$  y  $\leq 1$  vaso de vino/día en mujeres y  $>0$  y  $\leq 2$  vasos de vino/día en hombres) (356).

Pregunta	Límite/Respuesta	Puntuación
1. Consumo de aceite de oliva	$\geq 1$ ración/día	+1
2. Consumo de frutas	$\geq 1$ ración/día	+1
3. Consumo de vegetales	$\geq 1$ ración/día	+1
4. Consumo de frutas y vegetales	$\geq 1$ rac/día de futas y $\geq 1$ rac/día de vegetales	+1
5. Consumo de legumbres	$\geq 2$ raciones/semana	+1
6. Consumo de pescado	$\geq 3$ raciones/semana	+1
7. Consumo de vino		
Mujeres	$>0$ y $\leq 1$ vaso de vino/día	+1
Hombres	$>0$ y $\leq 2$ vasos de vino/día	+1
8. Consumo de carnes	$<1$ ración/día	+1
9. Consumo de pan blanco y arroz o pan integral	Pan blanco ( $<1$ rac/día) y arroz ( $<1$ rac/semana) o pan integral ( $>5$ rac/semana)	+1

**Figura M. 4.** “Cuestionario Breve de dieta mediterránea” modificado.

Las respuestas a las 9 preguntas se han obtenido a partir de los datos recogidos en el CFCA (raciones de alimento/día). Los grupos de alimentos se han constituido teniendo en cuenta los mismos criterios que en el índice de adherencia a dMed descritos en el apartado 2.1.1.2. (**Anexo IV**). Las puntuaciones correspondientes a cada pregunta, se han adjudicado teniendo en cuenta los límites que se establecen en el “Cuestionario Breve de dMed” (**Figura M.4**) y suman un total de 0 a 9 puntos. La mayor puntuación, indica una mayor adherencia del “Cuestionario Breve de dMed”.

Una vez obtenidos los datos descriptivos, se clasificará a la muestra en 3 grupos de adherencia a dMed, en función de la distribución en terciles: adherencia baja (índice de adherencia inferior al 1<sup>er</sup> tercil), adherencia moderada (índice de adherencia entre el 1<sup>er</sup> y 2<sup>o</sup> tercil) y adherencia alta (índice de adherencia superior al 2<sup>o</sup> tercil).

## 2.1.2. Actividad física

### *2.1.2.1. Grado de actividad física*

El grado de AF se ha medido con la versión larga del cuestionario IPAQ propuesto por la OMS (252) (**Anexo V**) y que ha sido validado en diferentes países, incluido España (253,254).

La versión larga del cuestionario IPAQ incluye 27 preguntas acerca de la práctica de diferentes actividades a lo largo de los últimos 7 días. Las preguntas se agrupan en 5 bloques: AF laboral, AF de transporte, AF doméstica, AF en tiempo de ocio y sedentarismo. En el apartado de AF laboral, se pregunta acerca de la frecuencia (días/semana) y duración (minutos/día) de actividades vigorosas (levantar objetos pesados, trabajos de construcción, etc.), actividades moderadas (levantar objetos ligeros, manipulación de cargas, etc.) y de caminar (durante las horas de trabajo, no los desplazamientos al trabajo). En el apartado AF de transporte, se pregunta acerca de la frecuencia (días/semana) y duración (minutos/día) con la que se mueven de un sitio a otro en vehículo de motor, en bici y caminando. En el apartado de AF doméstica, se pregunta acerca de la frecuencia (días/semana) y duración (minutos/día) de actividades vigorosas (levantar objetos pesados, cortar madera, etc.) y moderadas (cortar el césped, levantar objetos ligeros, etc.) en el jardín y de actividades moderadas dentro de casa (limpiar la casa, levantar objetos ligeros, cuidar de niños, etc.). En el apartado de AF de ocio, se pregunta acerca de la frecuencia (días/semana) y duración (minutos/día) con la que se practican actividades vigorosas (deportes aeróbicos como correr, andar en bici, etc.), actividades moderadas (gimnasia, musculación, pilates, etc.) y caminar. Por último, en el apartado de sedentarismo, se pregunta acerca del tiempo (minutos/día) que pasan sentados durante un día entre semana y un día de fin de semana.

A través de la información recogida en el cuestionario, y siguiendo las instrucciones de puntuación del IPAQ (358), se calculan los MET-min/semana. Para ello, en el IPAQ caminar supone 3,3 METs, las actividades moderadas en el trabajo, jardín y en tiempo de ocio suponen 4,0 METs, las actividades moderadas dentro de casa equivalen a 3,0 METs, las actividades vigorosas en el trabajo y en el tiempo de ocio se corresponden con 8,0 METs, andar en bici supone 6,0 METs y las actividades vigorosas en el jardín 5,5 METs. La pregunta del uso de vehículo de motor para transporte y las preguntas de sedentarismo, no se emplean en la cuantificación del grado de AF.

Se han aplicado las siguientes fórmulas para hallar los MET-min/semana:

AF LABORAL

Laboral\_Caminar MET-min/semana (a) = 3,3 \* min/día caminar\_laboral \* días/semana caminar\_laboral  
 Laboral\_AF Moderada MET-min/semana (b) = 4,0 \* min/día moder\_laboral \* días/semana moder\_laboral  
 Laboral\_AF Vigorosa MET-min/semana (c) = 8,0 \* min/día vigorosa\_laboral \* días/semana vigorosa\_laboral  
 AF laboral total MET-min/semana = (a) + (b) + (c)

AF DE TRANSPORTE

Transporte\_Caminar MET-min/semana (d) = 3,3 \* min/día caminar\_transporte \* días/semana caminar\_transp  
 Transporte\_Bici MET-min/semana (e) = 6,0 \* min/día bici\_transporte \* días/semana bici\_transporte  
 AF total de transporte MET-min/semana = (d) + (e)

AF DOMÉSTICA

Jardín\_AF Moderada MET-min/semana (f) = 4,0 \* min/día moderada\_jardín \* días/semana moderada\_jardín  
 Jardín\_AF Vigorosa MET-min/semana (g) = 5,5 \* min/día vigorosa\_jardín \* días/semana vigorosa\_jardín  
 Casa\_AF Moderada MET-min/semana (h) = 3,0 \* min/día moderada\_casa \* días/semana moderada\_casa  
 AF doméstica total MET-min/semana = (f) + (g) + (h)

AF EN TIEMPO DE OCIO

Ocio\_Caminar MET-min/semana (i) = 3,3 \* min/día caminar\_ocio \* días/semana caminar\_ocio  
 Ocio\_AF Moderada MET-min/semana (j) = 4,0 \* min/día moderada\_ocio \* días/semana moderada\_ocio  
 Ocio\_AF Vigorosa MET-min/semana (k) = 8,0 \* min/día vigorosa\_ocio \* días/semana vigorosa\_ocio  
 AF total en tiempo de ocio MET-min/semana = (i) + (j) + (k)

AF TOTAL

AF total MET-min/semana = (a) + (b) + (c) + (d) + (e) + (f) + (g) + (h) + (i) + (j) + (k)

Una vez calculados los MET-min/semana de la AF total, se han aplicado los criterios de clasificación del IPAQ (358) (**Figura M.5**), para clasificar a la muestra en AF baja, AF moderada o AF alta.

<b>AF Baja</b>	Los sujetos que no cumplen los criterio de “AF Moderada” o “AF Alta”
<b>AF Moderada</b>	<p>Se considera “AF Moderada” si el sujeto cumple cualquiera de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 3 o más días de AF vigorosa durante al menos 20 minutos cada día.</li> <li>b) 5 o más días de AF moderada y/o caminar durante al menos 30 minutos cada día.</li> <li>c) 5 o más días de cualquier combinación de AF que alcance una suma de AF total de 600 MET-min/semana.</li> </ul>
<b>AF Alta</b>	<p>Se considera “AF Alta” si el sujeto cumple cualquiera de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 3 o más días de AF vigorosa alcanzando un total de AF de 1500 MET-min/semana.</li> <li>b) 7 o más días de cualquier combinación de AF que alcance una suma de AF total de 3000 MET-min/semana.</li> </ul>

**Figura M. 5.** Clasificación del grado de actividad física propuesto por el IPAQ (358).

Abreviaturas: AF, actividad física; MET, equivalente metabólico.

### 2.1.2.2. *Actividad física de ocio*

Como análisis complementario de AF, se va a emplear la variable AF total en tiempo de ocio (METs-h/semana). La AF de ocio se ha calculado a partir del cuestionario IPAQ, teniendo en cuenta las preguntas relativas a las actividades realizadas en tiempo de ocio (**ver apartado 2.1.2.1.**).

## 2.2 Variables objetivo

Las variables objetivo son los biomarcadores de EA en LCR, el estado mental global, los índices combinados de funciones cognitivas y las puntuaciones de los test neuropsicológicos individuales. Dicha información se ha recogido dentro de las evaluaciones de neurología y neuropsicología de la visita basal del estudio PGA.

### 2.2.1. Biomarcadores en líquido cefalorraquídeo

Se han analizado los niveles de  $\beta_{A_{1-42}}$ , proteína *tau* y *p-tau* en una muestra de LCR recogida mediante punción lumbar.

#### 2.2.1.1. *Realización de la punción lumbar*

La punción lumbar se ha realizado entre las 8:00 y las 12:00 de la mañana. Previamente, se ha valorado en cada sujeto la presencia de hipertensión intracraneal (valoración de fondo de ojo e imagen de RM), trombopenia (recuento de plaquetas en la analítica de sangre  $< 80.000\mu\text{l}$ ), toma de anticoagulantes o doble antiagregación.

La punción lumbar se ha llevado a cabo según los procedimientos estándar. Se coloca al sujeto en decúbito lateral izquierdo. Se localiza el espacio intervertebral L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub> o L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> y se esteriliza la zona con povidona yodada. Se administra anestesia local con mepivacaína hidrocloreuro al 2% (salvo historia de hipersensibilidad) con aguja hipodérmica. Una vez anestesiada la zona, se procede a introducir la aguja espinal atraumática Whitacre-22G hasta alcanzar el saco dural. Se extraen 9 ml de LCR y se retira la aguja. Tras la punción, el sujeto queda 1 hora en reposo en la camilla en decúbito supino o lateral. Igualmente, se recomienda la ingesta de abundantes líquidos y reposo relativo durante las siguientes 24 horas, para disminuir el riesgo de cefalea post-punción.

### 2.2.1.2. Manipulación y análisis de las muestras de líquido cefalorraquídeo

Inmediatamente después de la extracción, la muestra de LCR se ha volteado tres veces y se ha centrifugado a 4°C y 4000 rpm durante 10 minutos. Una vez centrifugada, se han preparado alícuotas de 0,5 ml que se han almacenado a -80°C hasta su análisis.

Las muestras de LCR se han analizado mediante ensayos de inmunoabsorción ligado a enzimas-ELISA comercial específico para cada biomarcador (INNOTEST®), en el laboratorio de Neurociencias del Hospital Sant Pau en Barcelona. Se han determinado los niveles de  $\beta A_{1-42}$  (INNOTEST®  $\beta$ - AMYLOID(1-42)), niveles de proteína *tau* total (INNOTEST® hTAU Ag) y niveles de *p-tau* (INNOTEST® PHOSPHO-TAU181P).

### 2.2.1.3. Ratios *tau*/ $\beta A$ y *p-tau*/ $\beta A$ .

Además de los niveles de cada biomarcador, se han calculado los ratios *tau*/ $\beta A$  y *p-tau*/ $\beta A$ , que serán empleados como análisis complementarios de biomarcadores de EA en LCR.

## 2.2.2. Estado cognitivo

El estado cognitivo se ha evaluado a través de una prueba de estado mental global y de índices de funciones cognitivas y sus respectivos test cognitivos individuales.

### 2.2.2.1. Estado mental global

El estado mental global de los participantes se ha valorado con el test MMSE de Folstein (231). Este test contiene cinco subapartados, cuyo fin es evaluar aspectos diferentes de las funciones cognitivas: capacidad en la orientación témporo-espacial, memoria inmediata y diferida, atención, cálculo, lenguaje y praxis constructiva. La puntuación del MMSE puede alcanzar un total de 30 puntos y la mayor puntuación indica un mejor estado de salud mental.

### 2.2.2.2. Índices de funciones cognitivas

Las funciones cognitivas se han evaluado mediante la aplicación de una batería neuropsicológica normalizada que incluye pruebas específicas para cada área cognitiva (**Anexo VI**). Se trata de test neuropsicológicos estandarizados que se utilizan ampliamente para la valoración cognitiva. Todos ellos cumplen adecuadamente los criterios psicométricos de fiabilidad y validez (359).

La memoria episódica verbal se ha evaluado con el Test de Alteración de la Memoria (TAM) (360), el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC) (361) y el test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke (FCSRT) (362-364); la memoria episódica visual con el recuerdo de la Figura Compleja de Rey (FCR) (363-365).

Las funciones ejecutivas se han evaluado mediante el subtest de Letras y Números (incluido en la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos (WAIS)-III) (366), un test de fluencia verbal fonética (367), la parte B del test de rastreo *Trail Making* (TMT) (368,369), el test Stroop, test de colores y palabras (370-372) y el subtest del mapa del Zoo de la batería de evaluación conductual del síndrome disejecutivo (BADS) (373).

La velocidad de procesamiento se ha evaluado mediante clave de números (incluido en WAIS-III) (366), la parte A del TMT (368,369) y la puntuación de palabras y la puntuación de colores del test Stroop, test de colores y palabras (370-372).

Para poder calcular los índices o puntuaciones combinadas, se han transformado las puntuaciones de cada test en puntuaciones *z*, corrigiendo la puntuación de cada test en función del grupo normativo. A continuación, se ha hallado el promedio de las puntuaciones *z* de los test que componen cada índice, dando lugar a una única puntuación para cada sujeto en cada índice.

#### a) Índice de Memoria Global (IMG)

Con el fin de obtener una puntuación combinada de memoria global, se ha creado un índice que incluye puntuaciones de pruebas que valoran la memoria visual y verbal, tanto a corto como a largo plazo. Las pruebas son: TAM (total corregido por el grupo de referencia (360)), FCSRT (total del recuerdo libre y facilitado inmediato corregido por edad y nivel educativo según los criterios de Neuronorma (363,364)), TAVEC (total de la suma de los 5 ensayos y total del recuerdo con claves a largo plazo corregidos por edad (361)) y la FCR (recuerdo a los 30 minutos corregido por edad y nivel educativo según los criterios de Neuronorma (363,364)).

#### b) Índice de Memoria a Corto Plazo (IMCP)

Se ha elaborado una puntuación combinada de aprendizaje y memoria a corto plazo de material verbal y visual basada en las siguientes puntuaciones: FCSRT (total del recuerdo libre y facilitado inmediato corregido por edad y nivel educativo según los criterios de Neuronorma (363,364)), TAVEC (recuerdo con claves a corto plazo

corregido por edad (361)) y FCR (recuerdo a los 3 minutos corregido por edad y nivel educativo según los criterios de Neuronorma (363,364)).

c) Índice de Memoria a Largo Plazo (IMLP)

Se ha elaborado una puntuación combinada de aprendizaje y memoria a largo plazo de material verbal y visual basada en las siguientes puntuaciones: FCSRT (total del recuerdo libre y facilitado demorado corregido por edad y nivel educativo según los criterios de Neuronorma (363,364)), TAVEC (recuerdo con claves a largo plazo corregido por edad (361)) y FCR (recuerdo a los 30 minutos corregido por edad y nivel educativo según los criterios de Neuronorma (363,364)).

d) Índice de Función Ejecutiva (IFE)

Con el fin de obtener una puntuación combinada de función ejecutiva, se ha creado un índice compuesto por las siguientes pruebas: subtest de letras y números de WAIS-III (total corregido por edad (366)), fluencia verbal fonética (total corregido por edad y nivel educativo según los criterios de Neuronorma (367)), subtest del mapa del zoo de BADS (total corregido por el grupo de referencia (373)), test de colores y palabras de Stroop (índice de interferencia corregido por edad y grupo de referencia (370)) y TMT (puntuación parte B corregida por edad y nivel educativo según Neuronorma (369)).

e) Índice de Velocidad de Procesamiento (IVP)

Se ha creado una puntuación combinada de velocidad de procesamiento, basada en las siguientes pruebas: clave de números de WAIS-III (total corregido por edad (366)), test de colores y palabras de Stroop (total palabras y total colores corregidos por edad y nivel educativo según Neuronorma (371,372)) y TMT (puntuación parte A corregida por edad y nivel educativo según Neuronorma (369)).

### 2.2.2.3. Test cognitivos individuales

Junto a los índices de funciones cognitivas, se llevarán a cabo análisis secundarios sobre las puntuaciones brutas de los test individuales:

- TAM total (rango de puntuación: 0-50)
- FCSRT-total del recuerdo libre y facilitado inmediato (rango puntuación: 0-48)
- TAVEC-total de suma de los 5 ensayos (rango de puntuación: 0-80)
- TAVEC-total del recuerdo con claves a largo plazo (rango puntuación: 0-16)

- FCR-recuerdo a los 30 minutos (rango de puntuación: 0-36)
- TAVEC-recuerdo con claves a corto plazo (rango de puntuación: 0-16)
- FCR-recuerdo a los 3 minutos (rango de puntuación: 0-36)
- FCSRT-total del recuerdo libre y facilitado demorado (rango puntuación: 0-16)
- Subtest de letras y números de WAIS-III total (rango de puntuación: 0-21)
- Fluencia verbal fonética total (puntuación: nº de palabras totales)
- Subtest del mapa del zoo de BADS total (rango de puntuación: 0-16)
- Test de colores y palabras de Stroop-índice de interferencia (rango de puntuación: -30-30)
- TMT-puntuación parte B (segundos empleados en realizar la prueba; un tiempo mayor indica un rendimiento peor)
- Clave de números de WAIS-III total (rango de puntuación: 0-133)
- Test de colores y palabras de Stroop-total palabras (rango puntuación: 0-154)
- Test de colores y palabras de Stroop-total colores (rango de puntuación: 0-112)
- TMT-puntuación parte A (segundos empleados en realizar la prueba; un tiempo mayor indica un rendimiento peor)

### **2.3. Variables de confusión**

Se han seleccionado variables demográficas, genéticas y psicopatológicas y variables relacionadas con el riesgo vascular y los estilos de vida, como posibles variables de confusión. La información de estas variables se ha recogido dentro de las evaluaciones de enfermería, dieta y estilos de vida, neurología y neuropsicología de la visita basal del estudio PGA.

#### **2.3.1. Variables demográficas**

Se han tenido en cuenta las variables demográficas: género (mujer/hombre), edad (años), antecedente familiar de demencia (sí/no), nivel educativo (años), inteligencia premórbida (vocabulario de la WAIS-III) y el índice de posición social (IPS). El nivel educativo se ha medido según los años de escolarización. La estimación de la inteligencia premórbida se ha evaluado con el subtest de vocabulario de la WAIS-III (366). Consiste en un conjunto de 33 palabras que se presentan de forma oral y escrita cuyo significado debe definir el evaluado. La inteligencia se ha determinado como puntuación z, corrigiendo por edad. El IPS se ha determinado a través del índice de

Hollingshead, teniendo en cuenta el nivel de estudios alcanzado y la ocupación (374). Este índice tiene una puntuación mínima de 11 y una puntuación máxima de 77; la mayor puntuación indica un IPS más bajo.

### 2.3.2. Variables genéticas

Genotipo ApoE (análisis de genotipado realizado en el laboratorio de neurociencias del Instituto Biodonostia, sobre una muestra de ADN previamente analizada en el Biobanco Vasco, según métodos estándar descritos previamente (375)). La población de estudio se ha dividido en portadores del alelo ApoE4 (genotipos ApoEε2/ApoEε4, ApoEε3/ApoEε4 y ApoEε4/ApoEε4) o no portadores (genotipos ApoEε2/ApoEε2, ApoEε2/ApoEε3 y ApoEε3/ApoEε3).

### 2.3.3. Variables relacionadas con el riesgo vascular

#### *2.3.3.1. Tensión arterial sistólica y diastólica*

Antes de la toma de tensión, el sujeto ha permanecido sentado aproximadamente 5 minutos. La medida de la tensión se ha realizado por duplicado, en ambos brazos. El resultado final se ha calculado como la media de las cuatro mediciones, tanto de la TA sistólica, como de la diastólica, en mmHg.

#### *2.3.3.2. Hipertensión*

Los sujetos han sido clasificados como hipertensos (sí/no) según los criterios del Estudio de Nutrición y Riesgo Vascular en España (ENRICA) (376), que son idénticos a los del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (377) y los del 3º informe del Programa Nacional de Educación en Colesterol-Panel de Tratamiento para Adultos-III (378). Según estos criterios, se consideran hipertensos los sujetos que toman tratamiento médico antihipertensivo y/o tienen la TA sistólica  $\geq 140$  mmHg y/o la TA diastólica  $\geq 90$  mmHg.

#### *2.3.3.3. Medidas antropométricas*

Se han recogido la circunferencia de la cintura y el índice de masa corporal (IMC) como medidas antropométricas.

La circunferencia de la cintura se ha determinado dos veces, a la altura media entre la espina ilíaca anterosuperior y el margen costal inferior. El resultado se ha calculado como la media entre las dos mediciones en cm.

El IMC se ha calculado a través del peso y la talla como  $\text{peso}/\text{talla}^2$  en  $\text{kg}/\text{m}^2$ . La talla se ha medido con el sujeto descalzo, en ropa interior y de pie, espaldas al tallímetro (SECA, Bodymeter 206 cm, precisión 0,1 cm) con la cabeza, espalda, glúteos y talones en contacto con la pared y manteniendo la cabeza en el plano de Frankfort. El peso se ha medido a través del bioimpedanciómetro tetrapolar InBody 230. La determinación se ha realizado al menos dos horas después del desayuno, con la vejiga vacía, en ropa interior y descalzo.

#### *2.3.3.4. Obesidad*

La población de estudio ha sido dividida en obeso (sí/no), siguiendo los criterios de la Sociedad Española para el estudio de la Obesidad (379) y de la OMS (380). Según estos criterios, se consideran obesos los sujetos con un  $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ .

#### *2.3.3.5. Niveles de glucosa e insulina en sangre*

La glucosa basal (mg/dl) y la insulina ( $\mu\text{U}/\text{ml}$ ) se han analizado en el laboratorio del Hospital Universitario Donostia, en una muestra de sangre extraída en ayunas el día de la visita basal.

#### *2.3.3.6. Diabetes mellitus*

Los sujetos han sido clasificados en diabéticos (sí/no) según los criterios del estudio ENRICA (376) y del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (377). Según estos criterios, se definen como diabéticos los sujetos que están recibiendo tratamiento con insulina y/o antidiabéticos orales y/o los sujetos que tienen niveles de glucosa basal en ayunas  $\geq 126 \text{ mg}/\text{dl}$ .

#### *2.3.3.7. Perfil lipídico*

El colesterol total (mg/dl), el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL, mg/dl), el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL, mg/dl) y los triglicéridos (mg/dl) se han analizado en el laboratorio del Hospital Universitario Donostia, en una muestra de sangre extraída en ayunas el día de la visita basal.

#### *2.3.3.8. Hipercolesterolemia*

La muestra del estudio ha sido clasificada como hipercolesterolémica (sí/no) según los criterios del estudio ENRICA (376). Estos criterios, definen como hipercolesterolémicos los sujetos que están recibiendo tratamiento hipolipemiante y/o los sujetos que tienen niveles de colesterol total  $\geq 200$  mg/dl.

#### *2.3.3.9. Tabaquismo*

El tabaquismo ha sido evaluado a través del cuestionario de la Encuesta Nacional de Salud del 2006 (381). Los sujetos se han clasificado como fumadores, ex fumadores o no fumadores.

### 2.3.4. Variables relacionadas con el estilo de vida

#### *2.3.4.1. Consumo de suplementos*

El consumo de suplementos, durante el último año, se ha determinado a través del Cuestionario de Consumo de Suplementos del CFCA del MCC (344,345). Se ha recogido información acerca del consumo de diversas vitaminas y minerales, suplementos de AGP-n3 y otro tipo de suplementos como plantas medicinales y compuestos a base de fibra.

La población se ha clasificado como consumidor de suplementos (sí/no) según el siguiente criterio: se considera consumidor de suplementos el sujeto que en el último año ha consumido suplementos de vitaminas y/o suplementos de minerales y/o suplementos de AGP-n3.

#### *2.3.4.2. Dieta especial*

En el CFCA del MCC (344,345), se pregunta si el sujeto sigue una dieta especial. Se han considerado como dietas especiales las dietas de adelgazamiento o mantenimiento de peso prescritas por un dietista nutricionista, las llamadas dietas milagro como la dieta Dukan, dietas cardiosaludables como las dietas sin sal, las dietas de enfermedades o situaciones especiales como la reducción de estómago o el embarazo, dietas de intolerancias y otras dietas como la vegetariana o la macrobiótica.

Los sujetos del estudio se han clasificado como dieta especial (sí/no) según el siguiente criterio: se considera que un sujeto sigue una dieta especial, si en el último año ha realizado alguna de las dietas mencionadas anteriormente.

### 2.3.5. Variables psicopatológicas

#### *2.3.5.1. Calidad de sueño*

La calidad de sueño ha sido valorada a través del cuestionario de Calidad de Sueño de Pittsburgh (382). El cuestionario incluye preguntas acerca de la duración del sueño, las alteraciones del sueño, la latencia del sueño, la eficiencia del sueño, la calidad del sueño subjetiva, los problemas durante el día a causa del sueño y la necesidad de medicación para conciliar el sueño. El cuestionario da una puntuación de 0 a 21; a mayor puntuación peor calidad de sueño.

Los sujetos del estudio se han clasificado en buena calidad de sueño (puntuación total  $\leq 5$ ) o mala calidad de sueño (puntuación total  $> 5$ ).

#### *2.3.5.2. Ansiedad y depresión*

Con el fin de valorar la presencia de sintomatología ansiosa o depresiva, los sujetos han cumplimentado la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) de Zigmond y Snaith (383) validada en España (384) de forma autoadministrada. La escala HADS evalúa la ansiedad con una puntuación que oscila entre 0 y 21, y la depresión con una puntuación que oscila también entre 0 y 21. En ambos casos, una puntuación superior a 10 puntos indica presencia de ansiedad y/o depresión.

### 3. Metodología estadística

#### 3.1. Población de estudio. Selección de la muestra

Se han realizado análisis univariantes y se han comparado las características demográficas principales entre la muestra de estudio y la muestra excluida del estudio, y entre la muestra del subestudio de biomarcadores de EA en LCR y la muestra que no se ha incluido en este subestudio, con el objetivo de conocer la representatividad de la muestra final obtenida.

Las variables categóricas han sido representadas como porcentaje de muestra. Para analizar diferencias entre grupos de estudio, se han empleado tablas de contingencia y el test de Fisher.

Se ha empleado la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar si las variables continuas siguen una distribución normal. Las variables que no siguen una distribución normal (Kolmogorov-Smirnov,  $p < 0,05$ ) se han representado con la mediana y los percentiles 25 ( $Q_1$ ) y 75 ( $Q_3$ ). Para analizar diferencias entre grupos, se ha empleado el test no paramétrico de muestras independientes U de Mann Whitney.

Se ha analizado la potencia del tamaño de la muestra para cada hipótesis. Se han comparando las tres categorías de adherencia a dMed o AF global de dos en dos. En las comparaciones de categorías con homogeneidad de varianzas (prueba de homocedasticidad de Levene,  $p > 0,05$ ), se han empleado los siguientes parámetros: la desviación estándar común, la razón entre los tamaños muestrales de cada categoría, el tamaño total de la muestra, el nivel de confianza del 95% y una diferencia de medias a detectar, previamente establecida para cada variable objetivo;  $\beta A$  100 pg/ml,  $\tau$  50 pg/ml,  $p\text{-}\tau$  10 pg/ml e índices de funciones cognitivas 0,33. En las comparaciones de categorías sin homogeneidad de varianzas (prueba de homocedasticidad de Levene,  $p < 0,05$ ), se han empleado los siguientes parámetros: las desviaciones estándar de cada categoría, la razón entre los tamaños muestrales de cada categoría, el tamaño total de la muestra, el nivel de confianza del 95% y una diferencia de medias a detectar, previamente establecida para cada variable objetivo.

### 3.2. Adherencia a dieta mediterránea

El control de calidad del consumo de alimentos recogido a través del CFCA se ha realizado empleando el coeficiente de correlación de Spearman ( $r_s$ ) para variables no paramétricas. Los grupos de alimentos se han representado con la mediana,  $Q_1$  y  $Q_3$ , ya que las variables no siguen una distribución normal (Kolmogorov-Smirnov,  $p < 0,05$ ).

Los grupos de alimentos incluidos en el índice de adherencia a dMed de Trichopoulou, han sido ajustados por la energía a través del método propuesto por Willett (354,355). Se ha realizado una regresión lineal por cada componente. Con los residuales y los valores de  $a$  y  $b$  de cada regresión, se han hallado los valores  $x$  y los valores de los componentes ajustados por energía ( $y$ ):

$$x_1 = a_1 + b_1 * \text{media de energía} \qquad y_1 \left( \frac{g}{\text{día}} \right) = x_1 + \text{residual}_1$$

La selección del índice de adherencia a dMed se ha realizado con la medida de acuerdo Kappa de Cohen.

### 3.3. Análisis univariantes

Se han realizado análisis univariantes con el fin de detectar variables de confusión que se relacionan con las variables de exposición (adherencia a dMed y AF) y/o con las variables objetivo (biomarcadores en LCR y/o estado cognitivo), y con el objetivo de conocer si existe relación alguna entre las variables de exposición y las variables objetivo. Dentro de las variables de confusión, se han seleccionado aquellas que en los análisis univariantes tienen una relación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

Las variables categóricas han sido representadas como porcentaje de muestra. Para analizar diferencias entre las diferentes categorías, se han empleado tablas de contingencia y los test de Fisher (cuando se comparaban variables de dos categorías) o Chi-cuadrado de Pearson (para 3 o más categorías).

Se ha empleado la prueba de Kolmogorov-Smirnov para saber si las variables continuas siguen una distribución normal. Las variables continuas paramétricas que siguen una distribución normal (Kolmogorov-Smirnov,  $p > 0,05$ ), se han representado por la media y la DE. Las comparaciones de medias entre dos categorías se han realizado mediante el test T de student o el test de Welch; las variables con homogeneidad de varianzas (prueba de homocedasticidad de Levene,  $p > 0,05$ ), se han analizado con el test T de Student, mientras que las que no tenían homogeneidad de

varianzas, se han analizado mediante el test de Welch. Para analizar diferencias entre tres categorías, se han utilizado el test de ANOVA de un criterio o el test de Welch; las variables que cumplían el supuesto de homocedasticidad (prueba de Levene,  $p > 0,05$ ), se han analizado mediante ANOVA de un criterio, mientras que las que no cumplían este supuesto, se han analizado con el test de Welch.

Las variables continuas con distribución distinta a la normal (Kolmogorov-Smirnov,  $p < 0,05$ ) se han representado con la mediana,  $Q_1$  y  $Q_3$ . Para analizar diferencias entre categorías, se han empleado test no paramétricos de muestras independientes: U de Mann Whitney (cuando se comparaban variables de dos categorías) o Kruskal-Wallis (para 3 o más categorías).

Con el objeto de analizar la relación entre diferentes variables continuas, se ha empleado el coeficiente de correlación  $r_s$  para las variables no paramétricas.

### **3.4. Análisis multivariantes. Modelos lineales generalizados**

Para cada análisis se han creado tres modelos lineales generalizados. En el modelo A, se han introducido la variable de exposición, la variable objetivo y las variables de interés para este estudio (género, edad, ApoE4 (portador o no portador) y antecedentes familiares de demencia (sí o no)). En el modelo B, se han introducido las variables del modelo A y las variables de confusión que muestran una relación estadísticamente significativa con la variable objetivo. De estas variables de confusión, únicamente se han mantenido en el modelo las que seguían mostrando una relación estadísticamente significativa. Por último, en el modelo C, se han introducido las variables del modelo B y las variables de confusión que muestran una relación estadísticamente significativa con la variable de exposición.

Las variables categóricas se han introducido como factores y las variables continuas como covariables.

La variable de adherencia a dMed en el índice de Trichopoulou está ajustada por energía, por lo que al estudiar esta variable de dMed, la variable energía no se ha introducido en los modelos. Asimismo, los índices de funciones cognitivas (IMG, IMCP, IMLP, IFE e IVP) están ajustados por edad, por lo que en los modelos de estas variables objetivo, la variable edad ha sido excluida.

Algunas variables de confusión tienen un significado parecido, como por ejemplo la obesidad y la circunferencia de la cintura. En estos casos, se han introducido las dos variables por separado en los modelos lineales generalizados, y únicamente se ha representado la variable que mayor relación presentaba con la variable objetivo.

Con el objetivo de facilitar la interpretación de las regresiones, las variables continuas introducidas en los modelos (excepto las variables objetivo) se han transformado restándoles la media de su valor. Es decir, se han utilizado las variables centradas. La edad, por ejemplo, ha sido transformada a “edad – edad media de la muestra”, de tal forma que el valor 0 de la nueva variable es igual a la media muestral. De esta forma el valor del coeficiente no estandarizado B de la constante, que se refiere al valor de la variable objetivo cuando las demás variables toman valor 0, resulta más sencilla de interpretar.

El nivel de confianza considerado en todos los análisis estadísticos realizados en este proyecto ha sido del 95%.

El programa estadístico utilizado ha sido el SPSS versión 21 para Windows. Para calcular las potencias de los tamaños muestrales, se ha empleado Epidat 4.1.

**Listado de cuestionarios y materiales empleados**

<b>Cuestionarios y materiales</b>	<b>Fuente</b>
Cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos del estudio Multi-Caso Control	(344,345)
Compilación de tablas de composición de alimentos realizada por el estudio Multi-Caso Control	(347-352)
Tablas de composición de alimentos de Moreiras	(353)
Índice de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou	(169,171)
Índice de adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con dieta mediterránea	(179)
Cuestionario Breve de dieta mediterránea de la cohorte Seguimiento Universidad de Navarra	(180)
Versión larga del cuestionario internacional de actividad física propuesto por la OMS	(252)
Mini Examen del Estado Mental	(231)
Test de Alteración de la Memoria	(360)
Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense	(361)
Test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke	(362-364)
Figura Compleja de Rey	(363-365)
Subtest de Letras y Números (incluido en la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos-III)	(366)
Test de fluencia verbal fonética	(367)
Test de rastreo <i>Trail Making</i>	(368,369)
Test Stroop, test de colores y palabras	(370-372)
Subtest del mapa del Zoo de la batería de evaluación conductual del síndrome disejecutivo	(373)
Clave de Números (incluido en la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos-III)	(366)
Test de vocabulario de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos-III	(366)
Índice de Hollingshead	(374)
Criterios del Estudio de Nutrición y Riesgo Vascular en España	(376)
Criterios del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud	(377)
Criterios del 3º informe del Programa Nacional de Educación en Colesterol-Panel de Tratamiento para Adultos III	(378)
Criterios de la Sociedad Española para el estudio de la Obesidad	(379)
Criterios de Obesidad de la Organización Mundial de la Salud	(380)
Cuestionario de la Encuesta Nacional de Salud del 2006	(381)
Cuestionario de Calidad de Sueño de Pittsburgh	(382)
Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión	(383)





# Resultados



## 1. Población de estudio. Selección de la muestra

Los datos demográficos y de interés de la muestra se describen en la **Tabla R.1**.

**Tabla R. 1.** Descripción de la muestra en estudio

Características	Muestra estudio n=367	Excluidos n=41	<i>p</i> <sup>a</sup>
Edad, años, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	56,00 (52,00; 61,00)	61,00 (55,00; 64,00)	<b>0,005</b>
Género femenino, %	56,70	46,30	0,246
Portador de ApoE4 <sup>b</sup> , %	25,50	23,10	0,848
Antecedente familiar de demencia, %	79,80	82,90	0,836
Educación, años, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	14,00 (12,00; 17,00)	12,00 (10,00; 15,50)	<b>0,007</b>
AdMed-T, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>	5,00 (3,00; 6,00)	4,00 (3,00; 6,00)	0,753
AdMed-PRED, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>	7,00 (6,00; 8,00)	7,00 (6,00; 9,00)	0,637
AdMed-BC, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>	7,00 (5,00; 8,00)	7,00 (5,00; 8,00)	0,632
AF, METs-h/semana, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	34,65 (21,40;50,70)	32,60 (13,37; 51,00)	0,636

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican que los valores de *p* son significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> n=404 (muestra estudio, n=365; excluidos, n=39); <sup>c</sup> n=401 (muestra estudio, n=360; excluidos, n=41).

Abreviaturas: Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/percentil 75; ApoE4, Apolipoproteína E4; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio de Prevención con Dieta Mediterránea; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; AF, actividad física; MET, equivalente metabólico.

No hay diferencias significativas entre los 211 sujetos con datos de LCR y los 156 sujetos que no tienen muestra de LCR, en edad, género, genotipo ApoE4, historia familiar de demencia, nivel educativo, adherencia a dMed y AF (**Tabla R.2**).

**Tabla R. 2.** Comparación de las características principales en la muestra con LCR y sin LCR

Características	Muestra con LCR n=211	Muestra sin LCR n=156	<i>p</i>
Edad, años, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	56,00 (52,00; 62,00)	56,00 (52,00; 60,00)	0,500
Género femenino, %	53,60	60,90	0,168
Portador de ApoE4 <sup>a</sup> , %	81,50	77,60	0,360
Antecedente familiar de demencia, %	23,70	27,90	0,395
Educación, años, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	14,00 (12,00; 17,00)	15,00 (12,00; 17,00)	0,521
AdMed-T, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>b</sup>	5,00 (3,00; 6,00)	5,00 (3,00; 6,00)	0,921
AdMed-PRED, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>b</sup>	7,00 (6,00; 8,00)	7,00 (6,00; 8,00)	0,639
AdMed-BC, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>b</sup>	7,00 (6,00; 8,00)	7,00 (5,00; 8,00)	0,579
AF, METs-h/semana, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	35,10 (22,60; 51,35)	32,87 (20,15; 46,83)	0,309

<sup>a</sup> n=365 (con LCR, n=211; sin LCR, n=154); <sup>b</sup> n=360 (con LCR, n=207; sin LCR, n=153).

Abreviaturas: LCR, líquido cefalorraquídeo; Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/percentil 75; ApoE4, Apolipoproteína E4; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio de Prevención con Dieta Mediterránea; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; AF, actividad física; MET, equivalente metabólico.

## 2. Adherencia a dieta mediterránea

### 2.1. Control de calidad

El control de calidad de los datos de frecuencia de consumo de alimentos mediante el *cross-check* refleja que no hay sobreestimación o infraestimación del consumo ( $r_s > 0,6$ ) excepto en el caso del consumo de vegetales (**Tabla R.3**).

**Tabla R. 3.** *Cross-check* de consumos de alimentos. Control de calidad

	n	A	B	Correlación entre A y B	
		Suma alimentos Mediana (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	Grupos de alimentos Mediana (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	r <sub>s</sub>	p <sup>a</sup>
Vegetales (rac./día)	367	1,40 (1,12; 1,70)	1,00 (0,79; 1,00)	0,383	<b>0,000</b>
Legumbres (rac./día)	367	0,28 (0,21; 0,28)	0,21 (0,21; 0,21)	0,783	<b>0,000</b>
Frutas (rac./día)	367	1,55 (0,86; 2,41)	2,50 (1,00; 2,50)	0,797	<b>0,000</b>
Pan (rac./día)	367	2,50 (2,50; 4,50)	2,50 (2,50; 2,50)	0,644	<b>0,000</b>
Pasta y arroz (rac./día)	367	0,42 (0,21; 0,42)	0,21 (0,21; 0,21)	0,610	<b>0,000</b>
Pescado (rac./día)	367	0,42 (0,29; 0,56)	0,50 (0,21; 0,50)	0,763	<b>0,000</b>
Carne (rac./día)	367	0,50 (0,37; 0,69)	0,50 (0,50; 0,79)	0,622	<b>0,000</b>
Lácteos (rac./día)	367	1,75 (1,25; 2,48)	2,50 (1,00; 2,50)	0,640	<b>0,000</b>

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican que los valores de  $p$  son significativos ( $p < 0,05$ ).

A, el consumo de cada grupo de alimentos se ha calculado sumando el consumo de los alimentos que compone cada grupo. B, el consumo de cada grupo de alimentos se ha preguntado en el Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos, y lo que se muestra es la respuesta a dicha pregunta.

Abreviaturas: Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/percentil 75; r<sub>s</sub>, coeficiente de correlación de Spearman; rac., ración.

### 2.2. Índices de adherencia a dieta mediterránea

#### 2.2.1. Índice de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou

##### 2.2.1.1. Medianas de consumo de alimentos

Las medianas de consumo de los grupos de alimentos característicos de la dMed se presentan en la **Tabla R.4**.

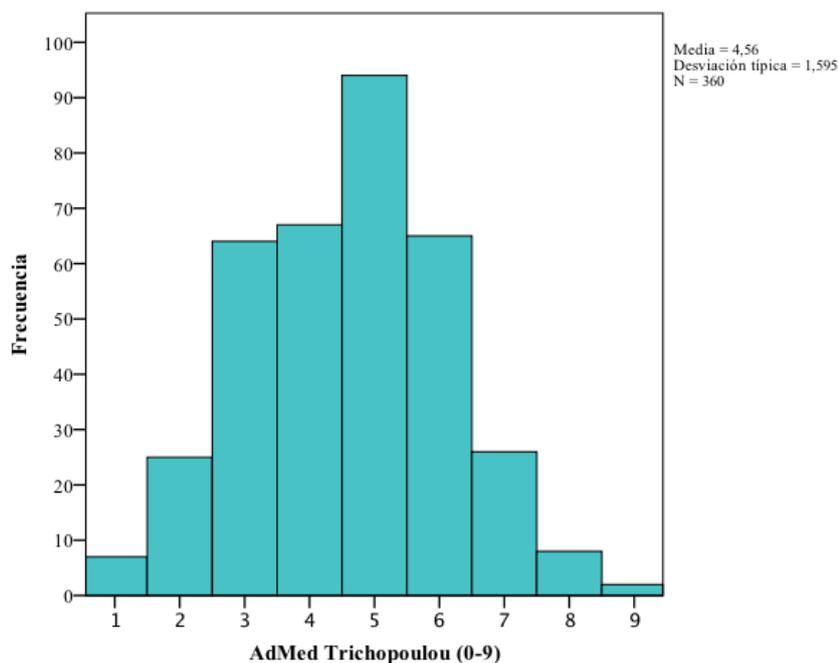
**Tabla R. 4.** Medianas de consumo de alimentos característicos de la dieta mediterránea

Alimentos ajustados por energía	Medianas de consumo de alimentos		
	Mujeres n=204	Hombres n=156	Total n=360
Vegetales, g/día	151,71	134,72	<b>145,08</b>
Legumbres, g/día	41,69	41,55	<b>41,68</b>
Frutas y frutos secos, g/día	257,32	219,82	<b>244,65</b>
Cereales, g/día	247,08	260,10	<b>253,54</b>
Pescado, g/día	47,78	41,14	<b>47,53</b>
Ratio AGM:AGS	2,26	2,31	<b>2,27</b>
Carne roja, g/día	42,82	47,60	<b>44,96</b>
Lácteos, g/día	190,77	159,23	<b>182,12</b>

Abreviaturas: AGM, ácidos grasos monoinsaturados; AGS, ácidos grasos saturados.

### 2.2.1.2. Adherencia a dieta mediterránea según el índice de Trichopoulou

El grado de adherencia a dMed según el índice de Trichopoulou de la muestra se representa en la **Figura R.1**.



**Figura R. 1.** Grado de adherencia a dieta mediterránea (Trichopoulou)

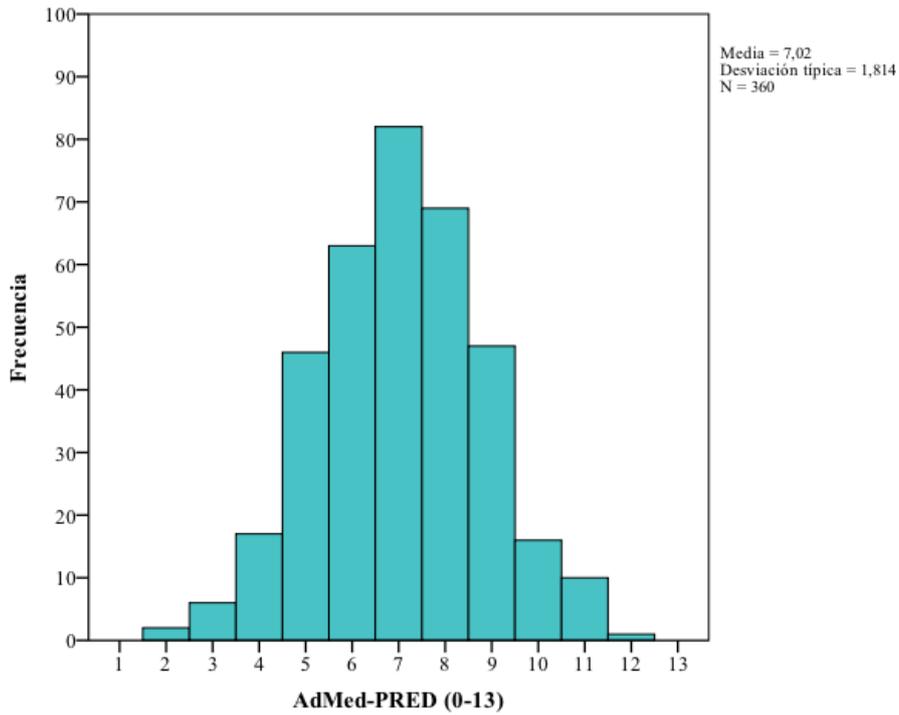
Abreviaturas: AdMed, adherencia a dieta mediterránea.

La adherencia a dMed se ha clasificado en baja (0-3 puntos), moderada (4-5 puntos) y alta (6-9 puntos) según la distribución en terciles.

### 2.2.2. Índice de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED

El grado de adherencia a dMed de la muestra según el índice del estudio PREDIMED se representa en la **Figura R.2**.

La adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED se ha clasificado atendiendo a la distribución en terciles, en adherencia baja (0-5 puntos), moderada (6-8 puntos) y alta (9-13 puntos).

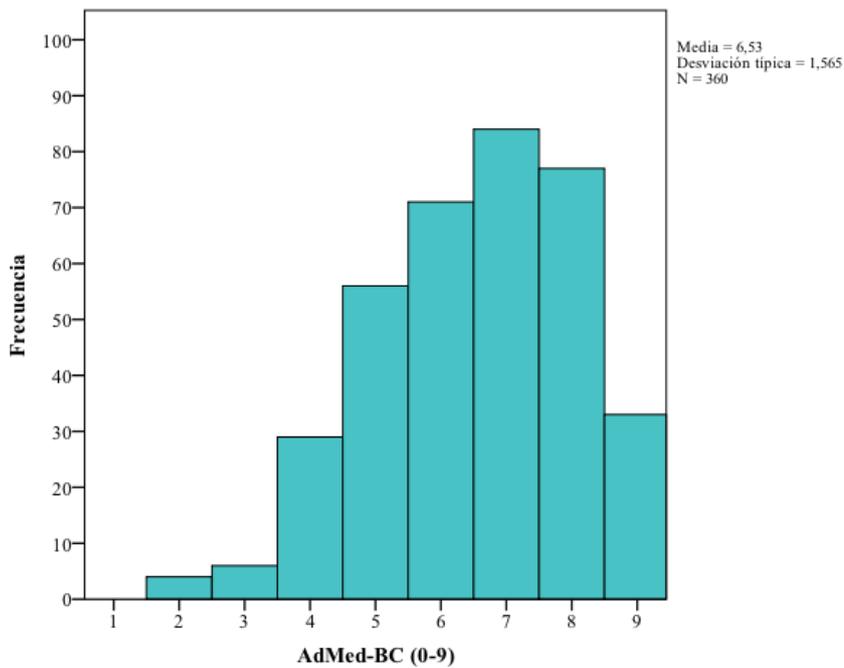


**Figura R. 2.** Grado de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED

Abreviaturas: AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio de Prevención con Dieta Mediterránea.

### 2.2.3. Adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”

El grado de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” de la muestra se representa en la **Figura R.3**.



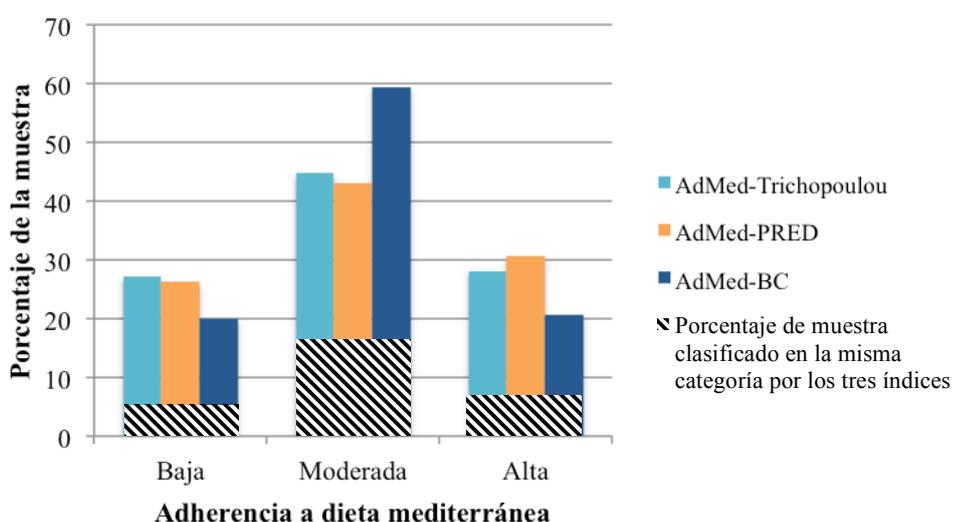
**Figura R. 3.** Grado de adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”

Abreviaturas: AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”.

La adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea” se ha clasificado atendiendo a la distribución en terciles, en adherencia baja (0-5 puntos), moderada (6-7 puntos) y alta (8-9 puntos).

#### 2.2.4. Selección del método de estimación de adherencia a dieta mediterránea

La clasificación del grado de adherencia a dMed en adherencia baja, moderada y alta según los tres índices se representa en la **Figura R.4**. Únicamente el 6,9% de la muestra se clasifica como baja adherencia a dMed en los tres índices, el 15,0% como adherencia moderada y el 8,3% como alta adherencia.



**Figura R. 4.** Clasificación de la adherencia a dieta mediterránea según los diferentes índices

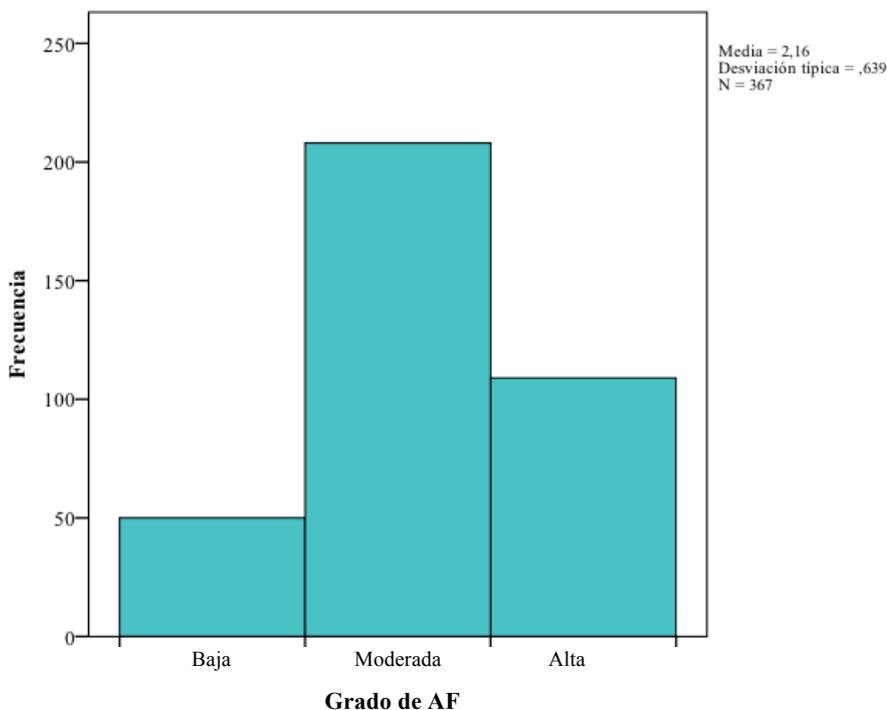
Abreviaturas: AdMed-Trichopoulou, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio de Prevención con Dieta Mediterránea; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”.

La medida de acuerdo Kappa de Cohen entre los índices Trichopoulou y estudio PREDIMED es de 0,210 (pobre), entre los índices Trichopoulou y “Cuestionario Breve de dMed” es de 0,248 (pobre) y entre los índices del estudio PREDIMED y “Cuestionario Breve de dMed” es de 0,227 (pobre). Los tres índices clasifican de forma muy diferente a la muestra, por lo que se decide emplear los tres índices para probar las hipótesis del estudio.

### 3. Actividad física

#### 3.1. Grado de actividad física

La distribución de la muestra según el grado de actividad física se muestra en la **Figura R.5.**



**Figura R. 5.** Grado de actividad física

Abreviaturas: AF, actividad física.

#### 3.2. Actividad física de ocio

La mediana de actividad física realizada en tiempo de ocio por la muestra es de 14,60 METs-h/semana ( $Q_1$ : 4,00;  $Q_3$ : 24,75). De modo que un sujeto que pese 70,60 kg (mediana de la muestra de estudio) consumirá aproximadamente 1030,76 kcal/semana en actividades realizadas en tiempo de ocio. Su gasto energético en reposo ( $70,60 \text{ kg} \times 1 \text{ MET-h} \times 24 \text{ h}$ ) sería aproximadamente de 1694,40 kcal/día, y sumándole lo correspondiente a la AF de ocio, este sujeto consumiría un total de 1841,65 kcal/día.

## 4. Biomarcadores de enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo

### 4.1. Niveles de $\beta$ -amiloide, *tau* y *tau* fosforilada en líquido cefalorraquídeo

La muestra presenta un nivel medio de  $\beta$ A en LCR de 839,29 pg/ml (DE=217,49). Las medianas de los niveles de *tau* y *p-tau* en LCR son de 213,50 pg/ml (Q<sub>1</sub>: 160,50; Q<sub>3</sub>: 268,00) y 41,00 pg/ml (Q<sub>1</sub>: 34,00; Q<sub>3</sub>: 51,00), respectivamente.

### 4.2. Ratios *tau*/ $\beta$ -amiloide y *tau* fosforilada/ $\beta$ -amiloide

La muestra presenta unas medianas de los ratio *tau*/ $\beta$ A y *p-tau*/ $\beta$ A de 0,23 (Q<sub>1</sub>: 0,20; Q<sub>3</sub>: 0,29) y 0,05 (Q<sub>1</sub>: 0,04; Q<sub>3</sub>: 0,06), respectivamente.

## 5. Estado cognitivo

### 5.1. Estado mental global

La mediana obtenida por la muestra en el MMSE es de 29,00 puntos (Q<sub>1</sub>: 28,00; Q<sub>3</sub>: 30,00), con una puntuación mínima de 26,00 y una máxima de 30,00.

### 5.2. Índices de funciones cognitivas

Las puntuaciones medias de la muestra en los diferentes índices de funciones cognitivas se presentan en la **Tabla R.5**.

**Tabla R. 5.** Índices de funciones cognitivas en la muestra de estudio

Índices de funciones cognitivas	n	Mediana	Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub>	Mínimo	Máximo
IMG, Z	363	0,32	-0,14; 0,70	-1,51	1,95
IMCP, Z	365	0,15	-0,36; 0,63	-2,14	1,98
IMLP, Z	366	0,55	-0,10; 1,03	-1,64	2,02
IFE, Z	365	0,04 <sup>a</sup>	0,50 <sup>b</sup>	-1,36	1,31
IVP, Z	365	0,42	0,07; 0,83	-1,16	2,08

<sup>a</sup> Se presenta la media, ya que la variable IFE sigue una distribución normal; <sup>b</sup> Se presenta la desviación estándar, ya que la variable IFE sigue una distribución normal.

Abreviaturas: Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/percentil 75; IMG, índice de memoria global; Z, puntuación Z; IMCP, índice de memoria a corto plazo; IMLP, índice de memoria a largo plazo; IFE, índice de función ejecutiva; IVP, índice de velocidad de procesamiento.

### 5.3. Test cognitivos individuales

Las puntuaciones medias de la muestra en los test cognitivos individuales se presentan en la **Tabla R.6**.

**Tabla R. 6.** Test cognitivos individuales en la muestra de estudio

Test cognitivos individuales	n	Mediana	Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub>	Mínimo	Máximo
TAM, puntuación total	364	46,50	44,00; 48,00	32,00	50,00
FCSRT-aprendizaje inmediato, puntuación total	367	45,00	42,00; 47,00	24,00	48,00
TAVEC aprendizaje inmediato, puntuación total	367	51,88 <sup>a</sup>	9,28 <sup>b</sup>	26,00	75,00
TAVEC recuerdo demorado, puntuación total	367	12,00	10,00; 14,00	3,00	16,00
FCR-30min, puntuación total	366	17,75	13,50; 22,00	3,00	32,00
TAVEC recuerdo corto plazo, puntuación total	367	12,00	10,00; 14,00	3,00	16,00
FCR-3 min, puntuación total	365	18,00	14,50; 22,00	1,00	32,00
FCSRT-recuerdo demorado, puntuación total	367	16,00	15,00; 16,00	9,00	16,00
Letras y números WAIS-III, puntuación total	366	10,00	9,00; 12,00	4,00	18,00
Fluencia verbal fonética, puntuación total	367	18,00	15,00; 21,00	4,00	38,00
Mapa del zoo de BADS, puntuación total	367	10,00	8,00; 14,00	-8,00	16,00
Stroop-índice interferencia, puntuación total	366	-1,36	-6,39; 4,18	-22,60	24,92
TMT-B, puntuación total	367	64,00	53,00; 84,00	30,00	480,00
Clave de números WAIS-III, puntuación total	366	72,00	57,00; 81,00	14,00	111,00
Stroop-total palabras, puntuación total	366	107,00	96,00; 117,00	58,00	151,00
Stroop-total colores, puntuación total	366	71,00	63,00; 80,00	40,00	112,00
TMT-A, puntuación total	367	32,00	25,00; 40,00	14,00	135,00

<sup>a</sup> Se presenta la media, ya que la variable TAVEC-aprendizaje inmediato sigue una distribución normal; <sup>b</sup> Se presenta la desviación estándar, ya que la variable TAVEC-aprendizaje inmediato sigue una distribución normal.

Abreviaturas: Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/percentil 75; TAM, Test de Alteración de la Memoria; FCSRT, test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; FCR, Figura Compleja de Rey; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; BADS, batería de evaluación conductual del síndrome disejecutivo; TMT, test de rastreo *Trail Making*.

## 6. Detección de variables de confusión

### 6.1. Detección de variables de confusión de la adherencia a dieta mediterránea

Hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de adherencia a dMed de Trichopoulou en IPS, educación, consumo de suplementos y tabaco e hipertensión (Tabla R.7).

**Tabla R. 7.** Posibles variables de confusión de la adherencia a dMed de Trichopoulou

Características	AdMed-T (0-3) n=98	AdMed-T(4-5) n=161	AdMed-T(6-9)n=101	<i>p</i> <sup>a</sup>
<i>Variables de interés para este estudio</i>				
Edad, años, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	55,00 (51,00; 60,00)	57,00 (53,00; 62,00)	56,00 (52,00; 62,00)	0,082
Género femenino, %	53,10	60,20	54,50	0,458
Portador de ApoE4 <sup>b</sup> , %	28,60	25,80	21,80	0,541
Antecedente familiar de demencia, %	79,60	81,40	77,20	0,719
<i>Variables demográficas</i>				
IPS, puntuación total, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	37,00 (25,25; 48,00)	29,00 (22,00; 38,00)	37,00 (29,00; 51,50)	<b>0,002</b>
Educación, años, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	14,00 (11,75; 17,00)	15,00 (12,00; 17,00)	14,00 (11,00; 16,00)	<b>0,027</b>
Vocabulario-WAIS III, puntuación Z, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>	1,00 (0,66; 1,33)	1,33 (0,66; 1,66)	1,00 (0,66; 1,50)	0,067
<i>Variables relacionadas con el estilo de vida</i>				
Actividad física, %				0,094
Baja	17,30	11,80	12,90	
Moderada	62,20	56,50	49,50	
Alta	20,40	31,70	37,60	
Dieta especial, %	23,50	19,30	28,70	0,208
Consumo de suplementos <sup>d</sup> , %	21,40	26,10	37,60	<b>0,030</b>
<i>Variables relacionadas con el riesgo vascular</i>				
Tipo de fumador, %				<b>0,024</b>
No fumador	39,80	32,30	35,60	
Ex fumador	31,60	51,60	45,50	
Fumador	28,60	16,10	18,80	
Obesidad, %	21,40	13,00	10,90	0,080
IMC, kg/m <sup>2</sup> , mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	26,25 (23,35; 29,33)	25,30 (22,90; 27,70)	25,20 (22,60; 27,25)	0,052
Circunferen. cintura, cm, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>e</sup>	91,00 (83,00; 100,00)	90,00 (81,00; 98,00)	89,00 (81,25; 97,00)	0,431
Diabetes <sup>f</sup> , %	6,20	6,80	7,90	0,888
Glucosa, mg/dl, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>f</sup>	95,00 (89,50; 104,50)	95,00 (89,00; 101,00)	94,00 (88,50; 103,00)	0,981
Insulina, μU/ml, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>g</sup>	6,80 (4,55; 10,45)	6,00 (4,40; 9,20)	5,80 (4,35; 8,93)	0,518
Hipertensión <sup>h</sup> , %	47,40	42,20	28,00	<b>0,014</b>
TA sistólica, mmHg, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	130,00 (120,00; 145,00)	130,00 (120,00; 140,00)	130,00 (120,00; 136,50)	0,302
TA diastólica, mmHg, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	80,00 (80,00; 87,00)	80,00 (75,00; 83,00)	80,00 (75,00; 80,00)	0,056
Hipercolesterolemia <sup>f</sup> , %	80,40	80,70	80,20	0,994
Colesterol total, mg/dl, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>f</sup>	222,00 (196,50; 246,50)	222,00 (200,00; 257,50)	219,00 (200,50; 246,50)	0,507
HDL, mg/dl, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>i</sup>	65,00 (52,00; 76,00)	66,00 (56,50; 76,75)	65,00 (53,00; 79,50)	0,430
LDL, mg/dl, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>j</sup>	138,70 (113,05; 162,15)	133,80 (115,25; 164,10)	134,20 (112,10; 156,00)	0,743
Triglicéridos, mg/dl, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>f</sup>	87,00 (63,50; 124,50)	87,00 (62,00; 112,50)	77,00 (62,00; 107,50)	0,281
<i>Variables psicopatológicas</i>				
Buena calidad de sueño <sup>k</sup> , %	68,40	70,40	66,70	0,811
HADS-Ansiedad, total, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	6,00 (4,00; 8,00)	5,00 (4,00; 8,00)	5,00 (4,00; 7,00)	0,150
HADS-Depresión, tot., mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	2,00 (1,00; 5,00)	2,00 (1,00; 3,00)	2,00 (1,00; 4,00)	0,337

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican que los valores de *p* son significativos (*p*<0,05); <sup>b</sup> n=358, AdMed-T: baja (n=98), moderada (n=159), alta (n=101); <sup>c</sup> n=359, AdMed-T: baja (n=98), moderada (n=160), alta (n=101); <sup>d</sup> Consumo de suplementos de tipo vitamínico, mineral y/o ácidos grasos poliinsaturados omega-3; <sup>e</sup> n=355, AdMed-T: baja (n=97), moderada (n=158), alta (n=100); <sup>f</sup> n=359, AdMed-T: baja (n=97), moderada (n=161), alta (n=101); <sup>g</sup> n=356, AdMed-T: baja (n=97), moderada (n=159), alta (n=100); <sup>h</sup> n=358, AdMed-T: baja (n=97), moderada (n=161), alta (n=100); <sup>i</sup> n=358, AdMed-T: baja (n=97), moderada (n=160), alta (n=101); <sup>j</sup> n=355, AdMed-T: baja (n=94), moderada (n=160), alta (n=101); <sup>k</sup> n=356, AdMed-T: baja (n=98), moderada (n=159), alta (n=99).

Abreviaturas: AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/percentil 75; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IMC, Índice de Masa Corporal; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; LDL, lipoproteínas de colesterol de baja densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

Hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de adherencia a dMed del estudio PREDIMED en género, consumo de suplementos y tabaco, obesidad, circunferencia de la cintura, TA diastólica, HDL y HADS de ansiedad y depresión (Tabla R.8).

Tabla R. 8. Posibles variables de confusión de la adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED

Características	AdMed-PRED (0-5) n=72	AdMed-PRED (6-8) n=214	AdMed-PRED (9-13) n=74	<i>p</i> <sup>a</sup>
<i>Variables de interés para este estudio</i>				
Edad, años, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	55,00 (50,25; 60,75)	57,00 (52,00; 62,00)	57,50 (54,00; 60,00)	0,064
Género femenino, %	44,40	56,10	70,30	<b>0,007</b>
Portador de ApoE4 <sup>b</sup> , %	27,80	24,50	25,70	0,860
Antecedente familiar de demencia, %	84,70	76,20	85,10	0,127
<i>Variables demográficas</i>				
IPS, puntuación total, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	33,00 (22,50; 51,00)	33,50 (22,00; 44,00)	33,00 (27,25; 44,25)	0,893
Educación, años, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	15,00 (12,00; 17,00)	14,00 (11,00; 17,00)	14,00 (12,00; 16,25)	0,805
Vocabulario-WAIS III, puntuación Z, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>	1,17 (0,66; 1,33)	1,00 (0,66; 1,66)	1,33 (0,66; 1,66)	0,792
<i>Variables relacionadas con el estilo de vida</i>				
Energía, Kcal/día, media (DE)	2458,41 (413,47)	2421,99 (402,05)	2319,22 (502,34)	0,175
Actividad física, %				0,270
Baja	20,80	12,60	9,50	
Moderada	54,20	57,00	55,40	
Alta	25,00	30,40	35,10	
Dieta especial, %	20,80	22,40	27,00	0,636
Consumo de suplementos <sup>d</sup> , %	16,70	27,60	40,50	<b>0,006</b>
<i>Variables relacionadas con el riesgo vascular</i>				
Tipo de fumador, %				<b>0,000</b>
No fumador	33,30	40,20	23,00	
Ex fumador	31,90	41,10	66,20	
Fumador	34,70	18,70	10,80	
Obesidad, %	27,80	13,10	6,80	<b>0,001</b>
IMC, kg/m <sup>2</sup> , mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	26,65 (22,53; 30,55)	25,50 (22,90; 28,20)	24,80 (22,83; 26,83)	0,076
Circunferen. cintura, cm, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>e</sup>	95,00 (83,00; 101,00)	89,00 (81,75; 98,00)	88,00 (80,00; 94,00)	<b>0,018</b>
Diabetes <sup>e</sup> , %	5,60	7,50	6,80	0,850
Glucosa, mg/dl, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>	95,00 (91,00; 103,00)	94,00 (89,00; 103,00)	95,00 (89,00; 101,25)	0,898
Insulina, µU/ml, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>f</sup>	6,70 (4,60; 9,60)	6,20 (4,43; 9,00)	5,60 (4,30; 8,80)	0,212
Hipertensión <sup>b</sup> , %	41,70	42,90	28,40	0,082
TA sistólica, mmHg, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	128,50 (120,00; 143,00)	130,00 (120,00; 143,00)	127,00 (120,00; 136,25)	0,191
TA diastólica, mmHg, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	80,00 (77,00; 86,75)	80,00 (77,00; 83,25)	80,00 (75,00; 80,00)	<b>0,036</b>
Hipercolesterolemia <sup>e</sup> , %	81,90	77,90	86,50	0,262
Colesterol total, mg/dl, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>	222,50 (200,00; 254,50)	220,00 (198,00; 249,00)	221,50 (205,75; 249,25)	0,736
HDL, mg/dl, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>b</sup>	64,00 (46,00; 76,00)	64,00 (54,00; 76,00)	71,50 (59,00; 83,00)	<b>0,014</b>
LDL, mg/dl, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>	139,60 (114,80; 165,20)	133,80 (114,50; 161,55)	134,90 (111,35; 159,95)	0,916
Triglicéridos, mg/dl, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>	88,00 (66,25; 144,50)	86,00 (61,50; 114,00)	77,00 (63,50; 101,25)	0,073
<i>Variables psicopatológicas</i>				
Buena calidad de sueño <sup>g</sup> , %	75,00	64,90	74,00	0,159
HADS-Ansiedad, total, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	5,50 (3,25; 8,00)	6,00 (4,00; 8,00)	4,00 (3,00; 7,00)	<b>0,042</b>
HADS-Depresión, tot., mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	2,00 (0,00; 5,00)	2,00 (1,00; 4,00)	1,00 (0,75; 2,00)	<b>0,028</b>

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican que los valores de *p* son significativos (*p*<0,05); <sup>b</sup> n=358, AdMed: baja (n=72), moderada (n=212), alta (n=74); <sup>c</sup> n=359, AdMed: baja (n=72), moderada (n=213), alta (n=74); <sup>d</sup> Consumo de suplementos de tipo vitamínico, mineral y/o ácidos grasos poliinsaturados omega-3; <sup>e</sup> n=355, AdMed: baja (n=71), moderada (n=210), alta (n=74); <sup>f</sup> n=356, AdMed: baja (n=71), moderada (n=212), alta (n=73); <sup>g</sup> n=356, AdMed: baja (n=72), moderada (n=211), alta (n=73).

Abreviaturas: AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio de Prevención con Dieta Mediterránea; Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/percentil 75; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; DE, desviación estándar; IMC, Índice de Masa Corporal; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; LDL, lipoproteínas de colesterol de baja densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

Hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” en género, educación, actividad física, consumo de suplementos y tabaco, obesidad, circunferencia de la cintura, hipertensión, TA sistólica y diastólica, HDL, triglicéridos y HADS de ansiedad y depresión (Tabla R.9).

**Tabla R. 9.** Posibles variables de confusión de la adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”

Características	AdMed-BC (0-5) n=95	AdMed-BC (6-7) n=155	AdMed-BC (8-9) n=110	<i>p</i> <sup>a</sup>
<i>Variables de interés para este estudio</i>				
Edad, años, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	55,00 (51,00; 62,00)	56,00 (52,00; 61,00)	57,00 (53,00; 61,00)	0,361
Género femenino, %	42,10	60,00	64,50	<b>0,003</b>
Portador de ApoE4 <sup>b</sup> , %	28,00	23,20	26,40	0,684
Antecedente familiar de demencia, %	78,90	80,00	80,00	0,976
<i>Variables demográficas</i>				
IPS, puntuación total, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	32,00 (22,00; 40,00)	37,00 (23,00; 48,00)	33,00 (22,00; 44,00)	0,137
Educación, años, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	15,00 (12,00; 17,00)	14,00 (11,00; 17,00)	15,00 (12,00; 17,00)	<b>0,030</b>
Vocabulario-WAIS III, puntuación Z, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>	1,00 (0,33; 1,41)	1,00 (0,66; 1,66)	1,33 (0,66; 1,66)	0,110
<i>Variables relacionadas con el estilo de vida</i>				
Energía, Kcal/día, media (DE)	2471,04 (427,57)	2414,76 (430,41)	2423,95 (420,30)	0,104
Actividad física, %				<b>0,014</b>
Baja	17,90	15,50	7,30	
Moderada	63,20	52,90	54,50	
Alta	18,90	31,60	38,20	
Dieta especial, %	17,90	21,90	29,10	0,150
Consumo de suplementos <sup>d</sup> , %	23,20	23,20	39,10	<b>0,008</b>
<i>Variables relacionadas con el riesgo vascular</i>				
Tipo de fumador, %				<b>0,002</b>
No fumador	33,70	32,90	40,00	
Ex fumador	33,70	47,10	50,00	
Fumador	32,60	20,00	10,00	
Obesidad, %	21,10	16,80	6,40	<b>0,008</b>
IMC, kg/m <sup>2</sup> , mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	26,50 (23,40; 29,30)	25,10 (22,90; 28,40)	25,30 (22,45; 27,03)	0,065
Circunferen. cintura, cm, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>e</sup>	93,00 (84,00; 101,50)	88,50 (82,00; 98,00)	88,00 (80,00; 96,00)	<b>0,016</b>
Diabetes <sup>f</sup> , %	7,40	7,80	5,50	0,751
Glucosa, mg/dl, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>f</sup>	96,00 (89,00; 106,00)	94,50 (89,00; 103,00)	94,00 (88,00; 101,00)	0,663
Insulina, µU/ml, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>g</sup>	7,00 (4,90; 9,50)	6,20 (4,40; 9,40)	5,55 (4,30; 8,68)	0,101
Hipertensión <sup>b</sup> , %	47,30	41,90	30,00	<b>0,032</b>
TA sistólica, mmHg, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	130,00 (123,00; 145,00)	130,00 (120,00; 143,00)	127,00 (120,00; 135,00)	<b>0,039</b>
TA diastólica, mmHg, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	80,00 (80,00; 85,00)	80,00 (76,00; 85,00)	80,00 (75,00; 80,50)	<b>0,017</b>
Hipercolesterolemia <sup>f</sup> , %	73,70	84,40	80,90	0,115
Colesterol total, mg/dl, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>f</sup>	218,00 (191,00; 246,00)	223,50 (202,75; 255,25)	217,00 (196,00; 249,00)	0,146
HDL, mg/dl, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>h</sup>	60,00 (49,00; 73,00)	66,00 (54,75; 77,25)	68,00 (56,00; 81,00)	<b>0,020</b>
LDL, mg/dl, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>i</sup>	133,10 (111,05; 158,00)	139,00 (119,70; 166,05)	133,80 (110,40; 156,50)	0,130
Triglicéridos, mg/dl, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>f</sup>	89,00 (69,00; 130,00)	87,00 (65,00; 117,25)	72,50 (60,50; 102,00)	<b>0,012</b>
<i>Variables psicopatológicas</i>				
Buena calidad de sueño <sup>g</sup> , %	68,40	71,90	64,80	0,475
HADS-Ansiedad, total, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	7,00 (4,00; 8,00)	6,00 (4,00; 8,00)	5,00 (3,00; 7,00)	<b>0,006</b>
HADS-Depresión, tot., mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	3,00 (1,00; 5,00)	2,00 (1,00; 4,00)	1,00 (0,00; 3,00)	<b>0,004</b>

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican que los valores de *p* son significativos (*p*<0,05); <sup>b</sup> n=358, AdMed: baja (n=93), moderada (n=155), alta (n=110); <sup>c</sup> n=359, AdMed: baja (n=94), moderada (n=155), alta (n=110); <sup>d</sup> Consumo de suplementos de tipo vitamínico, mineral y/o ácidos grasos poliinsaturados omega-3; <sup>e</sup> n=355, AdMed: baja (n=93), moderada (n=154), alta (n=108); <sup>f</sup> n=359, AdMed: baja (n=95), moderada (n=154), alta (n=110); <sup>g</sup> n=356, AdMed: baja (n=95), moderada (n=153), alta (n=108); <sup>h</sup> n=358, AdMed: baja (n=95), moderada (n=154), alta (n=109); <sup>i</sup> n=355, AdMed: baja (n=92), moderada (n=154), alta (n=109).

Abreviaturas: AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/percentil 75; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; DE, desviación estándar; IMC, Índice de Masa Corporal; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; LDL, lipoproteínas de colesterol de baja densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

## 6.2. Detección de variables de confusión de la actividad física

Hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de grado de AF en género, consumo de tabaco, obesidad, IMC, circunferencia de la cintura, insulina, HDL y HADS de ansiedad y depresión (Tabla R.10).

Tabla R. 10. Posibles variables de confusión del grado de actividad física

Características	Baja AF n=50	Moderada AF n=208	Alta AF n=109	<i>p</i> <sup>a</sup>
<i>Variables de interés para este estudio</i>				
Edad, años, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	55,00 (51,75; 60,50)	56,00 (52,00; 62,00)	58,00 (53,00; 61,00)	0,349
Género femenino, %	40,00	61,50	55,00	<b>0,020</b>
Portador de ApoE4 <sup>b</sup> , %	22,00	27,50	23,10	0,580
Antecedente familiar de demencia, %	80,00	80,30	78,90	0,958
<i>Variables demográficas</i>				
IPS, puntuación total, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	37,00 (29,00; 45,75)	33,00 (22,00; 44,00)	37,00 (22,00; 51,00)	0,111
Educación, años, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	13,50 (11,75; 16,00)	15,00 (12,00; 17,00)	14,00 (11,50; 17,00)	0,429
Vocabulario-WAIS III, puntuación Z, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>	1,33 (0,33; 1,33)	1,33 (0,66; 1,66)	1,00 (0,66; 1,66)	0,693
<i>Variables relacionadas con el estilo de vida</i>				
Energía, Kcal/día, media (DE) <sup>d</sup>	2423,50 (479,11)	2395,48 (434,00)	2424,73 (394,94)	0,818
AdMed-T <sup>d</sup> , %				0,094
Baja	37,70	30,20	18,30	
Moderada	38,80	45,00	46,80	
Alta	26,50	24,80	34,90	
Dieta especial, %	24,00	24,50	21,10	0,788
Consumo de suplementos <sup>e</sup> , %	24,00	28,80	28,40	0,787
<i>Variables relacionadas con el riesgo vascular</i>				
Tipo de fumador, %				<b>0,047</b>
No fumador	22,00	32,70	44,00	
Ex fumador	48,00	47,10	40,40	
Fumador	30,00	20,20	15,60	
Obesidad, %	30,00	16,30	5,50	<b>0,000</b>
IMC, kg/m <sup>2</sup> , mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	27,60 (23,50; 30,63)	25,50 (23,23; 28,38)	24,50 (21,65; 26,50)	<b>0,000</b>
Circunferen. cintura, cm, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>f</sup>	97,00 (86,25; 106,00)	90,00 (83,00; 98,00)	88,00 (80,00; 95,00)	<b>0,001</b>
Diabetes <sup>g</sup> , %	10,00	6,30	7,30	0,651
Glucosa, mg/dl, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>	98,00 (91,75; 106,50)	94,00 (89,00; 102,00)	95,00 (88,50; 103,00)	0,151
Insulina, μU/ml, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>g</sup>	7,50 (5,15; 12,90)	6,60 (4,60; 9,10)	5,50 (4,10; 8,00)	<b>0,004</b>
Hipertensión <sup>h</sup> , %	52,00	39,00	34,90	0,118
TA sistólica, mmHg, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>	132,00 (122,25; 150,00)	130,00 (120,00; 140,00)	130,00 (120,00; 137,00)	0,174
TA diastólica, mmHg, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>	80,00 (77,00; 85,50)	80,00 (77,00; 85,00)	80,00 (77,00; 82,00)	0,231
Hipercolesterolemia <sup>e</sup> , %	76,00	77,80	86,20	0,150
Colesterol total, mg/dl, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>	221,50 (196,50; 242,50)	218,00 (198,00; 255,00)	226,00 (202,50; 249,00)	0,760
HDL, mg/dl, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>i</sup>	58,00 (44,50; 71,00)	65,00 (55,00; 75,00)	69,00 (57,50; 83,00)	<b>0,002</b>
LDL, mg/dl, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>j</sup>	134,50 (121,55; 152,80)	133,80 (113,60; 165,20)	135,60 (112,60; 157,60)	0,906
Triglicéridos, mg/dl, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>	90,00 (63,50; 158,75)	87,00 (64,00; 114,00)	81,00 (61,00; 109,00)	0,234
<i>Variables psicopatológicas</i>				
Buena calidad de sueño <sup>k</sup> , %	72,00	69,90	63,60	0,433
HADS-Ansiedad, total, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	7,00 (4,00; 10,00)	5,00 (4,00; 8,00)	5,00 (3,00; 7,00)	<b>0,007</b>
HADS-Depresión, tot., mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	3,50 (2,00; 6,25)	2,00 (1,00; 3,00)	2,00 (0,00; 3,00)	<b>0,000</b>

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos (*p*<0,05); <sup>b</sup> n=365, AF: baja (n=50), moderada (n=207), alta (n=108); <sup>c</sup> n=366, AF: baja (n=50), moderada (n=207), alta (n=109); <sup>d</sup> n=360, AF: baja (n=49), moderada (n=202), alta (n=109); <sup>e</sup> Suplementos vitamínico, mineral y/o ácidos grasos poliinsaturados omega-3; <sup>f</sup> n=362, AF: baja (n=48), moderada (n=207), alta (n=107); <sup>g</sup> n=363, AF: baja (n=49), moderada (n=205), alta (n=109); <sup>h</sup> n=364, AF: baja (n=50), moderada (n=205), alta (n=109); <sup>i</sup> n=365, AF: baja (n=50), moderada (n=206), alta (n=109); <sup>j</sup> n=362, AF: baja (n=50), moderada (n=203), alta (n=109); <sup>k</sup> n=363, AF: baja (n=50), moderada (n=206), alta (n=107).

Abreviaturas: AF, actividad física; Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/percentil 75; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; DE, desviación estándar; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; IMC, Índice de Masa Corporal; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; LDL, lipoproteínas de colesterol de baja densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

Hay correlaciones estadísticamente significativas entre la AF de ocio y edad, IPS, inteligencia premórbida, IMC, circunferencia de la cintura, insulina, HDL y HADS de ansiedad y depresión (**Tabla R.11**). Además, hay diferencias estadísticamente significativas en AF de ocio entre los grupos de adherencia a dMed de Trichopoulou, tipo de fumador y obesidad (**Tabla R.12**).

**Tabla R. 11.** Posibles variables de confusión de la actividad física de ocio

	AF ocio (METs-h/semana)	
	$r_s$	$p^a$
<i>Variable de interés para este estudio</i>		
Edad (años)	0,108	<b>0,039</b>
<i>Variables demográficas</i>		
IPS (puntuación total)	-0,105	<b>0,044</b>
Educación (años)	0,059	0,259
Vocabulario-WAIS III (Z)	0,116	<b>0,026</b>
<i>Variables relacionadas con el estilo de vida</i>		
Energía (Kcal/día)	0,068	0,198
<i>Variables relacionadas con el riesgo vascular</i>		
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	-0,163	<b>0,002</b>
Circunferencia cintura (cm)	-0,111	<b>0,035</b>
Glucosa (mg/dl)	-0,037	0,475
Insulina (μU/ml)	-0,114	<b>0,030</b>
TA sistólica (mmHg)	-0,018	0,734
TA diastólica (mmHg)	-0,047	0,373
Colesterol total (mg/dl)	0,056	0,287
HDL (mg/dl)	0,130	<b>0,013</b>
LDL (mg/dl)	-0,004	0,941
Triglicéridos (mg/dl)	-0,040	0,450
<i>Variables psicopatológicas</i>		
HADS-Ansiedad (puntuación total)	-0,158	<b>0,002</b>
HADS-Depresión (puntuación total)	-0,218	<b>0,000</b>

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ).

Abreviaturas: AF, actividad física; MET, equivalente metabólico;  $r_s$ , coeficiente de correlación de Spearman; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; Z, puntuación Z; IMC, Índice de Masa Corporal; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; LDL, lipoproteínas de colesterol de baja densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla R. 12.** Posibles variables de confusión de la actividad física de ocio

	n	AF ocio (METs-h/semana)	
		Mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	<i>p</i> <sup>a</sup>
<i>VARIABLES DE INTERÉS PARA ESTE ESTUDIO</i>			
Género			0,070
Mujer	208	13,12 (4,00; 23,89)	
Hombre	159	17,20 (4,00; 29,70)	
ApoE4			0,445
Portador	93	12,00 (0,00; 27,95)	
No portador	272	14,60 (5,05; 24,73)	
Antec. familiar demencia			0,254
Sí	293	13,20 (3,30; 25,81)	
No	74	17,20 (7,65; 24,69)	
<i>VARIABLES RELACIONADAS CON EL ESTILO DE VIDA</i>			
AdMed-T			<b>0,000</b>
Baja	98	6,60 (0,00; 17,55)	
Moderada	161	17,20 (6,30; 29,10)	
Alta	101	19,80 (7,30; 29,70)	
Dieta especial			0,851
Sí	86	15,28 (5,67; 25,01)	
No	281	14,00 (4,00; 25,04)	
Consumo de suplementos <sup>b</sup>			0,107
Sí	103	19,80 (6,60; 26,66)	
No	264	13,20 (4,00; 24,75)	
<i>VARIABLES RELACIONADAS CON EL RIESGO VASCULAR</i>			
Tipo de fumador			<b>0,006</b>
No fumador	127	14,85 (4,00; 28,00)	
Ex fumador	166	17,20 (6,60; 26,45)	
Fumador	74	7,30 (0,00; 21,68)	
Obesidad			<b>0,000</b>
Sí	55	6,60 (0,00; 13,20)	
No	312	16,50 (6,15; 26,65)	
Diabetes			0,462
Sí	26	13,20 (6,19; 30,28)	
No	340	14,60 (4,00; 24,73)	
Hipertensión			0,835
Sí	144	13,20 (4,00; 25,90)	
No	220	14,60 (4,00; 24,71)	
Hipercolesterolemia			0,105
Sí	293	14,60 (4,95; 26,63)	
No	73	13,20 (0,00; 22,85)	
<i>VARIABLES PSICOPATOLÓGICAS</i>			
Calidad de sueño			0,304
Buena	248	16,50 (5,21; 25,19)	
Mala	115	11,30 (3,30; 24,00)	

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Consumo de suplementos de tipo vitamínico, mineral y/o ácidos grasos poliinsaturados omega-3.

Abreviaturas: AF, actividad física; MET, equivalente metabólico; Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/percentil 75; ApoE4, Apolipoproteína E4; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou.

### 6.3. Detección de variables de confusión de los biomarcadores de enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo

Hay correlaciones estadísticamente significativas entre los niveles de  $\beta$ A en LCR y TA sistólica y diastólica (Tabla R.13; Figura R.6). Además, hay diferencias estadísticamente significativas en los niveles de  $\beta$ A en LCR entre los portadores y no portadores de ApoE4 (Tabla R.14).

Tabla R. 13. Posibles variables de confusión de los niveles de  $\beta$ A, *tau* y *p-tau* en LCR

Variable de interés para este estudio	$\beta$ A (pg/ml)		Tau (pg/ml)		p-Tau (pg/ml)	
	$r_s$	$p^a$	$r_s$	$p^a$	$r_s$	$p^a$
Edad (años)	-0,026	0,712	0,387	<b>0,000</b>	0,348	<b>0,000</b>
<i>Variables relacionadas con el riesgo vascular</i>						
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,015	0,827	0,034	0,622	-0,053	0,440
Circunferencia cintura (cm)	0,040	0,567	0,101	0,149	0,000	0,997
Glucosa (mg/dl)	0,106	0,125	0,157	<b>0,023</b>	0,103	0,136
Insulina ( $\mu$ U/ml)	0,058	0,400	0,114	0,099	0,041	0,558
TA sistólica (mmHg)	-0,155	<b>0,024</b>	0,178	<b>0,010</b>	0,119	0,086
TA diastólica (mmHg)	-0,279	<b>0,000</b>	-0,074	0,285	-0,034	0,625
Colesterol total (mg/dl)	0,032	0,645	0,063	0,359	0,063	0,361
HDL (mg/dl)	0,011	0,870	-0,089	0,198	-0,002	0,973
LDL (mg/dl)	0,029	0,680	0,081	0,244	0,056	0,418
Triglicéridos (mg/dl)	-0,073	0,290	0,070	0,311	0,021	0,762

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ).

Abreviaturas:  $\beta$ A, péptido  $\beta$ -amiloide; *tau*, proteína *tau*; *p-tau*, proteína *tau* fosforilada;  $r_s$ , coeficiente de correlación de Spearman; IMC, Índice de Masa Corporal; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; LDL, lipoproteínas de colesterol de baja densidad.

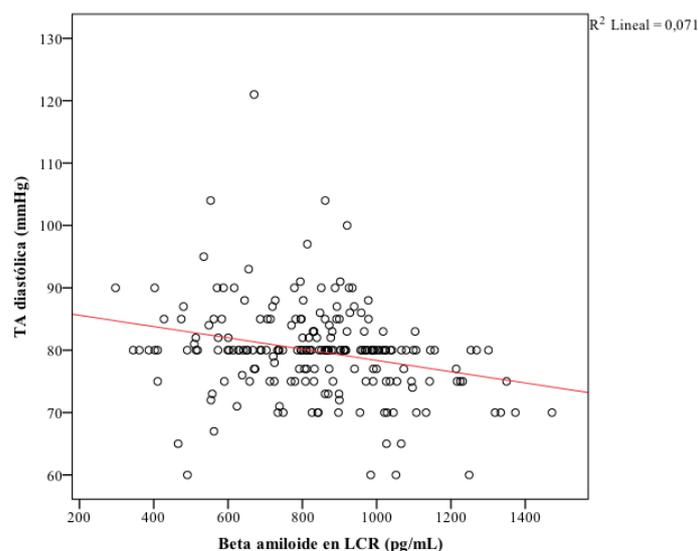


Figura R. 6. Diagrama de dispersión: niveles de  $\beta$ -amiloide en LCR y tensión arterial diastólica

Abreviaturas: TA, tensión arterial; LCR, líquido cefalorraquídeo.

Hay correlaciones estadísticamente significativas entre los niveles de *tau* en LCR y edad, glucosa y TA sistólica (**Tabla R.13**). Además, hay diferencias estadísticamente significativas en los niveles de *tau* en LCR entre los hipertensos y no hipertensos (**Tabla R.14**).

Los niveles de *p-tau* en LCR y la edad correlacionan de forma significativa (**Tabla R.13**). Además, hay diferencias estadísticamente significativas en los niveles de *p-tau* en LCR entre los diabéticos y no diabéticos (**Tabla R.14**).

**Tabla R. 14.** Posibles variables de confusión de los niveles de  $\beta$ A, *tau* y *p-tau* en LCR

	n	$\beta$ A, pg/ml		<i>Tau</i> , pg/ml		<i>p-Tau</i> , pg/ml	
		Media (DE)	<i>p</i> <sup>a</sup>	Mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	<i>p</i> <sup>a</sup>	Mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	<i>p</i> <sup>a</sup>
<i>VARIABLES DE INTERÉS PARA ESTE ESTUDIO</i>							
Género			0,815		0,291		0,519
Mujer	113	842,57 (225,64)		207,50 (154,00; 260,50)		42,00 (32,00; 50,50)	
Hombre	98	835,51 (208,79)		215,25 (161,88; 276,25)		40,75 (34,50; 52,00)	
ApoE4			<b>0,030</b>		0,051		0,062
Portador	50	775,13 (241,94)		237,25 (176,38; 301,00)		43,25 (35,62; 55,75)	
No portador	161	859,22 (206,08)		207,50 (158,00; 248,50)		40,50 (33,00; 49,00)	
Anteced. familiar de demencia			0,657		0,924		0,641
Sí	172	842,47 (215,64)		213,75 (157,75; 273,25)		41,25 (33,13; 51,50)	
No	39	825,28 (227,80)		210,50 (166,00; 234,50)		41,00 (34,50; 49,00)	
<i>VARIABLES RELACIONADAS CON EL RIESGO VASCULAR</i>							
Tipo de fumador			0,469		0,576		0,707
No fumador	74	833,74 (202,56)		208,50 (165,88; 243,75)		41,00 (33,00; 48,63)	
Ex fumador	95	857,16 (234,87)		216,50 (161,00; 278,50)		42,50 (34,00; 52,00)	
Fumador	42	808,65 (202,47)		192,50 (144,25; 269,63)		40,50 (34,00; 51,13)	
Obesidad			0,290		0,815		0,966
Sí	28	798,66 (211,48)		215,75 (158,25; 288,38)		40,25 (31,75; 53,25)	
No	183	845,51 (218,29)		210,50 (161,00; 265,00)		41,50 (34,00; 51,00)	
Diabetes			0,137		0,087		<b>0,043</b>
Sí	11	934,41 (245,27)		288,00 (184,50; 358,50)		52,00 (39,50; 56,00)	
No	200	834,06 (215,33)		212,00 (160,50; 260,50)		41,00 (33,00; 50,00)	
Hipertensión			0,127		<b>0,033</b>		0,293
Sí	72	807,13 (222,48)		221,00 (170,38; 302,88)		41,50 (34,00; 56,00)	
No	138	855,54 (214,48)		207,25 (149,63; 250,38)		41,25 (33,00; 49,13)	
Hipercolesterolemia			0,882		0,518		0,618
Sí	171	840,37 (219,31)		215,00 (161,00; 274,00)		41,50 (33,50; 51,50)	
No	40	834,66 (212,15)		200,50 (150,13; 257,13)		39,75 (34,38; 49,50)	
<i>VARIABLES PSICOPATOLÓGICAS</i>							
Calidad de sueño			0,963		0,940		0,789
Buena	143	838,99 (219,95)		215,00 (161,50; 265,00)		42,00 (33,50; 51,00)	
Mala	66	837,46 (215,83)		208,50 (160,75; 275,50)		40,50 (33,75; 51,63)	

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos (*p*<0,05).

Abreviaturas:  $\beta$ A, péptido  $\beta$ -amiloide; *tau*, proteína *tau*; *p-tau*, proteína *tau* fosforilada; DE, desviación estándar; Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/percentil 75; ApoE4, Apolipoproteína E4.

Los ratios  $\tau/\beta A$  y  $p\text{-}\tau/\beta A$  correlacionan de forma significativa con la edad y la TA sistólica (**Tabla R.15**), y presentan diferencias significativas entre los portadores y no portadores de ApoE4 (**Tabla R.16**). Además, el ratio  $p\text{-}\tau/\beta A$  correlaciona significativamente con la TA diastólica (**Tabla R.15**) y hay diferencias en el ratio  $\tau/\beta A$  entre los hipertensos y no hipertensos (**Tabla R.16**).

**Tabla R. 15.** Posibles variables de confusión de los ratios  $\tau/\beta A$  y  $p\text{-}\tau/\beta A$

<i>Variable de interés para este estudio</i>	<i>Tau/βA</i>		<i>p-Tau/βA</i>	
	$r_s$	$p^a$	$r_s$	$p^a$
Edad (años)	0,404	<b>0,000</b>	0,287	<b>0,000</b>
<i>Variables relacionadas con el riesgo vascular</i>				
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,023	0,743	-0,081	0,244
Circunferencia cintura (cm)	0,069	0,325	-0,063	0,365
Glucosa (mg/dl)	0,067	0,331	-0,024	0,725
Insulina (μU/ml)	0,069	0,319	-0,033	0,638
TA sistólica (mmHg)	0,312	<b>0,000</b>	0,234	<b>0,001</b>
TA diastólica (mmHg)	0,077	0,266	0,156	<b>0,024</b>
Colesterol total (mg/dl)	0,028	0,691	0,024	0,728
HDL (mg/dl)	-0,060	0,383	0,034	0,622
LDL (mg/dl)	0,012	0,859	-0,016	0,820
Triglicéridos (mg/dl)	0,110	0,111	0,057	0,413

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ).

Abreviaturas:  $\tau$ , proteína  $\tau$ ;  $\beta A$ , péptido  $\beta$ -amiloide;  $p\text{-}\tau$ , proteína  $\tau$  fosforilada;  $r_s$ , coeficiente de correlación de Spearman; IMC, Índice de Masa Corporal; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; LDL, lipoproteínas de colesterol de baja densidad.

Tabla R. 16. Posibles variables de confusión de los ratios  $\tau/\beta A$  y  $p\text{-}\tau/\beta A$ 

	n	$\tau/\beta A$		$p\text{-}\tau/\beta A$	
		Mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	$p^a$	Mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	$p^a$
<i>VARIABLES DE INTERÉS PARA ESTE ESTUDIO</i>					
Género			0,150		0,461
Mujer	113	0,22 (0,19; 0,29)		0,05 (0,04; 0,06)	
Hombre	98	0,24 (0,20; 0,31)		0,05 (0,04; 0,06)	
ApoE4			<b>0,003</b>		<b>0,001</b>
Portador	50	0,26 (0,22; 0,36)		0,05 (0,04; 0,07)	
No portador	161	0,22 (0,20; 0,27)		0,05 (0,04; 0,06)	
Anteced. familiar demencia			0,510		0,866
Sí	172	0,23 (0,20; 0,29)		0,05 (0,04; 0,06)	
No	39	0,24 (0,21; 0,31)		0,05 (0,04; 0,06)	
<i>VARIABLES RELACIONADAS CON EL RIESGO VASCULAR</i>					
Tipo de fumador			0,910		0,917
No fumador	74	0,23 (0,20; 0,30)		0,05 (0,04; 0,06)	
Ex fumador	95	0,24 (0,21; 0,29)		0,05 (0,04; 0,06)	
Fumador	42	0,23 (0,19; 0,31)		0,05 (0,04; 0,06)	
Obesidad			0,646		0,821
Sí	28	0,24 (0,20; 0,32)		0,05 (0,04; 0,06)	
No	183	0,23 (0,20; 0,29)		0,05 (0,04; 0,06)	
Diabetes			0,361		0,490
Sí	11	0,25 (0,22; 0,33)		0,04 (0,04; 0,06)	
No	200	0,23 (0,20; 0,29)		0,05 (0,04; 0,06)	
Hipertensión			<b>0,002</b>		0,095
Sí	72	0,25 (0,21; 0,34)		0,05 (0,04; 0,07)	
No	138	0,23 (0,19; 0,28)		0,05 (0,04; 0,06)	
Hipercolesterolemia			0,593		0,708
Sí	171	0,23 (0,20; 0,30)		0,05 (0,04; 0,06)	
No	40	0,25 (0,20; 0,29)		0,05 (0,04; 0,06)	
<i>VARIABLES PSICOPATOLÓGICAS</i>					
Calidad de sueño			0,924		0,836
Buena	143	0,24 (0,20; 0,30)		0,05 (0,04; 0,06)	
Mala	66	0,23 (0,20; 0,29)		0,05 (0,04; 0,06)	

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ).

Abreviaturas:  $\tau$ , proteína  $\tau$ ;  $\beta A$ , péptido  $\beta$ -amiloide;  $p\text{-}\tau$ , proteína  $\tau$  fosforilada; Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/percentil 75; ApoE4, Apolipoproteína E4.

#### 6.4. Detección de variables de confusión del estado cognitivo

Hay una correlación estadísticamente significativa entre la puntuación obtenida en el MMSE y la edad, el IPS, la educación y la inteligencia premórbida (**Tabla R.17**). Las puntuaciones del MMSE difieren estadísticamente entre los portadores y no portadores de ApoE4 y entre los sujetos que tienen antecedentes familiares de demencia y los que no tienen antecedentes (**Tabla R.18**).

**Tabla R. 17.** Posibles variables de confusión del Mini-Examen del Estado Mental

<i>Variable de interés para este estudio</i>	<b>MMSE (puntuación total)</b>	
	$r_s$	$p^a$
Edad (años)	-0,150	<b>0,004</b>
<i>Variables demográficas</i>		
IPS (puntuación total)	-0,149	<b>0,004</b>
Educación (años)	0,201	<b>0,000</b>
Vocabulario-WAIS III (Z)	0,206	<b>0,000</b>
<i>Variables psicopatológicas</i>		
HADS-Ansiedad (total)	-0,033	0,530
HADS-Depresión (total)	-0,023	0,654

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ).

Abreviaturas: MMSE, Mini-Examen del Estado Mental;  $r_s$ , coeficiente de correlación de Spearman; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; Z, puntuación Z; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla R. 18.** Posibles variables de confusión del Mini-Examen del Estado Mental

<i>Variables de interés para este estudio</i>	<b>MMSE (puntuación total)</b>		
	n	Mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	$p^a$
Género			0,816
Mujer	208	29,00 (28,00; 30,00)	
Hombre	159	29,00 (28,00; 30,00)	
ApoE4			<b>0,049</b>
Portador	93	29,00 (28,00; 30,00)	
No portador	272	29,00 (28,00; 29,75)	
Antecedente familiar demencia			<b>0,049</b>
Sí	293	29,00 (28,00; 30,00)	
No	74	29,00 (28,00; 29,00)	

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ).

Abreviaturas: MMSE, Mini-Examen del Estado Mental; Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/percentil 75; ApoE4, Apolipoproteína E4.

Los índices de memoria, IMG, IMCP e IMLP, y el IFE correlacionan de forma significativa con el IPS, la educación y la inteligencia premórbida (**Tabla R.19**). El IMLP, además, presenta una correlación estadísticamente significativa con la escala de ansiedad HADS y el IFE lo hace con las escalas de ansiedad y depresión HADS (**Tabla R.19**). El IVP correlaciona con la inteligencia premórbida y la escala de ansiedad HADS (**Tabla R.19**).

Hay diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones del IMG e IMLP entre los hombres y las mujeres (**Tabla R.20**).

**Tabla R. 19.** Posibles variables de confusión de los índices de funciones cognitivas

	IMG (Z)		IMCP (Z)		IMLP (Z)		IFE (Z)		IVP (Z)	
	$r_s$	$p^a$	$r_s$	$p^a$	$r_s$	$p^a$	$r_s$	$p^a$	$r_s$	$p^a$
<i>Variables demográficas</i>										
IPS (puntuación total)	-0,184	<b>0,000</b>	-0,107	<b>0,040</b>	-0,118	<b>0,024</b>	-0,140	<b>0,007</b>	0,031	0,550
Educación (años)	0,215	<b>0,000</b>	0,124	<b>0,018</b>	0,122	<b>0,020</b>	0,116	<b>0,027</b>	-0,094	0,072
Vocabulario-WAIS III (Z)	0,286	<b>0,000</b>	0,280	<b>0,000</b>	0,213	<b>0,000</b>	0,244	<b>0,000</b>	0,129	<b>0,014</b>
<i>Variables psicopatológicas</i>										
HADS-Ansiedad (total)	0,034	0,520	0,050	0,340	0,139	<b>0,008</b>	-0,108	<b>0,039</b>	-0,121	<b>0,021</b>
HADS-Depresión (total)	0,003	0,961	0,016	0,762	0,080	0,126	-0,130	<b>0,013</b>	-0,097	0,065

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ).

Abreviaturas: IMG, índice de memoria global; Z, puntuación Z; IMCP, índice de memoria a corto plazo; IMLP, índice de memoria a largo plazo; IFE, índice de función ejecutiva; IVP, índice de velocidad de procesamiento;  $r_s$ , coeficiente de correlación de Spearman; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla R. 20.** Posibles variables de confusión de los índices de funciones cognitivas

	IMG, Z			IMCP, Z			IMLP, Z			IFE, Z			IVP, Z		
	n	Mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	<i>p</i> <sup>a</sup>	n	Mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	<i>p</i>	n	Mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	<i>p</i> <sup>a</sup>	n	Media (DE)	<i>p</i>	n	Mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	<i>p</i>
<i>Variables de interés para este estudio</i>															
Género			<b>0,006</b>			0,065			<b>0,027</b>			0,232			0,899
Mujer	206	0,38 (-0,03; 0,78)		206	0,18 (-0,32; 0,65)		208	0,65 (-0,01; 1,08)		207	0,01 (0,49)		207	0,42 (0,02; 0,83)	
Hombre	157	0,28 (-0,28; 0,64)		159	0,12 (-0,45; 0,60)		158	0,44 (-0,15; 0,92)		158	0,07 (0,51)		158	0,41 (0,07; 0,77)	
ApoE4			0,253			0,835			0,806			0,452			0,276
Portador	91	0,43 (-0,07; 0,78)		93	0,16 (-0,42; 0,72)		92	0,55 (-0,09; 1,05)		93	0,07 (0,54)		93	0,50 (0,08; 0,91)	
No portador	270	0,31 (-0,15; 0,66)		270	0,15 (-0,33; 0,62)		272	0,55 (-0,10; 1,03)		270	0,02 (0,48)		270	0,42 (0,00; 0,69)	
Antecedente familiar de demencia			0,668			0,657			0,415			0,534			0,600
Sí	289	0,36 (-0,14; 0,72)		291	0,15 (-0,34; 0,62)		292	0,56 (-0,03; 1,03)		292	0,05 (0,50)		293	0,42 (0,03; 0,83)	
No	74	0,30 (-0,12; 0,67)		74	0,14 (-0,42; 0,64)		74	0,47 (-0,15; 0,94)		73	0,01 (0,50)		72	0,50 (0,08; 0,83)	

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos (*p*<0,05).

Abreviaturas: IMG, índice de memoria global; Z, puntuación Z; IMCP, índice de memoria a corto plazo; IMLP, índice de memoria a largo plazo; IFE, índice de función ejecutiva; IVP, índice de velocidad de procesamiento; Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/percentil 75; DE, desviación estándar; ApoE4, Apolipoproteína E4.

Respecto a los test cognitivos individuales, casi todos presentan correlaciones estadísticamente significativas con la edad, el IPS, la educación y la inteligencia premórbida (**Tablas 21-25**). En muchos de los test, hay diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones obtenidas en hombres y en mujeres (**Tablas 26-30**).

**Tabla R. 21.** Posibles variables de confusión de los test incluidos en el Índice de Memoria Global

	TAM		FCSRT- aprendizaje inmediato		TAVEC- aprendizaje inmediato		TAVEC- recuerdo demorado		FCR-30 min	
	$r_s$	$p^a$	$r_s$	$p^a$	$r_s$	$p^a$	$r_s$	$p^a$	$r_s$	$p^a$
<i>Variable de interés para este estudio</i>										
Edad (años)	-0,212	<b>0,000</b>	-0,231	<b>0,000</b>	-0,318	<b>0,000</b>	-0,347	<b>0,000</b>	-0,303	<b>0,000</b>
<i>Variables demográficas</i>										
IPS (puntuación total)	-0,125	<b>0,017</b>	-0,104	<b>0,045</b>	-0,256	<b>0,000</b>	-0,253	<b>0,000</b>	-0,232	<b>0,000</b>
Educación (años)	0,161	<b>0,002</b>	0,136	<b>0,009</b>	0,291	<b>0,000</b>	0,271	<b>0,000</b>	0,291	<b>0,000</b>
Vocabulario-WAIS III (Z)	0,164	<b>0,002</b>	0,190	<b>0,000</b>	0,189	<b>0,000</b>	0,192	<b>0,000</b>	0,194	<b>0,000</b>
<i>Variables psicopatológicas</i>										
HADS-Ansiedad (total)	0,026	0,615	0,032	0,537	0,050	0,344	0,095	0,070	0,019	0,723
HADS-Depresión (total)	-0,046	0,382	0,016	0,762	-0,001	0,981	-0,001	0,988	0,013	0,804

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ).

Abreviaturas: TAM, Test de Alteración de la Memoria; FCSRT, test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; FCR, Figura Compleja de Rey;  $r_s$ , coeficiente de correlación de Spearman; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla R. 22.** Posibles variables de confusión de los test incluidos en el Índice de Memoria a Corto Plazo

	FCSRT- aprendizaje inmediato		TAVEC- recuerdo a corto plazo		FCR-3 min	
	$r_s$	$p^a$	$r_s$	$p^a$	$r_s$	$p^a$
<i>Variable de interés para este estudio</i>						
Edad (años)	-0,231	<b>0,000</b>	-0,333	<b>0,000</b>	-0,264	<b>0,000</b>
<i>Variables demográficas</i>						
IPS (puntuación total)	-0,104	<b>0,045</b>	-0,214	<b>0,000</b>	-0,250	<b>0,000</b>
Educación (años)	0,136	<b>0,009</b>	0,235	<b>0,000</b>	0,329	<b>0,000</b>
Vocabulario-WAIS III (Z)	0,190	<b>0,000</b>	0,195	<b>0,000</b>	0,210	<b>0,000</b>
<i>Variables psicopatológicas</i>						
HADS-Ansiedad (total)	0,032	0,537	0,125	<b>0,017</b>	-0,029	0,583
HADS-Depresión (total)	0,016	0,762	0,017	0,741	-0,005	0,923

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ).

Abreviaturas: FCSRT, test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; FCR, Figura Compleja de Rey;  $r_s$ , coeficiente de correlación de Spearman; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla R. 23.** Posibles variables de confusión de los test incluidos en el Índice de Memoria a Largo Plazo

	FCSRT-recuerdo demorado		TAVEC- recuerdo demorado		FCR-30 min	
	r <sub>s</sub>	p <sup>a</sup>	r <sub>s</sub>	p <sup>a</sup>	r <sub>s</sub>	p <sup>a</sup>
<i>Variable de interés para este estudio</i>						
Edad (años)	-0,138	<b>0,008</b>	-0,347	<b>0,000</b>	-0,303	<b>0,000</b>
<i>Variables demográficas</i>						
IPS (puntuación total)	-0,164	<b>0,002</b>	-0,253	<b>0,000</b>	-0,232	<b>0,000</b>
Educación (años)	0,181	<b>0,000</b>	0,271	<b>0,000</b>	0,291	<b>0,000</b>
Vocabulario-WAIS III (Z)	0,177	<b>0,001</b>	0,192	<b>0,000</b>	0,194	<b>0,000</b>
<i>Variables psicopatológicas</i>						
HADS-Ansiedad (total)	0,125	<b>0,017</b>	0,095	0,070	0,019	0,723
HADS-Depresión (total)	0,091	0,082	-0,001	0,988	0,013	0,804

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ).

Abreviaturas: FCSRT, test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; FCR, Figura Compleja de Rey; r<sub>s</sub>, coeficiente de correlación de Spearman; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla R. 24.** Posibles variables de confusión de los test incluidos en el Índice de Función Ejecutiva

	Letras y números WAIS-III		Fluencia verbal fonética		Mapa del zoo de BADS		Stroop-índice de interferencia		TMT-B	
	r <sub>s</sub>	p <sup>a</sup>	r <sub>s</sub>	p <sup>a</sup>	r <sub>s</sub>	p <sup>a</sup>	r <sub>s</sub>	p <sup>a</sup>	r <sub>s</sub>	p <sup>a</sup>
<i>Variable de interés para este estudio</i>										
Edad (años)	-0,239	<b>0,000</b>	-0,218	<b>0,000</b>	-0,125	<b>0,017</b>	-0,247	<b>0,000</b>	0,322	<b>0,000</b>
<i>Variables demográficas</i>										
IPS (puntuación total)	-0,321	<b>0,000</b>	-0,295	<b>0,000</b>	-0,204	<b>0,000</b>	-0,212	<b>0,000</b>	0,347	<b>0,000</b>
Educación (años)	0,316	<b>0,000</b>	0,340	<b>0,000</b>	0,231	<b>0,000</b>	0,263	<b>0,000</b>	-0,382	<b>0,000</b>
Vocabulario-WAIS III (Z)	0,234	<b>0,000</b>	0,302	<b>0,000</b>	0,130	<b>0,013</b>	0,145	<b>0,005</b>	-0,281	<b>0,000</b>
<i>Variables psicopatológicas</i>										
HADS-Ansiedad (total)	-0,012	0,823	-0,033	0,534	-0,045	0,386	-0,045	0,393	0,112	<b>0,032</b>
HADS-Depresión (total)	-0,050	0,339	-0,122	<b>0,020</b>	-0,003	0,948	-0,128	<b>0,014</b>	0,141	<b>0,007</b>

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ).

Abreviaturas: WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; BADS, batería de evaluación conductual del síndrome disejecutivo; TMT, test de rastreo *Trail Making*; r<sub>s</sub>, coeficiente de correlación de Spearman; IPS, Índice de Posición Social; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla R. 25.** Posibles variables de confusión de los test incluidos en el Índice de Velocidad de Procesamiento

	Clave números WAIS-III		Stroop-total palabras		Stroop-total colores		TMT-A	
	r <sub>s</sub>	p <sup>a</sup>	r <sub>s</sub>	p <sup>a</sup>	r <sub>s</sub>	p <sup>a</sup>	r <sub>s</sub>	p <sup>a</sup>
<i>Variable de interés para este estudio</i>								
Edad (años)	-0,470	<b>0,000</b>	-0,338	<b>0,000</b>	-0,431	<b>0,000</b>	0,337	<b>0,000</b>
<i>Variables demográficas</i>								
IPS (puntuación total)	-0,391	<b>0,000</b>	-0,185	<b>0,000</b>	-0,187	<b>0,000</b>	0,217	<b>0,000</b>
Educación (años)	0,413	<b>0,000</b>	0,191	<b>0,000</b>	0,230	<b>0,000</b>	-0,253	<b>0,000</b>
Vocabulario-WAIS III (Z)	0,194	<b>0,000</b>	0,140	<b>0,008</b>	0,103	<b>0,048</b>	-0,114	<b>0,029</b>
<i>Variables psicopatológicas</i>								
HADS-Ansiedad (total)	-0,013	0,797	-0,070	0,179	-0,017	0,749	0,038	0,472
HADS-Depresión (total)	-0,081	0,120	-0,160	<b>0,002</b>	-0,139	<b>0,008</b>	0,040	0,450

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ).

Abreviaturas: WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TMT, test de rastreo *Trail Making*; r<sub>s</sub>, coeficiente de correlación de Spearman; IPS, Índice de Posición Social; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla R. 26.** Posibles variables de confusión de los test incluidos en el Índice de Memoria Global

	TAM, puntuación total			FCSRT-aprendizaje inmediato, puntuación total			TAVEC-aprendizaje inmediato, puntuación total			TAVEC-recuerdo demorado, puntuación total			FCR-30 min, puntuación total		
	n	Mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	<i>p</i> <sup>a</sup>	n	Mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	<i>p</i> <sup>a</sup>	n	Media (DE)	<i>p</i> <sup>a</sup>	n	Mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	<i>p</i> <sup>a</sup>	n	Mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	<i>p</i> <sup>a</sup>
<i>Variables de interés para este estudio</i>															
Género			<b>0,042</b>			<b>0,034</b>			<b>0,000</b>			<b>0,000</b>			<b>0,002</b>
Mujer	206	47,00 (44,00; 49,00)		208	46,00 (43,00; 47,00)		208	58,81 (8,78)		208	12,00 (11,00; 14,00)		208	17,00 (12,50; 21,00)	
Hombre	158	46,00 (43,00; 48,00)		159	45,00 (42,00; 47,00)		159	49,35 (9,34)		159	11,00 (9,00; 13,00)		158	19,00 (14,50; 23,50)	
ApoE4			0,214			0,999			0,456			0,230			0,900
Portador	92	47,00 (45,00; 48,75)		93	45,00 (42,00; 47,00)		93	52,49 (10,13)		93	12,00 (10,00; 14,50)		92	18,00 (14,00; 22,00)	
No portador	270	46,00 (43,00; 48,00)		272	45,00 (43,00; 47,00)		272	51,66 (8,99)		272	12,00 (10,00; 14,00)		272	17,50 (13,50; 22,00)	
Antec. familiar de demencia			0,755			0,742			0,162			0,091			0,694
Si	290	46,00 (44,00; 48,00)		293	45,00 (42,50; 47,00)		293	52,22 (9,34)		293	12,00 (10,00; 14,00)		292	17,50 (13,50; 22,00)	
No	74	47,00 (44,00; 49,00)		74	46,00 (42,00; 47,00)		74	50,53 (8,97)		74	12,00 (10,00; 13,00)		74	18,00 (13,38; 21,63)	

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos (*p*<0,05).

Abreviaturas: TAM, Test de Alteración de la Memoria; FCSRT, test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; FCR, Figura Compleja de Rey; Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/percentil 75; DE, desviación estándar; ApoE4, Apolipoproteína E4.

**Tabla R. 27.** Posibles variables de confusión de los test incluidos en el Índice de Memoria a Corto Plazo

	FCSRT-aprendizaje inmediato, puntuación total			TAVEC-recuerdo a corto plazo, puntuación total			FCR-3 min, puntuación total		
	n	Mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	<i>p</i> <sup>a</sup>	n	Mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	<i>p</i> <sup>a</sup>	n	Mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	<i>p</i> <sup>a</sup>
<i>Variables de interés para este estudio</i>									
Género			<b>0,034</b>			<b>0,000</b>			<b>0,000</b>
Mujer	208	46,00 (43,00; 47,00)		208	12,00 (11,00; 14,00)		206	17,00 (13,00; 21,00)	
Hombre	159	45,00 (42,00; 47,00)		159	11,00 (9,00; 13,00)		159	19,50 (15,50; 24,00)	
ApoE4			0,999			0,351			0,610
Portador	93	45,00 (42,00; 47,00)		93	12,00 (10,00; 14,00)		93	17,50 (14,75; 21,75)	
No portador	272	45,00 (43,00; 47,00)		272	12,00 (10,00; 14,00)		270	18,00 (14,50; 22,50)	
Antecedente familiar de demencia			0,742			<b>0,026</b>			0,427
Si	293	45,00 (42,50; 47,00)		293	12,00 (10,00; 14,00)		291	18,00 (14,50; 22,00)	
No	74	46,00 (42,00; 47,00)		74	11,00 (9,00; 13,00)		74	17,75 (14,00; 22,00)	

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos (*p*<0,05).

Abreviaturas: FCSRT, test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; FCR, Figura Compleja de Rey; Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/percentil 75; ApoE4, Apolipoproteína E4.

**Tabla R. 28.** Posibles variables de confusión de los test incluidos en el Índice de Memoria a Largo Plazo

	FCSRT-recuerdo demorado, puntuación total			TAVEC-recuerdo demorado, puntuación total			FCR-30 min, puntuación total		
	n	Mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	<i>p</i>	n	Mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	<i>p</i> <sup>a</sup>	n	Mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	<i>p</i> <sup>a</sup>
<i>Variables de interés para este estudio</i>									
Género			0,304			<b>0,000</b>			<b>0,002</b>
Mujer	208	16,00 (15,00; 16,00)		208	12,00 (11,00; 14,00)		208	17,00 (12,50; 21,00)	
Hombre	159	16,00 (15,00; 16,00)		159	11,00 (9,00; 13,00)		158	19,00 (14,50; 23,50)	
ApoE4			0,732			0,230			0,900
Portador	93	16,00 (15,00; 16,00)		93	12,00 (10,00; 14,50)		92	18,00 (14,00; 22,00)	
No portador	272	16,00 (15,00; 16,00)		272	12,00 (10,00; 14,00)		272	17,50 (13,50; 22,00)	
Antecedente familiar de demencia			0,897			0,091			0,694
Si	293	16,00 (15,00; 16,00)		293	12,00 (10,00; 14,00)		292	17,50 (13,50; 22,00)	
No	74	16,00 (15,00; 16,00)		74	12,00 (10,00; 13,00)		74	18,00 (13,38; 21,63)	

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos (*p*<0,05).

Abreviaturas: FCSRT, test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; FCR, Figura Compleja de Rey; Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/percentil 75; ApoE4, Apolipoproteína E4.

**Tabla R. 29.** Posibles variables de confusión de los test incluidos en el Índice de Función Ejecutiva

	Letras y números WAIS-III, puntuación total			Fluencia verbal fonética, puntuación total			Mapa del zoo de BADS, puntuación total			Stroop-índice de interferencia, puntuación total			TMT-B, puntuación total		
	n	Mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	p	n	Mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	p	n	Mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	p	n	Mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	p	n	Mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	p
<i>Variables de interés para este estudio</i>															
Género			0,355			0,552			0,059			0,764			0,255
Mujer	207	10,00 (9,00; 12,00)		208	18,00 (15,00; 21,00)		208	10,00 (8,00; 14,00)		208	-1,14 (-6,79; 4,26)		208	64,50 (55,00; 86,75)	
Hombre	159	11,00 (9,00; 12,00)		159	18,00 (15,00; 21,00)		159	11,00 (8,00; 15,00)		158	-1,64 (-5,96; 3,80)		159	64,00 (51,00; 81,00)	
ApoE4			0,775			0,421			0,074			0,474			0,732
Portador	93	10,00 (9,00; 12,00)		93	18,00 (15,00; 22,00)		93	11,00 (8,00; 16,00)		93	-1,82 (-6,88; 3,22)		93	63,00 (49,50; 87,00)	
No portador	271	10,00 (9,00; 12,00)		272	18,00 (15,00; 21,00)		272	10,00 (8,00; 14,00)		271	-1,30 (-6,17; 4,21)		272	64,00 (53,00; 82,75)	
Antec. familiar de demencia			0,306			0,401			0,119			0,145			0,529
Si	292	11,00 (9,00; 12,00)		293	18,00 (15,00; 21,00)		293	10,00 (8,00; 15,00)		293	-1,03 (-6,17; 4,24)		293	64,00 (53,00; 86,00)	
No	74	10,00 (9,00; 12,00)		74	17,00 (14,00; 21,00)		74	10,00 (8,00; 11,25)		73	-2,43 (-8,28; 3,31)		74	64,50 (52,50; 75,50)	

Abreviaturas: WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; BADS, batería de evaluación conductual del síndrome disejecutivo; TMT, test de rastreo *Trail Making*; Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/ percentil 75; ApoE4, Apolipoproteína E4.

**Tabla R. 30.** Posibles variables de confusión de los test incluidos en el Índice de Velocidad de Procesamiento

	Clave de números WAIS-III, puntuación total			Stroop-total palabras, puntuación total			Stroop-total colores, puntuación total			TMT-A, puntuación total		
	n	Mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	<i>p</i>	n	Mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	<i>p</i>	n	Mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	<i>p</i> <sup>a</sup>	n	Mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	<i>p</i> <sup>a</sup>
<i>Variables de interés para este estudio</i>												
Género			0,162			0,466			<b>0,046</b>			<b>0,020</b>
Mujer	207	73,00 (57,00; 83,00)		208	107,00 (96,00; 117,00)		208	72,00 (64,00; 81,00)		208	33,00 (27,00; 40,00)	
Hombre	159	70,00 (57,00; 78,00)		158	108,00 (97,75; 117,25)		158	70,00 (61,75; 78,25)		159	31,00 (24,00; 38,00)	
ApoE4			0,422			0,489			0,847			0,317
Portador	93	73,00 (55,00; 86,00)		93	111,00 (97,00; 118,50)		93	72,00 (63,00; 80,00)		93	31,00 (24,00; 39,00)	
No portador	271	72,00 (57,00; 81,00)		271	107,00 (96,00; 117,00)		271	71,00 (63,00; 80,00)		272	33,00 (25,00; 40,00)	
Antec. familiar de demencia			0,334			0,913			0,221			0,728
Si	293	73,00 (57,00; 81,00)		293	107,00 (96,00; 118,00)		293	72,00 (63,00; 80,00)		293	32,00 (25,00; 40,00)	
No	73	69,00 (55,50; 78,00)		73	107,00 (98,50; 114,00)		73	69,00 (61,00; 79,00)		74	33,50 (26,00; 39,00)	

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos (*p*<0,05).

Abreviaturas: WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TMT, test de rastreo *Trail Making*; Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/percentil 75; ApoE4, Apolipoproteína E4.

## 7. Hipótesis 1: Adherencia a dieta mediterránea y biomarcadores de enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo

### 7.1. Análisis univariantes de adherencia a dieta mediterránea y biomarcadores de enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo

#### 7.1.1. Niveles de $\beta$ A, *tau* y *p-tau*

La potencia en los análisis de comparación de medias de los niveles de  $\beta$ A en LCR entre las categorías de adherencia a dMed en los diferentes índices es de entre el 70% y el 90% para este tamaño de muestra. Excepto para la comparación entre la baja y la alta adherencia a dMed del índice del estudio PREDIMED, en donde la potencia del tamaño muestral es del 56%. La potencia en los análisis de comparación de medias de los niveles de *tau* y *p-tau* en LCR entre las categorías de adherencia a dMed en los diferentes índices es de entre el 80% y el 100% para el tamaño de muestra disponible.

En los análisis univariantes de los diferentes índices de adherencia a dMed y los niveles de  $\beta$ A, *tau* y *p-tau* en LCR, sólo se observan diferencias estadísticamente significativas para los niveles de *tau* y *p-tau*, entre la baja y la moderada adherencia a dMed del índice de Trichopoulou (**Tabla R.31**). Los niveles de  $\beta$ A tienden a ser mayores cuanto mayor es la adherencia del “Cuestionario Breve de dMed”, aunque la diferencia no llega a ser estadísticamente significativa ( $p=0,088$ ) (**Tabla R.33**).

**Tabla R. 31.** Comparación de los niveles de  $\beta$ A, *tau* y *p-tau* en LCR según la adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou

Biomarcadores de LCR (pg/ml)	AdMed-T (0-3) n=56	AdMed-T (4-5) n=93	AdMed-T (6-9) n=58	<i>p</i> <sup>a</sup>
$\beta$ A, media (DE)	804,34 (163,38)	854,53 (221,37)	836,45 (253,45)	0,284
<i>Tau</i> , mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	187,25 (135,75; 240,13)	222,00 (164,00; 300,50)	207,75 (165,13; 243,38)	<b>0,032</b> <sup>b</sup>
<i>p-Tau</i> , mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	36,75 (31,00; 45,50)	44,50 (33,75; 54,00)	41,00 (34,75; 47,50)	<b>0,045</b> <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p<0,05$ ); <sup>b</sup> Hay diferencias estadísticamente significativas entre la baja adherencia a dMed (0-3) y la adherencia moderada (4-5).

Abreviaturas: LCR, líquido cefalorraquídeo; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou;  $\beta$ A, péptido  $\beta$ -amiloide; DE, desviación estándar; *tau*, proteína *tau*; Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/percentil 75; *p-tau*, proteína *tau* fosforilada.

**Tabla R. 32.** Comparación de los niveles de  $\beta$ A, *tau* y *p-tau* en LCR según la adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED

Biomarcadores de LCR (pg/ml)	AdMed-PRED (0-5) n=41	AdMed-PRED (6-8) n=123	AdMed-PRED (9-13) n=43	<i>p</i>
$\beta$ A, media (DE)	814,82 (199,56)	847,20 (217,36)	823,61 (235,46)	0,654
<i>Tau</i> , mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	195,00 (133,75; 282,50)	209,00 (160,50; 265,00)	216,00 (182,00; 265,50)	0,492
<i>p-Tau</i> , mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	40,00 (32,75; 51,50)	39,50 (33,00; 50,00)	44,50 (38,50; 51,50)	0,249

Abreviaturas: LCR, líquido cefalorraquídeo; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea;  $\beta$ A, péptido  $\beta$ -amiloide; DE, desviación estándar; *tau*, proteína *tau*; Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/percentil 75; *p-tau*, proteína *tau* fosforilada.

**Tabla R. 33.** Comparación de los niveles de  $\beta$ A, *tau* y *p-tau* en LCR según la adherencia del “Cuestionario Breve de dMed”

Biomarcadores de LCR (pg/ml)	AdMed-BC (0-5) n=50	AdMed-BC (6-7) n=94	AdMed-BC (8-9) n=63	<i>p</i>
$\beta$ A, media (DE)	789,65 (165,84)	839,38 (239,30)	867,37 (215,61)	0,088
<i>Tau</i> , mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	215,50 (156,88; 288,50)	210,25 (156,88; 265,75)	209,00 (162,50; 240,00)	0,903
<i>p-Tau</i> , mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	40,00 (32,88; 55,13)	41,00 (33,88; 50,00)	42,00 (33,00; 49,00)	0,951

Abreviaturas: LCR, líquido cefalorraquídeo; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”;  $\beta$ A, péptido  $\beta$ -amiloide; DE, desviación estándar; *tau*, proteína *tau*; Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/percentil 75; *p-tau*, proteína *tau* fosforilada.

### 7.1.2. Ratios *tau*/ $\beta$ A y *p-tau*/ $\beta$ A

No hay diferencias estadísticamente significativas entre los grados de adherencia a dMed medidos con los tres índices y los ratios *tau*/ $\beta$ A y *p-tau*/ $\beta$ A (Tablas R.34-R.36).

**Tabla R. 34.** Comparación de los ratios *tau*/ $\beta$ A y *p-tau*/ $\beta$ A según la adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulos

Ratios de biomarcadores de LCR	AdMed-T (0-3) n=56	AdMed-T (4-5) n=93	AdMed-T (6-9) n=58	<i>p</i>
<i>Tau</i> / $\beta$ A, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	0,22 (0,19; 0,27)	0,25 (0,20; 0,31)	0,23 (0,21; 0,29)	0,128
<i>p-Tau</i> / $\beta$ A, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	0,05 (0,04; 0,06)	0,05 (0,04; 0,07)	0,05 (0,04; 0,06)	0,557

Abreviaturas: LCR, líquido cefalorraquídeo; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulos; *tau*, proteína *tau*;  $\beta$ A, péptido  $\beta$ -amiloide; Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/percentil 75; *p-tau*, proteína *tau* fosforilada.

**Tabla R. 35.** Comparación de los ratios *tau*/ $\beta$ A y *p-tau*/ $\beta$ A según la adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED

Ratios de biomarcadores de LCR	AdMed-PRED (0-5) n=41	AdMed-PRED (6-8) n=123	AdMed-PRED (9-13) n=43	<i>p</i>
<i>Tau</i> / $\beta$ A, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	0,23 (0,18; 0,29)	0,23 (0,20; 0,29)	0,24 (0,21; 0,33)	0,329
<i>p-Tau</i> / $\beta$ A, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	0,05 (0,04; 0,06)	0,05 (0,04; 0,06)	0,05 (0,04; 0,07)	0,263

Abreviaturas: LCR, líquido cefalorraquídeo; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; *tau*, proteína *tau*;  $\beta$ A, péptido  $\beta$ -amiloide; Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/percentil 75; *p-tau*, proteína *tau* fosforilada.

**Tabla R. 36.** Comparación de los ratios  $\tau/\beta A$  y  $p\text{-}\tau/\beta A$  según la adherencia del “Cuestionario Breve de dMed”

Ratios de biomarcadores de LCR	AdMed-BC (0-5) n=50	AdMed-BC (6-7) n=94	AdMed-BC (8-9) n=63	<i>p</i>
$\tau/\beta A$ , mediana ( $Q_1; Q_3$ )	0,25 (0,20; 0,33)	0,23 (0,19; 0,30)	0,23 (0,21; 0,26)	0,347
$p\text{-}\tau/\beta A$ , mediana ( $Q_1; Q_3$ )	0,05 (0,04; 0,07)	0,05 (0,04; 0,06)	0,05 (0,04; 0,06)	0,210

Abreviaturas: LCR, líquido cefalorraquídeo; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”;  $\tau$ , proteína  $\tau$ ;  $\beta A$ , péptido  $\beta$ -amiloide;  $Q_1$ , cuartil 1/percentil 25;  $Q_3$ , cuartil 3/percentil 75;  $p\text{-}\tau$ , proteína  $\tau$  fosforilada.

## 7.2. Análisis multivariantes de adherencia a dieta mediterránea y biomarcadores de enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo

### 7.2.1. Niveles de $\beta A$ , $\tau$ y $p\text{-}\tau$

Los niveles de  $\tau$  y  $p\text{-}\tau$  en LCR son más altos para los sujetos que se adhieren de forma moderada a la dMed medida con el índice de Trichopoulou respecto a los que tienen una baja adherencia (**Tablas R.38-R.39; R.41-R.42**). Estas diferencias son estadísticamente significativas tanto en el modelo A (ajustado por edad, género, genotipo ApoE4 y antecedente familiar de demencia) como en el modelo C (ajustado por los factores confusores de la variable de exposición) (**Tablas R.37; R.40**).

Los niveles de  $\tau$  y  $p\text{-}\tau$  no muestran una relación con la adherencia a dMed medida a través del índice del estudio PREDIMED ni el índice del “Cuestionario Breve de dMed” (**Tablas S.H1.7-S.H1.18 del Anexo VII. Tablas suplementarias de los resultados de la Hipótesis 1**).

Los niveles de  $\beta A$  son mayores en los sujetos altamente adheridos en el “Cuestionario Breve de dMed” en comparación con los sujetos que presentan una baja adherencia. Esta diferencia no llega a ser estadísticamente significativa en ninguno de los modelos de regresión, pero tiende a la significación ( $p < 0,10$ ) (**Tablas R.44-R.45**). Se han incluido las variables que tienen una relación que roza la significación estadística ( $p = 0,05-0,10$ ) con las variables de exposición, pero los resultados no han variado (resultados no mostrados).

Los niveles de  $\beta A$  no se asocian a la dMed medida a través de los índices de Trichopoulou y del estudio PREDIMED (**Tablas S.H1.1-S.H1.6 del Anexo VII. Tablas suplementarias de los resultados de la Hipótesis 1**).

**Tabla R. 37.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y niveles de la proteína *tau* en LCR

Variablen en el Modelo A	Variablen confusoras de <i>tau</i>	Variablen confusoras de la AdMed-T
AdMed-T <sup>a</sup> <i>Tau</i> Edad Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Edad Glucosa Hipertensión TA sistólica	IPS Educación Consumo de suplementos Tipo de fumador Hipertensión

<sup>a</sup> La variable AdMed-T está ajustada por energía (kcal/día).

Abreviaturas: *tau*, proteína *tau*; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; TA, tensión arterial; IPS, Índice de Posición Social.

**Tabla R. 38.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y niveles de la proteína *tau* en LCR: Modelos A y B

	Modelos A y B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	188,54	157,45	219,64	0,000
AdMed-T: Alta	6,93	-22,01	35,88	0,639
AdMed-T: Moderada	35,37	9,29	61,45	<b>0,008</b>
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	4,61	3,13	6,10	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-7,66	-29,35	14,04	0,489
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	25,32	0,21	50,44	<b>0,048</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	16,63	-11,20	44,45	0,242
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: *Tau* en LCR (pg/ml); Modelo A y B, AIC: 2391,58, BIC:2418,20.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos (*p*<0,05); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; *tau*, proteína *tau*; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 39.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y niveles de la proteína *tau* en LCR: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	181,39	142,50	220,28	0,000
AdMed-T: Alta	7,05	-23,04	37,15	0,646
AdMed-T: Moderada	32,60	5,76	59,43	<b>0,017</b>
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	4,30	2,72	5,88	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-2,85	-26,22	20,52	0,811
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	27,93	2,35	53,51	<b>0,032</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	16,96	-11,33	45,26	0,240
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	0,57	-2,49	3,62	0,717
Consumo de suplementos: Sí	-1,89	-26,77	23,00	0,882
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-10,78	-41,95	20,38	0,498
Tabaco: Ex fumador	3,86	-20,14	27,86	0,753
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Hipertensión: Sí	16,48	-8,30	41,25	0,192
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: *Tau* en LCR (pg/ml). Modelo C, AIC: 2398,89, BIC: 2442,15.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; *tau*, proteína *tau*; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 40.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y niveles de la proteína *tau* fosforilada en LCR

Variabes en el Modelo A	Variabes confusoras de <i>p-tau</i>	Variabes confusoras de la AdMed-T
AdMed-T <sup>a</sup> <i>p-Tau</i> Edad Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Edad Diabetes	IPS Educación Consumo de suplementos Tipo de fumador Hipertensión

<sup>a</sup> La variable AdMed-T está ajustada por energía (kcal/día).

Abreviaturas: *p-tau*, proteína *tau* fosforilada; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social.

**Tabla R. 41.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y niveles de la proteína *tau* fosforilada en LCR: Modelos A y B

	Modelos A y B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	37,73	32,69	42,77	0,000
AdMed-T: Alta	0,77	-3,93	5,46	0,749
AdMed-T: Moderada	5,17	0,94	9,40	<b>0,017</b>
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	0,67	0,42	0,91	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-1,10	-4,62	2,41	0,538
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	4,72	0,65	8,79	<b>0,023</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	2,69	-1,82	7,20	0,243
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: *p-Tau* en LCR (pg/ml); Modelo A y B, AIC: 1641,98, BIC:1668,60.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; *p-tau*, proteína *tau* fosforilada; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 42.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y niveles de la proteína *tau* fosforilada en LCR: Modelo C

	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	37,53	31,22	43,84	0,000
AdMed-T: Alta	0,54	-4,39	5,47	0,831
AdMed-T: Moderada	4,74	0,36	9,12	<b>0,034</b>
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	0,65	0,39	0,90	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-0,82	-4,62	2,98	0,673
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	5,09	0,91	9,27	<b>0,017</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	2,60	-1,99	7,19	0,267
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IPS	-0,01	-0,14	0,11	0,821
Consumo de suplementos: Sí	-0,39	-4,48	3,70	0,852
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-1,31	-6,37	3,74	0,611
Tabaco: Ex fumador	0,73	-3,18	4,64	0,714
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Hipertensión: Sí	0,91	-3,12	4,93	0,659
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: *p-Tau* en LCR (pg/ml). Modelo C, AIC: 1651,10, BIC: 1694,36.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; *p-tau*, proteína *tau* fosforilada; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 43.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y niveles del péptido  $\beta$ -amiloide en LCR

Variablen en el Modelo A	Variablen confusoras de $\beta$ A	Variablen confusoras de la AdMed-BC
AdMed-BC $\beta$ A Edad Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	ApoE4 TA sistólica TA diastólica	Género Educación Actividad física Consumo de suplementos Tipo de fumador Obesidad Circunferencia cintura Hipertensión TA sistólica TA diastólica HDL Triglicéridos HADS-Ansiedad HADS-Depresión

Abreviaturas:  $\beta$ A, péptido  $\beta$ -amiloide; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla R. 44.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y niveles del péptido  $\beta$ -amiloide en LCR: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado	IC 95% para B		$p^a$	Coefficiente no estandarizado	IC 95% para B		$p^a$
	B	Límite inferior	Límite superior		B	Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	805,79	716,38	895,21	0,000	818,85	732,11	905,59	0,000
AdMed-BC: Alta	76,42	-5,04	157,88	0,066	68,03	-10,87	146,93	0,091
AdMed-BC: Moderada	44,66	-30,87	120,18	0,246	47,02	-26,03	120,07	0,207
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-2,50	-6,56	1,57	0,228	-1,15	-5,14	2,85	0,574
Género: Mujer	-3,37	-63,65	56,90	0,913	-30,05	-89,98	29,89	0,326
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-88,09	-157,63	-18,54	<b>0,013</b>	-85,50	-152,77	-18,23	<b>0,013</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	10,24	-66,67	87,14	0,794	5,38	-69,03	79,80	0,887
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
TA diastólica	-	-	-	-	-7,68	-11,69	-3,67	<b>0,000</b>

Variable dependiente:  $\beta$ A en LCR (pg/ml); Modelo A, AIC: 2768,00, BIC:2794,50; Modelo B, AIC: 2756,40, BIC: 2786,22.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; TA, tensión arterial;  $\beta$ A, péptido  $\beta$ -amiloide; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 45.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y niveles del péptido  $\beta$ -amiloide en LCR: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$P^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	751,56	625,49	877,63	0,000
AdMed-BC: Alta	75,44	-9,13	160,00	0,080
AdMed-BC: Moderada	54,80	-20,91	130,51	0,156
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-1,32	-5,46	2,83	0,533
Género: Mujer	-7,09	-77,11	62,93	0,843
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-85,37	-154,02	-16,71	<b>0,015</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	3,70	-71,24	78,63	0,923
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
TA diastólica	-8,02	-12,22	-3,82	<b>0,000</b>
Educación	2,46	-5,76	10,68	0,557
AF: Alta	71,75	-28,03	171,52	0,159
AF: Moderada	57,22	-35,81	150,25	0,228
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Consumo de suplementos: Sí	-22,51	-89,75	44,74	0,512
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-5,55	-90,24	79,14	0,898
Tabaco: Ex fumador	10,29	-54,33	74,92	0,755
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	2,83	-0,21	5,87	0,068
HDL	0,24	-1,78	2,26	0,816
Triglicéridos	0,06	-0,57	0,69	0,846
HADS-Ansiedad	2,18	-9,48	13,84	0,714
HADS-Depresión	0,51	-13,86	14,88	0,945

Variable dependiente:  $\beta$ A en LCR (pg/ml). Modelo C, AIC: 2772,18, BIC: 2838,44.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; TA, tensión arterial; AF, actividad física; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión;  $\beta$ A, péptido  $\beta$ -amiloide; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

### 7.2.2. Ratios $\tau/\beta$ A y $p\text{-}\tau/\beta$ A

La adherencia a dMed no se asocia a los ratios  $\tau/\beta$ A y  $p\text{-}\tau/\beta$ A (**Tablas S.H1.19-S.H1.24 del Anexo VII. Tablas suplementarias de los resultados de la Hipótesis 1**).

## 8. Hipótesis 2: Adherencia a dieta mediterránea y estado cognitivo

### 8.1. Análisis univariantes de adherencia a dieta mediterránea y estado cognitivo

#### 8.1.1. Estado mental global

En los análisis univariantes, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grados de adherencia a dMed medidos con los tres índices y el estado mental global (**Tabla R.46**).

**Tabla R. 46.** Comparación del estado mental global según la adherencia a dieta mediterránea

AdMed-T	Baja (0-3), n=98	Mod (4-5), n=161	Alta (6-9), n=101	p
MMSE, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	29,00 (28,00; 30,00)	29,00 (28,00; 30,00)	29,00 (28,00; 30,00)	0,937
AdMed-PRED	Baja (0-5), n=72	Mod (6-8), n=214	Alta (9-13), n=74	p
MMSE, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	29,00 (28,00; 30,00)	29,00 (28,00; 30,00)	29,00 (28,00; 30,00)	0,104
AdMed-BC	Baja (0-5), n=95	Mod (6-7), n=155	Alta (8-9), n=110	p
MMSE, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	29,00 (28,00; 30,00)	29,00 (28,00; 30,00)	29,00 (28,00; 30,00)	0,350

Abreviaturas: AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; MMSE, Mini-Examen del Estado Mental; Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/percentil 75; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”.

#### 8.1.2. Índices de funciones cognitivas

La potencia en los análisis de comparación de medias de los índices de funciones cognitivas, entre las categorías de adherencia a dMed en los diferentes índices, es de entre el 80% y el 100% para el tamaño muestral disponible.

La adherencia a dMed no se asocia a los rendimientos en los índices de funciones cognitivas (**Tablas R.47-R.49**), excepto una asociación no significativa ( $p=0,086$ ) entre la adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el IFE (**Tabla R.49**).

**Tabla R. 47.** Comparación de los índices de funciones cognitivas según la adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou

Índices de funciones cognitivas (Z)	AdMed-T (0-3)	AdMed-T (4-5)	AdMed-T (6-9)	p
IMG, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>a</sup>	0,33 (-0,25; 0,70)	0,36 (-0,05; 0,75)	0,25 (-0,18; 0,65)	0,502
IMCP, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>b</sup>	0,06 (-0,32; 0,65)	0,26 (-0,40; 0,64)	0,05 (-0,41; 0,56)	0,633
IMLP, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>	0,52 (-0,12; 1,10)	0,64 (-0,03; 1,09)	0,43 (-0,12; 0,90)	0,227
IFE, media (DE) <sup>d</sup>	-0,00 (0,52)	0,05 (0,49)	0,04 (0,48)	0,692
IVP, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>e</sup>	0,33 (0,06; 0,83)	0,41 (0,00; 0,83)	0,42 (0,08; 0,67)	0,966

<sup>a</sup> n=356, AdMed-T: baja (n=96), moderada (n=159), alta (n=101); <sup>b</sup> n=359, AdMed-T: baja (n=98), moderada (n=161), alta (n=100); <sup>c</sup> n=359, AdMed-T: baja (n=97), moderada (n=161), alta (n=101); <sup>d</sup> n=358, AdMed-T: baja (n=98), moderada (n=159), alta (n=101); <sup>e</sup> n=358, AdMed-T: baja (n=98), moderada (n=160), alta (n=100).

Abreviaturas: Z, puntuación Z; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; IMG, índice de memoria global; Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/percentil 75; IMCP, índice de memoria a corto plazo; IMLP, índice de memoria a largo plazo; IFE, índice de función ejecutiva; DE, desviación estándar; IVP, índice de velocidad de procesamiento.

**Tabla R. 48.** Comparación de los índices de funciones cognitivas según la adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED

Índices de funciones cognitivas (Z)	AdMed-PRED (0-5)	AdMed-PRED (6-8)	AdMed-PRED (9-13)	P
IMG, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>a</sup>	0,29 (-0,14; 0,88)	0,33 (-0,18; 0,70)	0,30 (-0,07; 0,67)	0,918
IMCP, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>b</sup>	0,05 (-0,32; 0,69)	0,16 (-0,39; 0,60)	0,15 (-0,39; 0,64)	0,878
IMLP, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>	0,53 (-0,15; 1,13)	0,62 (-0,06; 1,03)	0,41 (-0,13; 0,91)	0,391
IFE, media (DE) <sup>d</sup>	0,02 (0,55)	0,02 (0,50)	0,08 (0,41)	0,594
IVP, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>e</sup>	0,37 (0,00; 0,81)	0,41 (0,05; 0,75)	0,54 (0,08;0,91)	0,128

<sup>a</sup> n=356, AdMed: baja (n=70), moderada (n=213), alta (n=73); <sup>b</sup> n=359, AdMed: baja (n=72), moderada (n=214), alta (n=73); <sup>c</sup> n=359, AdMed: baja (n=71), moderada (n=214), alta (n=74); <sup>d</sup> n=358, AdMed: baja (n=72), moderada (n=212), alta (n=74); <sup>e</sup> n=358, AdMed: baja (n=72), moderada (n=213), alta (n=73).

Abreviaturas: Z, puntuación Z; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; IMG, índice de memoria global; Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/percentil 75; IMCP, índice de memoria a corto plazo; IMLP, índice de memoria a largo plazo; IFE, índice de función ejecutiva; DE, desviación estándar; IVP, índice de velocidad de procesamiento.

**Tabla R. 49.** Comparación de los índices de funciones cognitivas según la adherencia del “Cuestionario Breve de dMed”

Índices de funciones cognitivas (Z)	AdMed-BC (0-5)	AdMed-BC (6-7)	AdMed-BC (8-9)	P
IMG, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>a</sup>	0,28 (-0,22; 0,69)	0,28 (-0,18; 0,68)	0,43 (-0,05; 0,73)	0,335
IMCP, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>b</sup>	0,02 (-0,47; 0,65)	0,05 (-0,40; 0,60)	0,26 (-0,22; 0,64)	0,344
IMLP, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>	0,54 (-0,20; 1,12)	0,50 (-0,10; 0,96)	0,58 (-0,01; 1,04)	0,656
IFE, media (DE) <sup>d</sup>	-0,03 (0,54)	0,02 (0,51)	0,11 (0,43)	0,086
IVP, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>d</sup>	0,33 (0,00; 0,75)	0,42 (0,07; 0,83)	0,50 (0,08; 0,83)	0,549

<sup>a</sup> n=356, AdMed: baja (n=92), moderada (n=155), alta (n=109); <sup>b</sup> n=359, AdMed: baja (n=95), moderada (n=155), alta (n=109); <sup>c</sup> n=359, AdMed: baja (n=94), moderada (n=155), alta (n=110); <sup>d</sup> n=358, AdMed: baja (n=95), moderada (n=154), alta (n=109).

Abreviaturas: Z, puntuación Z; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; IMG, índice de memoria global; Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/percentil 75; IMCP, índice de memoria a corto plazo; IMLP, índice de memoria a largo plazo; IFE, índice de función ejecutiva; DE, desviación estándar; IVP, índice de velocidad de procesamiento.

### 8.1.3. Test cognitivos individuales

En los análisis univariantes de los diferentes índices de adherencia a dMed y los test cognitivos individuales, sólo se observan diferencias que rozan la significación estadística para la FCR-30min en los índices del estudio PREDIMED y la adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” (**Tabla R.51-R.52**) y para la FCR-3min y la adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” (**Tabla R.52**).

Los demás test cognitivos no muestran relación con la dMed en los análisis univariantes (**Tablas R50-R.52**).

**Tabla R. 50.** Comparación de los test cognitivos individuales según la adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou

Test cognitivos individuales (puntuación total)	AdMed-T (0-3) n=98	AdMed-T (4-5) n=161	AdMed-T (6-9) n=101	p
TAM, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>a</sup>	46,00 (44,00; 48,00)	47,00 (44,00; 48,00)	47,00 (44,00; 49,00)	0,300
FCSRT-aprendizaje inmediato, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	45,00 (42,00; 47,00)	46,00 (42,50; 47,00)	45,00 (42,00; 47,00)	0,338
TAVEC aprendizaje inmediato, media (DE)	52,62 (9,98)	51,78 (9,37)	51,14 (8,41)	0,529
TAVEC recuerdo demorado, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	12,00 (10,00; 14,00)	12,00 (10,00; 14,00)	12,00 (10,00; 13,50)	0,558
FCR-30min, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>b</sup>	17,50 (15,00; 23,00)	18,00 (13,25; 22,00)	18,00 (12,25; 21,25)	0,387
TAVEC recuerdo corto plazo, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	12,00 (10,00; 14,00)	12,00 (10,00; 14,00)	12,00 (10,00; 14,00)	0,806
FCR-3 min, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>	18,00 (15,50; 22,00)	18,00 (14,00; 22,75)	17,75 (13,13; 21,50)	0,467
FCSRT-recuerdo demorado, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	16,00 (15,00; 16,00)	16,00 (15,00; 16,00)	16,00 (15,00; 16,00)	0,269
Letras y números WAIS-III, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>d</sup>	10,00 (9,00; 12,00)	11,00 (9,00; 12,00)	10,00 (9,00; 12,00)	0,204
Fluencia verbal fonética, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	17,00 (14,75; 21,00)	18,00 (15,50; 22,00)	18,00 (14,50; 20,00)	0,115
Mapa del zoo de BADS, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	10,00 (8,00; 14,25)	10,00 (8,00; 14,00)	10,00 (8,00; 15,00)	0,963
Stroop-índice interferencia, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>d</sup>	-1,11 (-6,49; 3,38)	-1,66 (-6,40; 4,16)	-0,51 (-6,27; 4,10)	0,979
TMT-B, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	63,00 (50,00; 86,00)	64,00 (53,00; 82,00)	66,00 (56,50; 83,50)	0,456
Clave de números WAIS-III, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>	73,00 (62,00; 81,00)	72,00 (57,00; 81,50)	71,00 (52,50; 81,00)	0,500
Stroop-total palabras, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>d</sup>	108,50 (99,75; 120,0)	107,00 (96,00; 120,0)	106,00 (95,00; 114,0)	0,191
Stroop-total colores, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>d</sup>	72,50 (63,75; 80,25)	70,00 (63,25; 80,00)	72,00 (61,00; 78,50)	0,597
TMT-A, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	32,50 (25,00; 40,00)	32,00 (24,00; 40,00)	32,00 (26,00; 39,50)	0,864

<sup>a</sup> n=357, AdMed-T: baja (n=97), moderada (n=159), alta (n=101); <sup>b</sup> n=359, AdMed-T: baja (n=97), moderada (n=161), alta (n=101); <sup>c</sup> n=359, AdMed-T: baja (n=98), moderada (n=161), alta (n=100); <sup>d</sup> n=359, AdMed-T: baja (n=98), moderada (n=160), alta (n=101).

Abreviaturas: AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; TAM, Test de Alteración de la Memoria; Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/percentil 75; FCSRT, test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; DE, desviación estándar; FCR, Figura Compleja de Rey; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; BADS, batería de evaluación conductual del síndrome disejecutivo; TMT, test de rastreo *Trail Making*.

**Tabla R. 51.** Comparación de los test cognitivos individuales según la adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED

Test cognitivos individuales (puntuación total)	AdMed-PRED (0-5) n=72	AdMed-PRED (6-8) n=214	AdMed-PRED (9-13) n=74	p
TAM, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>a</sup>	47,00 (44,00; 49,00)	46,00 (44,00; 48,00)	47,00 (44,00; 48,00)	0,702
FCSRT-aprendizaje inmediato, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	45,00 (43,00; 47,00)	45,00 (42,00; 47,00)	45,00 (43,00; 47,00)	0,675
TAVEC aprendizaje inmediato, media (DE)	53,39 (11,11)	51,59 (8,88)	51,01 (8,37)	0,338
TAVEC recuerdo demorado, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	12,00 (10,00; 14,00)	12,00 (10,00; 14,00)	12,00 (10,75; 13,00)	0,976
FCR-30min, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>b</sup>	18,50 (13,00; 22,50)	18,00 (14,38; 22,13)	15,75 (11,50; 21,00)	0,078
TAVEC recuerdo corto plazo, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	12,00 (9,25; 14,00)	12,00 (10,00; 14,00)	12,00 (10,00; 13,25)	0,981
FCR-3 min, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>	18,00 (14,63; 23,38)	18,00 (15,00; 22,50)	17,50 (12,50; 21,50)	0,209
FCSRT-recuerdo demorado, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	16,00 (15,00; 16,00)	16,00 (15,00; 16,00)	16,00 (15,00; 16,00)	0,777
Letras y números WAIS-III, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>d</sup>	11,00 (9,00; 12,00)	10,00 (9,00; 12,00)	10,00 (9,00; 12,00)	0,941
Fluencia verbal fonética, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	18,50 (13,25; 22,00)	18,00 (15,00; 21,00)	18,00 (15,00; 20,00)	0,529
Mapa del zoo de BADS, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	10,00 (8,25; 14,00)	10,00 (8,00; 14,00)	10,00 (8,00; 15,00)	0,988
Stroop-índice interferencia, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>d</sup>	-0,92 (-5,58; 3,94)	-1,79 (-6,68; 4,05)	-0,03 (-6,59; 4,24)	0,917
TMT-B, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	63,00 (49,50; 87,75)	65,00 (53,00; 85,00)	64,00 (53,50; 80,00)	0,609
Clave de números WAIS-III, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>	71,50 (55,00; 81,75)	72,00 (57,00; 81,00)	73,00 (56,50; 83,00)	0,846
Stroop-total palabras, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>d</sup>	109,00 (99,50; 118,0)	106,00 (96,00; 117,0)	110,00 (96,00; 119,0)	0,399
Stroop-total colores, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>d</sup>	72,00 (63,00; 80,00)	71,00 (61,00; 80,00)	72,00 (65,75; 80,00)	0,884
TMT-A, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	33,00 (25,00; 40,00)	32,00 (25,00; 40,00)	28,50 (25,00; 38,00)	0,468

<sup>a</sup> n=357, AdMed: baja (n=71), moderada (n=213), alta (n=73); <sup>b</sup> n=359, AdMed: baja (n=71), moderada (n=214), alta (n=74); <sup>c</sup> n=359, AdMed: baja (n=72), moderada (n=214), alta (n=73); <sup>d</sup> n=359, AdMed: baja (n=72), moderada (n=213), alta (n=74).

Abreviaturas: AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; TAM, Test de Alteración de la Memoria; Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/percentil 75; FCSRT, test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; DE, desviación estándar; FCR, Figura Compleja de Rey; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; BADS, batería de evaluación conductual del síndrome disejecutivo; TMT, test de rastreo *Trail Making*.

**Tabla R. 52.** Comparación de los test cognitivos individuales según la adherencia del “Cuestionario Breve de dMed”

Test cognitivos individuales (puntuación total)	AdMed-BC (0-5) n=95	AdMed-BC (6-7) n=155	AdMed-BC (8-9) n=110	<i>p</i>
TAM, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>a</sup>	47,00 (44,00; 48,00)	46,00 (44,00; 48,00)	47,00 (44,00; 48,50)	0,565
FCSRT-aprendizaje inmediato, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	45,00 (42,00; 47,00)	45,00 (42,00; 47,00)	45,00 (43,75; 47,00)	0,199
TAVEC aprendizaje inmediato, media (DE)	51,22 (10,17)	51,69 (9,65)	52,55 (7,87)	0,338
TAVEC recuerdo demorado, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	12,00 (10,00; 14,00)	12,00 (10,00; 14,00)	12,00 (10,00; 14,00)	0,564
FCR-30min, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>b</sup>	19,50 (14,50; 24,13)	17,00 (13,50; 21,50)	18,00 (13,00; 22,00)	0,058
TAVEC recuerdo corto plazo, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	12,00 (10,00; 14,00)	12,00 (10,00; 13,00)	12,00 (10,00; 14,00)	0,486
FCR-3 min, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>	20,00 (15,00; 24,00)	17,50 (14,00; 21,50)	18,00 (14,25; 21,75)	0,084
FCSRT-recuerdo demorado, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	16,00 (15,00; 16,00)	16,00 (15,00; 16,00)	16,00 (15,00; 16,00)	0,751
Letras y números WAIS-III, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>	11,00 (9,00; 12,00)	10,00 (9,00; 12,00)	11,00 (9,00; 12,00)	0,533
Fluencia verbal fonética, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	17,00 (14,00; 21,00)	18,00 (15,00; 21,00)	18,00 (15,00; 21,00)	0,353
Mapa del zoo de BADS, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	9,00 (8,00; 12,00)	10,00 (8,00; 14,00)	10,50 (8,75; 15,25)	0,106
Stroop-índice interferencia, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>d</sup>	-1,31 (-5,94; 4,55)	-1,90 (-7,23; 3,28)	-0,06 (-4,90; 4,96)	0,234
TMT-B, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	63,00 (51,00; 82,00)	64,00 (51,00; 88,00)	66,00 (54,75; 79,50)	0,667
Clave de números WAIS-III, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>	73,00 (62,00; 81,00)	71,00 (54,00; 80,00)	73,00 (57,50; 82,50)	0,196
Stroop-total palabras, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>d</sup>	107,00 (100,0; 117,0)	107,00 (95,00; 119,0)	108,00 (95,75; 117,0)	0,818
Stroop-total colores, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>d</sup>	72,00 (63,00; 80,00)	70,00 (62,00; 80,00)	72,00 (64,00; 80,00)	0,721
TMT-A, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	33,00 (24,00; 40,00)	32,00 (25,00; 40,00)	33,00 (26,00; 39,25)	0,949

<sup>a</sup> n=357, AdMed: baja (n=93), moderada (n=155), alta (n=109); <sup>b</sup> n=359, AdMed: baja (n=94), moderada (n=155), alta (n=110); <sup>c</sup> n=359, AdMed: baja (n=95), moderada (n=155), alta (n=109); <sup>d</sup> n=359, AdMed: baja (n=95), moderada (n=154), alta (n=110).

Abreviaturas: AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; TAM, Test de Alteración de la Memoria; Q1, cuartil 1/percentil 25; Q3, cuartil 3/percentil 75; FCSRT, test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; DE, desviación estándar; FCR, Figura Compleja de Rey; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; BADS, batería de evaluación conductual del síndrome disejecutivo; TMT, test de rastreo *Trail Making*.

## 8.2. Análisis multivariantes de adherencia a dieta mediterránea y estado cognitivo

### 8.2.1. Estado mental global

La adherencia a dMed no se asocia al estado mental global en los análisis multivariantes (**Tablas S.H2.1-S.H1.9 del Anexo VIII. Tablas suplementarias de los resultados de la Hipótesis 2**).

### 8.2.2. Índices de funciones cognitivas

En los análisis multivariantes, se mantiene la relación entre la adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el IFE; en el modelo A (ajustado por edad, género, genotipo ApoE4 y antecedente familiar de demencia) y en el modelo B (ajustado por las variables del modelo A y la inteligencia premórbida); se observa, que los sujetos altamente adheridos a la dMed obtienen mejores puntuaciones en el IFE en comparación con los sujetos que tienen una baja adherencia a la dMed. Las diferencias en el modelo B no llegan a ser estadísticamente significativas (**Tabla R.57**). Este índice de adherencia no muestra asociación con ningún otro índice de funciones cognitivas (**Tablas S.H2.37-S.H2.48 del Anexo VIII. Tablas suplementarias de los resultados de la Hipótesis 2**).

El mayor grado de adherencia en el índice del estudio PREDIMED se asocia a mejor rendimiento en el IVP en los modelos A y B ajustados por edad, género, genotipo ApoE4, antecedente familiar de demencia e inteligencia premórbida. Las diferencias se observan entre los grupos de alta y baja adherencia, pero no son estadísticamente significativas (**Tabla R.54**). No se observa ninguna otra relación entre el índice de dMed del estudio PREDIMED y los índices de funciones cognitivas (**Tablas S.H2.25-S.H2.36 del Anexo VIII. Tablas suplementarias de los resultados de la Hipótesis 2**).

Los índices de funciones cognitivas no muestran asociación con la adherencia a dMed medida a través del índice de Trichopoulou (**Tablas S.H2.10-S.H2.24 del Anexo VIII. Tablas suplementarias de los resultados de la Hipótesis 2**).

**Tabla R. 53.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el índice de velocidad de procesamiento

VARIABLES EN EL MODELO A	VARIABLES CONFUSORAS DEL IVP	VARIABLES CONFUSORAS DE LA ADMED-PRED
AdMed-PRED IVA Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Vocabulario WAIS III HADS-Ansiedad	Género Consumo de suplementos Tipo de fumador Obesidad Circunferencia cintura TA diastólica HDL HADS-Ansiedad HADS-Depresión

<sup>a</sup> La variable IVP está ajustada por edad (años).

Abreviaturas: IVP, índice de velocidad de procesamiento; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad.

**Tabla R. 54.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el índice de velocidad de procesamiento: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i>	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,37	0,18	0,56	0,000	0,36	0,18	0,55	0,000
AdMed-PRED: Alta	0,17	-0,01	0,36	0,068	0,16	-0,03	0,34	0,094
AdMed-PRED: Moderada	0,05	-0,10	0,20	0,517	0,04	-0,11	0,20	0,573
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	-0,01	-0,14	0,11	0,816	0,00	-0,12	0,12	0,989
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,05	-0,09	0,18	0,480	0,05	-0,09	0,18	0,484
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,03	-0,18	0,12	0,681	-0,03	-0,18	0,12	0,715
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	0,11	0,03	0,19	<b>0,005</b>

Variable dependiente: IVP. Modelo A, AIC: 599,71, BIC: 626,68; Modelo B, AIC: 594,01, BIC: 624,83.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IVP, índice de velocidad de procesamiento; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 55.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el índice de velocidad de procesamiento: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,44	0,22	0,65	0,000
AdMed-PRED: Alta	0,14	-0,05	0,34	0,146
AdMed-PRED: Moderada	0,04	-0,12	0,19	0,624
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	-0,00	-0,14	0,14	0,975
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,05	-0,08	0,19	0,446
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,04	-0,18	0,11	0,649
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,12	0,04	0,20	<b>0,004</b>
Consumo de suplementos: Sí	-0,11	-0,25	0,02	0,107
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-0,15	-0,31	0,02	0,079
Tabaco: Ex fumador	-0,03	-0,17	0,10	0,630
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	0,09	-0,10	0,27	0,346
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
TA diastólica	0,00	-0,01	0,01	0,958
HDL	0,00	0,00	0,01	0,263
HADS-Ansiedad	-0,01	-0,04	0,01	0,321
HADS-Depresión	-0,00	-0,03	0,03	0,864

Variable dependiente: IVP. Modelo C, AIC: 600,88, BIC: 662,51.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IVP, índice de velocidad de procesamiento; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 56.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el índice de función ejecutiva

Variabes en el Modelo A	Variabes confusoras del IFE	Variabes confusoras de la AdMed-BC
AdMed-BC	IPS	Género
IFE <sup>a</sup>	Educación	Educación
Género	Vocabulario WAIS III	Actividad física
ApoE4	HADS-Ansiedad	Consumo de suplementos
Antecedente familiar demencia	HADS-Depresión	Tipo de fumador
		Obesidad
		Circunferencia cintura
		Hipertensión
		TA sistólica
		TA diastólica
		HDL
		Triglicéridos
		HADS-Ansiedad
		HADS-Depresión

<sup>a</sup> La variable IFE está ajustada por edad (años).

Abreviaturas: IFE, índice de función ejecutiva; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad.

**Tabla R. 57.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el índice de función ejecutiva: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	-0,06	-0,21	0,09	<b>0,408</b>	-0,07	-0,21	0,07	0,350
AdMed-BC: Alta	0,18	0,04	0,32	<b>0,013</b>	0,13	-0,01	0,27	0,063
AdMed-BC: Moderada	0,09	-0,04	0,22	0,156	0,08	-0,04	0,21	0,199
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	-0,08	-0,19	0,03	0,137	-0,05	-0,15	0,05	0,324
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,05	-0,07	0,17	0,415	0,05	-0,07	0,16	0,408
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,04	-0,09	0,17	0,582	0,04	-0,08	0,17	0,514
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	0,19	0,12	0,25	<b>0,000</b>

Variable dependiente: IFE. Modelo A, AIC: 501,36, BIC: 528,13; Modelo B, AIC: 476,49, BIC: 507,11.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IFE, índice de función ejecutiva; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 58.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el índice de función ejecutiva: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	-0,06	-0,28	0,15	0,568
AdMed-BC: Alta	0,06	-0,08	0,20	0,426
AdMed-BC: Moderada	0,03	-0,10	0,16	0,661
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	-0,07	-0,19	0,05	0,254
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,05	-0,06	0,17	0,346
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,04	-0,08	0,17	0,511
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,18	0,10	0,26	<b>0,000</b>
Educación	-0,00	-0,02	0,01	0,694
AF: Alta	0,05	-0,12	0,22	0,564
AF: Moderada	-0,02	-0,18	0,13	0,782
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Consumo de suplementos: Sí	-0,01	-0,13	0,10	0,806
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,01	-0,13	0,15	0,914
Tabaco: Ex fumador	0,10	-0,01	0,22	0,074
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,00	-0,01	0,00	0,120
TA sistólica	0,00	0,00	0,00	0,354
HDL	0,00	0,00	0,00	0,932
Triglicéridos	0,00	0,00	0,00	0,526
HADS-Ansiedad	-0,01	-0,03	0,01	0,435
HADS-Depresión	-0,01	-0,04	0,01	0,307

Variable dependiente: IFE. Modelo C, AIC: 486,35, BIC: 562,12.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AF, actividad física; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IFE, índice de función ejecutiva; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

### 8.2.3. Test cognitivos individuales

Primero, se ha analizado la relación de los test cognitivos individuales incluidos en el IVP con la adherencia a dMed del estudio PREDIMED y de los test cognitivos individuales incluidos en el IFE con la adherencia del “Cuestionario Breve de dMed”, ya que en ambos casos se han encontrado relaciones en los análisis multivariantes.

Después, se han analizado los test cognitivos individuales que muestran asociación con la dMed en los análisis univariantes, y por último se han estudiado los demás test cognitivos individuales.

#### 8.2.3.1. Adherencia a dMed del estudio PREDIMED y los test cognitivos del IVP

Respecto a la adherencia a la dMed del estudio PREDIMED y los test cognitivos incluidos en el IVP, en el test Clave de números de la WAIS III, los sujetos con alta adherencia a dMed rinden mejor que los poco adheridos a la dMed, obteniendo diferencias estadísticamente significativas en el modelo A (ajustado por edad, género, genotipo ApoE4 y antecedente familiar de demencia) ( $p=0,044$ ) (**Tablas R.59-R.61**).

En el TMT-A, hay diferencias estadísticamente significativas entre la alta y la baja adherencia a dMed; cuanto mayor es el grado de adherencia a dMed, menor el tiempo que tardan en realizar la prueba, es decir, los más adheridos a la dMed rinden mejor en el TMT-A. Estas diferencias mantienen la significación estadística en los tres modelos de regresión lineal (modelos A-C) (**Tablas R.69-R.70**).

No hay asociación entre este índice de adherencia a dMed y las puntuaciones en el test de Stroop (**Tablas R.62-R.67**).

**Tabla R. 59.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y Clave de números de la WAIS III

Variabes en el Modelo A	Variabes confusoras de Clave de números WAIS III	Variabes confusoras de la AdMed-PRED
AdMed-PRED Clave de números WAIS III Edad Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Edad IPS Educación Vocabulario WAIS III	Género Consumo de suplementos Tipo de fumador Obesidad Circunferencia cintura TA diastólica HDL HADS-Ansiedad HADS-Depresión

Abreviaturas: WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla R. 60.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y Clave de números de la WAIS III: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	66,92	61,87	71,97	<b>0,000</b>	66,18	61,67	70,70	0,000
AdMed-PRED: Alta	5,23	0,15	10,30	<b>0,044</b>	4,37	-0,17	8,91	0,059
AdMed-PRED: Moderada	2,72	-1,43	6,87	0,199	2,24	-1,47	5,95	0,237
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-1,21	-1,44	-0,97	<b>0,000</b>	-1,18	-1,40	-0,96	<b>0,000</b>
Género: Mujer	0,18	-3,10	3,46	0,915	1,27	-1,67	4,22	0,396
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	1,12	-2,53	4,77	0,547	0,93	-2,33	4,19	0,575
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-1,63	-5,68	2,43	0,432	-0,95	-4,58	2,67	0,606
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	-	-	-	-	1,30	0,84	1,77	<b>0,000</b>
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	4,44	2,18	6,70	<b>0,000</b>

Variable dependiente: Clave de números WAIS III. Modelo A, AIC: 2904,48, BIC: 2935,32; Modelo B, AIC: 2829,76, BIC: 2868,17.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 61.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y Clave de números de la WAIS III: Modelo C

	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	68,44	63,27	73,62	0,000
AdMed-PRED: Alta	2,80	-1,95	7,55	0,248
AdMed-PRED: Moderada	1,34	-2,40	5,07	0,484
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-1,19	-1,42	-0,97	<b>0,000</b>
Género: Mujer	0,68	-2,79	4,16	0,700
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	1,18	-2,10	4,46	0,482
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,98	-4,62	2,65	0,596
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	1,27	0,80	1,73	<b>0,000</b>
Vocabulario-WAIS III	4,34	2,07	6,61	<b>0,000</b>
Consumo de suplementos: Sí	-0,24	-3,51	3,02	0,883
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-4,36	-8,41	-0,32	<b>0,034</b>
Tabaco: Ex fumador	-0,38	-3,67	2,92	0,823
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,03	-0,19	0,12	0,659
TA diastólica	-0,14	-0,34	0,05	0,154
HDL	-0,01	-0,10	0,07	0,750
HADS-Ansiedad	-0,12	-0,70	0,46	0,691
HADS-Depresión	-0,12	-0,82	0,57	0,727

Variable dependiente: Clave de números WAIS III. Modelo C, AIC: 2836,34, BIC: 2905,59.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 62.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el Stroop-total palabras

Variablen en el Modelo A	Variablen confusoras del Stroop-total palabras	Variablen confusoras de la AdMed-PRED
AdMed-PRED	Edad	Género
Stroop-total palabras	IPS	Consumo de suplementos
Edad	Educación	Tipo de fumador
Género	Vocabulario WAIS III	Obesidad
ApoE4	HADS-Depresión	Circunferencia cintura
Antecedente familiar demencia		TA diastólica
		HDL
		HADS-Ansiedad
		HADS-Depresión

Abreviaturas: AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad.

**Tabla R. 63.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el Stroop-total palabras: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	108,60	103,61	113,59	0,000	108,40	103,60	113,21	0,000
AdMed-PRED: Alta	1,84	-3,15	6,84	0,470	0,47	-4,41	5,36	0,850
AdMed-PRED: Moderada	-0,61	-4,71	3,49	0,771	-1,10	-5,06	2,86	0,587
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,70	-0,94	-0,47	<b>0,000</b>	-0,77	-1,00	-0,55	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-2,90	-6,15	0,34	0,079	-2,25	-5,38	0,88	0,159
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,04	-3,56	3,65	0,982	-0,22	-3,69	3,26	0,903
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,77	-4,76	3,22	0,706	-0,44	-4,28	3,41	0,824
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	4,93	2,84	7,03	<b>0,000</b>
HADS-Depresión	-	-	-	-	-0,63	-1,22	-0,03	<b>0,039</b>

Variable dependiente: Stroop-total palabras. Modelo A, AIC: 2895,64, BIC: 2926,48; Modelo B, AIC: 2873,21, BIC: 2911,76.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 64.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el Stroop-total palabras: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	111,65	106,15	117,16	0,000
AdMed-PRED: Alta	1,43	-3,63	6,48	0,580
AdMed-PRED: Moderada	-0,97	-4,96	3,02	0,633
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,83	-1,06	-0,60	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-1,88	-5,44	1,69	0,301
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,06	-3,42	3,54	0,975
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-1,04	-4,88	2,79	0,594
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	5,49	3,38	7,59	<b>0,000</b>
HADS-Depresión	-0,52	-1,26	0,21	0,165
Consumo de suplementos: Sí	-4,72	-8,18	-1,26	<b>0,007</b>
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-4,91	-9,17	-0,65	<b>0,024</b>
Tabaco: Ex fumador	-2,68	-6,17	0,82	0,134
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	1,34	-3,38	6,06	0,577
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
TA diastólica	0,03	-0,18	0,24	0,789
HDL	0,03	-0,06	0,12	0,500
HADS-Ansiedad	-0,11	-0,72	0,50	0,723

Variable dependiente: Stroop-total palabras. Modelo C, AIC: 2874,69, BIC: 2940,08.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 65.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el Stroop-total colores

Variables en el Modelo A	Variables confusoras del Stroop-total colores	Variables confusoras de la AdMed-PRED
AdMed-PRED	Edad	Género
Stroop-total colores	Género	Consumo de suplementos
Edad	IPS	Tipo de fumador
Género	Educación	Obesidad
ApoE4	Vocabulario WAIS III	Circunferencia cintura
Antecedente familiar demencia	HADS-Depresión	TA diastólica
		HDL
		HADS-Ansiedad
		HADS-Depresión

Abreviaturas: AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad.

**Tabla R. 66.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el Stroop-total colores: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	67,72	64,11	71,33	0,000	67,49	64,00	70,98	0,000
AdMed-PRED: Alta	2,57	-1,05	6,19	0,164	2,11	-1,38	5,61	0,236
AdMed-PRED: Moderada	1,21	-1,76	4,18	0,423	0,98	-1,89	3,84	0,504
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,73	-0,90	-0,56	<b>0,000</b>	-0,75	-0,92	-0,59	<b>0,000</b>
Género: Mujer	2,31	-0,04	4,66	0,054	2,75	0,48	5,02	<b>0,018</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,10	-2,51	2,71	0,940	0,15	-2,37	2,67	0,910
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,81	-2,07	3,70	0,581	0,97	-1,82	3,75	0,497
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IPS	-	-	-	-	-0,09	-0,17	-0,01	<b>0,031</b>
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	2,58	0,81	4,35	<b>0,004</b>

Variable dependiente: Stroop-total colores. Modelo A, AIC: 2670,31, BIC: 2701,15; Modelo B, AIC: 2649,88, BIC: 2687,29.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 67.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el Stroop-total colores: Modelo C

	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	68,51	64,51	72,52	0,000
AdMed-PRED: Alta	1,45	-2,22	5,11	0,440
AdMed-PRED: Moderada	0,68	-2,22	3,57	0,647
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,74	-0,91	-0,57	<b>0,000</b>
Género: Mujer	2,10	-0,59	4,79	0,126
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,30	-2,24	2,84	0,815
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,79	-2,02	3,59	0,582
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IPS	-0,08	-0,16	0,00	0,060
Vocabulario-WAIS III	2,52	0,73	4,30	<b>0,006</b>
Consumo de suplementos: Sí	-1,31	-3,84	1,21	0,307
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-0,51	-3,63	2,62	0,750
Tabaco: Ex fumador	0,50	-2,06	3,05	0,704
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,09	-0,20	0,03	0,150
TA diastólica	0,06	-0,09	0,22	0,419
HDL	0,02	-0,05	0,09	0,600
HADS-Ansiedad	-0,12	-0,56	0,33	0,611
HADS-Depresión	-0,19	-0,73	0,35	0,486

Variable dependiente: Stroop-total colores. Modelo C, AIC: 2657,42, BIC: 2727,67.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 68.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el test de rastreo *Trail Making-A*

Variabes en el Modelo A	Variabes confusoras del TMT-A	Variabes confusoras de la AdMed-PRED
AdMed-PRED TMT-A Edad Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Edad Género IPS Educación Vocabulario WAIS III	Género Consumo de suplementos Tipo de fumador Obesidad Circunferencia cintura TA diastólica HDL HADS-Ansiedad HADS-Depresión

Abreviaturas: TMT, test de rastreo *Trail Making*; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla R. 69.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el test de rastreo *Trail Making-A*: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	32,76	28,68	36,83	0,000	32,96	28,94	36,99	0,000
AdMed-PRED: Alta	-4,48	-8,58	-0,39	<b>0,032</b>	-4,22	-8,26	-0,18	<b>0,041</b>
AdMed-PRED: Moderada	-1,93	-5,29	1,43	0,260	-1,83	-5,14	1,49	0,280
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	0,80	0,61	0,99	<b>0,000</b>	0,85	0,66	1,04	<b>0,000</b>
Género: Mujer	3,54	0,89	6,20	<b>0,009</b>	3,21	0,58	5,84	<b>0,017</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-1,55	-4,51	1,40	0,303	-1,51	-4,42	1,41	0,311
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	2,61	-0,65	5,87	0,117	2,53	-0,68	5,75	0,122
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	-2,75	-4,50	-1,01	<b>0,002</b>

Variable dependiente: TMT-A. Modelo A, AIC: 2764,54, BIC: 2795,40; Modelo B, AIC: 2757,70, BIC: 2791,42.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TMT, test de rastreo *Trail Making*; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 70.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el test de rastreo *Trail Making-A*: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	31,40	26,84	35,96	0,000
AdMed-PRED: Alta	-4,62	-8,80	-0,43	<b>0,031</b>
AdMed-PRED: Moderada	-2,10	-5,40	1,21	0,213
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	0,88	0,68	1,07	<b>0,000</b>
Género: Mujer	3,32	0,25	6,39	<b>0,034</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-1,72	-4,62	1,18	0,245
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	3,30	0,11	6,49	<b>0,043</b>
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-3,02	-4,77	-1,27	<b>0,001</b>
Consumo de suplementos: Sí	4,32	1,44	7,20	<b>0,003</b>
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	1,04	-2,52	4,60	0,567
Tabaco: Ex fumador	-0,50	-3,41	2,40	0,734
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,09	-0,23	0,04	0,164
TA diastólica	0,13	-0,05	0,30	0,155
HDL	-0,09	-0,17	-0,01	<b>0,029</b>
HADS-Ansiedad	0,22	-0,29	0,73	0,399
HADS-Depresión	-0,36	-0,97	0,25	0,250

Variable dependiente: TMT-A. Modelo C, AIC: 2756,05, BIC: 2821,63.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TMT, test de rastreo *Trail Making*; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

### 8.2.3.2. Adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y los test cognitivos del IFE

El test cognitivo del IFE que mayor asociación presenta con la adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” es el mapa del zoo de BADS. Cuanto mayor es el grado de adherencia a dMed, se obtienen mejores resultados en el test del mapa del zoo de BADS, de forma gradual. Se observan diferencias estadísticamente significativas entre la baja y la alta adherencia en los tres modelos de regresión lineal (modelos A-C) (**Tablas R.78-R.79**) y entre la adherencia baja y moderada en los modelos de ajuste B y C (**Tablas R.78-R.79**).

Se obtiene una diferencia estadísticamente significativa entre la baja y la moderada adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el rendimiento en el test de fluencia verbal fonética en el modelo de regresión B ( $p=0,017$ ). Los sujetos que se

adhieren a la dMed de forma moderada tienen mayor fluencia verbal fonética que los que presentan baja adherencia, pero la relación no es gradual respecto a la alta adherencia a dMed (**Tablas R.75-R.76**).

No hay asociación entre este índice de adherencia a dMed y los test Letras y números de la WAIS III, Stroop-índice de interferencia y TMT-B (**Tablas R.71-R.73; R.80-R.85**).

**Tabla R. 71.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y Letras y números de la WAIS III

VARIABLES EN EL MODELO A	VARIABLES CONFUSORAS DE LETRAS Y NÚMEROS WAIS III	VARIABLES CONFUSORAS DE LA ADMED-BC
AdMed-BC Letras y números WAIS III Edad Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Edad IPS Educación Vocabulario WAIS III	Género Educación Actividad física Consumo de suplementos Tipo de fumador Obesidad Circunferencia cintura Hipertensión TA sistólica TA diastólica HDL Triglicéridos HADS-Ansiedad HADS-Depresión

Abreviaturas: WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla R. 72.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y Letras y números de la WAIS III: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	10,44	9,78	11,11	0,000	10,29	9,69	10,90	0,000
AdMed-BC: Alta	0,20	-0,43	0,83	0,540	0,00	-0,58	0,59	0,987
AdMed-BC: Moderada	-0,19	-0,77	0,40	0,532	-0,11	-0,65	0,42	0,684
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,08	-0,11	-0,05	<b>0,000</b>	-0,09	-0,12	-0,06	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-0,28	-0,76	0,20	0,254	-0,13	-0,56	0,31	0,573
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,22	-0,75	0,32	0,424	-0,19	-0,67	0,30	0,446
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,18	-0,40	0,76	0,546	0,23	-0,30	0,76	0,401
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IPS	-	-	-	-	-0,03	-0,05	-0,02	<b>0,000</b>
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	0,72	0,38	1,06	<b>0,000</b>

Variable dependiente: Letras y números WAIS III. Modelo A, AIC: 1547,66, BIC: 1578,46; Modelo B, AIC: 1486,43, BIC: 1524,77.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 73.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y Letras y números de la WAIS III: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	9,70	8,74	10,66	0,000
AdMed-BC: Alta	-0,08	-0,69	0,53	0,800
AdMed-BC: Moderada	-0,20	-0,74	0,34	0,472
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,10	-0,13	-0,06	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-0,27	-0,79	0,25	0,308
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,14	-0,63	0,35	0,572
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,24	-0,29	0,77	0,370
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IPS	-0,03	-0,05	-0,02	<b>0,000</b>
Vocabulario-WAIS III	0,67	0,33	1,01	<b>0,000</b>
AF: Alta	0,61	-0,11	1,34	0,098
AF: Moderada	0,31	-0,35	0,97	0,361
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Consumo de suplementos: Sí	0,02	-0,46	0,50	0,942
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,18	-0,43	0,79	0,557
Tabaco: Ex fumador	0,27	-0,21	0,75	0,273
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,01	-0,04	0,01	0,272
Hipertensión: Sí	0,50	0,02	0,97	<b>0,040</b>
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
HDL	0,00	-0,01	0,02	0,730
Triglicéridos	-0,00	-0,01	0,00	0,178
HADS-Ansiedad	-0,03	-0,12	0,05	0,440
HADS-Depresión	0,06	-0,05	0,16	0,286

Variable dependiente: Letras y números WAIS III. Modelo C, AIC: 1495,33, BIC: 1576,02.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AF, actividad física; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 74.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y la Fluencia verbal fonética

Variabes en el Modelo A	Variabes confusoras de la Fluencia verbal fonética	Variabes confusoras de la AdMed-BC
AdMed-BC Fluencia verbal fonética Edad Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Edad IPS Educación Vocabulario WAIS III HADS-Depresión	Género Educación Actividad física Consumo de suplementos Tipo de fumador Obesidad Circunferencia cintura Hipertensión TA sistólica TA diastólica HDL Triglicéridos HADS-Ansiedad HADS-Depresión

Abreviaturas: AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad.

**Tabla R. 75.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y la Fluencia verbal fonética: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$	Coficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	16,98	15,51	18,45	0,000	16,60	15,26	17,95	0,000
AdMed-BC: Alta	0,83	-0,56	2,23	0,240	0,51	-0,77	1,79	0,438
AdMed-BC: Moderada	1,23	-0,06	2,52	0,061	1,44	0,26	2,63	<b>0,017</b>
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,14	-0,22	-0,07	<b>0,000</b>	-0,15	-0,22	-0,08	<b>0,000</b>
Género: Mujer	0,07	-0,99	1,12	0,904	0,45	-0,51	1,41	0,361
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,42	-0,75	1,60	0,479	0,36	-0,70	1,43	0,503
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,11	-1,18	1,39	0,871	0,25	-0,91	1,42	0,672
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	-	-	-	-	0,32	0,17	0,48	<b>0,000</b>
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	1,70	0,95	2,44	<b>0,000</b>

Variable dependiente: Fluencia verbal fonética. Modelo A, AIC: 2102,72, BIC: 2133,54; Modelo B, AIC: 2039,94, BIC: 2078,47.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 76.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y la Fluencia verbal fonética: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	16,49	14,40	18,57	0,000
AdMed-BC: Alta	0,42	-0,90	1,74	0,533
AdMed-BC: Moderada	1,05	-0,14	2,24	0,083
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,14	-0,22	-0,07	<b>0,000</b>
Género: Mujer	0,72	-0,42	1,85	0,215
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,35	-0,71	1,41	0,514
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,19	-0,96	1,34	0,745
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	0,29	0,13	0,44	<b>0,000</b>
Vocabulario-WAIS III	1,70	0,96	2,44	<b>0,000</b>
AF: Alta	0,15	-1,43	1,72	0,857
AF: Moderada	-0,46	-1,89	0,98	0,534
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Consumo de suplementos: Sí	-1,44	-2,49	-0,40	<b>0,007</b>
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,76	-0,56	2,08	0,261
Tabaco: Ex fumador	0,61	-0,44	1,65	0,254
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,06	-0,10	-0,01	<b>0,030</b>
Hipertensión: Sí	1,02	-0,02	2,05	0,054
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
HDL	-0,02	-0,05	0,01	0,235
Triglicéridos	-0,00	-0,01	0,00	0,471
HADS-Ansiedad	0,03	-0,16	0,22	0,744
HADS-Depresión	-0,13	-0,36	0,10	0,260

Variable dependiente: Fluencia verbal fonética. Modelo C, AIC: 2040,71, BIC: 2121,60.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AF, actividad física; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 77.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el Mapa del zoo de BADS

Variablen en el Modelo A	Variablen confusoras del Mapa del zoo de BADS	Variablen confusoras de la AdMed-BC
AdMed-BC Mapa del zoo de BADS Edad Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Edad IPS Educación Vocabulario WAIS III	Género Educación Actividad física Consumo de suplementos Tipo de fumador Obesidad Circunferencia cintura Hipertensión TA sistólica TA diastólica HDL Triglicéridos HADS-Ansiedad HADS-Depresión

Abreviaturas: BADS, batería de evaluación conductual del síndrome disejecutivo; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla R. 78.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el Mapa del zoo de BADS: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$	Coficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	9,16	7,97	10,36	0,000	8,88	7,71	10,04	0,000
AdMed-BC: Alta	1,59	0,46	2,72	<b>0,006</b>	1,66	0,56	2,75	<b>0,003</b>
AdMed-BC: Moderada	0,92	-0,13	1,97	0,085	1,20	0,18	2,22	<b>0,021</b>
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,07	-0,13	-0,01	<b>0,025</b>	-0,05	-0,11	0,01	0,119
Género: Mujer	-1,04	-1,90	-0,18	<b>0,017</b>	-0,93	-1,76	-0,10	<b>0,028</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,59	-0,36	1,55	0,224	0,57	-0,36	1,49	0,227
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,93	-0,11	1,98	0,079	1,04	0,03	2,05	<b>0,043</b>
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	-	-	-	-	0,29	0,17	0,40	<b>0,000</b>

Variable dependiente: Mapa del zoo de BADS. Modelo A, AIC: 1959,67, BIC: 1990,49; Modelo B, AIC: 1938,64, BIC: 1973,31.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; BADS, batería de evaluación conductual del síndrome disejecutivo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 79.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el Mapa del zoo de BADS: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	8,93	7,19	10,67	0,000
AdMed-BC: Alta	1,51	0,35	2,67	<b>0,011</b>
AdMed-BC: Moderada	1,21	0,16	2,25	<b>0,024</b>
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,05	-0,12	0,01	0,079
Género: Mujer	-1,00	-1,98	-0,03	<b>0,044</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,57	-0,37	1,51	0,237
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,97	-0,05	1,99	0,062
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	0,29	0,17	0,40	<b>0,000</b>
AF: Alta	0,19	-1,21	1,58	0,791
AF: Moderada	0,31	-0,97	1,57	0,638
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Consumo de suplementos: Sí	-0,12	-1,04	0,81	0,805
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-0,49	-1,65	0,68	0,410
Tabaco: Ex fumador	0,15	-0,77	1,07	0,750
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	-0,49	-1,81	0,84	0,470
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
TA diastólica	-0,03	-0,09	0,03	0,326
HDL	0,01	-0,02	0,03	0,697
Triglicéridos	-0,00	0,00	0,01	0,293
HADS-Ansiedad	-0,09	-0,25	0,08	0,313
HADS-Depresión	0,11	-0,09	0,31	0,295

Variable dependiente: Mapa del zoo de BADS. Modelo C, AIC: 1955,42, BIC: 2032,46.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; AF, actividad física; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; BADS, batería de evaluación conductual del síndrome disejecutivo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 80.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el Stroop-índice de interferencia

Variabes en el Modelo A	Variabes confusoras del Stroop-índice de interferencia	Variabes confusoras de la AdMed-BC
AdMed-BC Stroop-índice de interferencia Edad Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Edad IPS Educación Vocabulario WAIS III HADS-Depresión	Género Educación Actividad física Consumo de suplementos Tipo de fumador Obesidad Circunferencia cintura Hipertensión TA sistólica TA diastólica HDL Triglicéridos HADS-Ansiedad HADS-Depresión

Abreviaturas: AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad.

**Tabla R. 81.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el Stroop-índice de interferencia: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$	Coficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	-1,35	-3,67	0,97	0,256	-1,66	-3,91	0,60	0,149
AdMed-BC: Alta	0,37	-1,82	2,56	0,737	-0,04	-2,21	2,12	0,969
AdMed-BC: Moderada	-0,96	-2,99	1,07	0,355	-0,78	-2,77	1,22	0,445
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,29	-0,41	-0,18	<b>0,000</b>	-0,25	-0,36	-0,13	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-0,27	-1,93	1,39	0,749	-0,04	-1,64	1,56	0,960
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,97	-2,82	0,87	0,302	-1,11	-2,89	0,68	0,225
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,92	-1,10	2,95	0,371	1,21	-0,75	3,17	0,226
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	-	-	-	-	0,47	0,25	0,70	<b>0,000</b>
HADS-Depresión	-	-	-	-	-0,36	-0,67	-0,05	<b>0,022</b>

Variable dependiente: Stroop-índice de interferencia. Modelo A, AIC: 2411,34, BIC: 2442,14; Modelo B, AIC: 2391,24, BIC: 2429,73.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 82.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el Stroop-índice de interferencia: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	-2,34	-5,88	1,19	0,194
AdMed-BC: Alta	-0,68	-2,90	1,55	0,552
AdMed-BC: Moderada	-0,97	-2,97	1,04	0,344
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,27	-0,39	-0,15	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-0,27	-2,13	1,60	0,779
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,94	-2,74	0,85	0,303
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	1,31	-0,66	3,27	0,192
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	0,44	0,21	0,66	<b>0,000</b>
HADS-Depresión	-0,27	-0,65	0,11	0,167
AF: Alta	0,07	-2,61	2,75	0,959
AF: Moderada	-0,54	-2,97	1,90	0,666
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Consumo de suplementos: Sí	1,94	0,17	3,70	<b>0,031</b>
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,41	-1,81	2,64	0,715
Tabaco: Ex fumador	1,59	-0,17	3,35	0,077
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	-2,15	-4,69	0,39	0,096
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Hipertensión: Sí	0,55	-1,20	2,29	0,538
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
HDL	0,00	-0,05	0,05	0,940
Triglicéridos	-0,00	-0,01	0,01	0,778
HADS-Ansiedad	-0,08	-0,40	0,23	0,606

Variable dependiente: Stroop-índice de interferencia. Modelo C, AIC: 2399,82, BIC: 2476,80.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; AF, actividad física; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 83.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el test de rastreo *Trail Making-B*

Variablen en el Modelo A	Variablen confusoras del TMT-B	Variablen confusoras de la AdMed-BC
AdMed-BC	Edad	Género
TMT-B	IPS	Educación
Edad	Educación	Actividad física
Género	Vocabulario WAIS III	Consumo de suplementos
ApoE4	HADS-Ansiedad	Tipo de fumador
Antecedente familiar demencia	HADS-Depresión	Obesidad
		Circunferencia cintura
		Hipertensión
		TA sistólica
		TA diastólica
		HDL
		Triglicéridos
		HADS-Ansiedad
		HADS-Depresión

Abreviaturas: TMT, test de rastreo *Trail Making*; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad.

**Tabla R. 84.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el test de rastreo *Trail Making-B*: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	65,43	53,67	77,19	0,000	68,00	57,13	78,88	0,000
AdMed-BC: Alta	-7,07	-18,21	4,06	0,213	-1,34	-11,89	9,21	0,804
AdMed-BC: Moderada	0,15	-10,17	10,47	0,977	0,27	-9,36	9,89	0,957
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	1,71	1,12	2,31	<b>0,000</b>	1,92	1,34	2,50	<b>0,000</b>
Género: Mujer	5,58	-2,84	14,00	0,194	1,70	-6,11	9,52	0,670
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	2,57	-6,82	11,96	0,592	4,21	-4,46	12,88	0,341
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	9,92	-0,35	20,18	0,058	7,55	-1,94	17,04	0,119
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	-	-	-	-	-1,80	-3,05	-0,55	<b>0,005</b>
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	-13,03	-19,07	-7,00	<b>0,000</b>
HADS-Ansiedad	-	-	-	-	1,96	0,70	3,22	<b>0,002</b>

Variable dependiente: TMT-B. Modelo A, AIC: 3550,15, BIC: 3580,97; Modelo B, AIC: 3497,39, BIC: 3540,61.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TMT, test de rastreo *Trail Making*; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 85.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el test de rastreo *Trail Making-B*: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	63,69	47,53	79,84	0,000
AdMed-BC: Alta	1,95	-8,89	12,78	0,725
AdMed-BC: Moderada	2,43	-7,30	12,16	0,624
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	1,98	1,40	2,56	<b>0,000</b>
Género: Mujer	3,11	-5,97	12,19	0,502
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	2,45	-6,24	11,15	0,580
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	9,48	0,04	18,92	<b>0,049</b>
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	-1,68	-2,93	-0,43	<b>0,009</b>
Vocabulario-WAIS III	-13,07	-19,10	-7,03	<b>0,000</b>
HADS-Ansiedad	2,15	0,62	3,67	<b>0,006</b>
AF: Alta	-1,19	-14,10	11,71	0,856
AF: Moderada	-1,51	-13,26	10,23	0,800
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Consumo de suplementos: Sí	5,60	-2,96	14,16	0,200
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	8,61	-2,22	19,44	0,119
Tabaco: Ex fumador	-5,49	-14,07	3,09	0,210
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	5,25	-7,00	17,49	0,401
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
TA diastólica	0,14	-0,39	0,66	0,611
HDL	-0,08	-0,31	0,16	0,529
Triglicéridos	0,01	-0,05	0,06	0,846
HADS-Depresión	-0,58	-2,43	1,27	0,540

Variable dependiente: TMT-B. Modelo C, AIC: 3505,87, BIC: 3586,62.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; AF, actividad física; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; TMT, test de rastreo *Trail Making*; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

### 8.2.3.3. Test cognitivos individuales que muestran una relación con la adherencia a dMed en los análisis univariantes

Los test cognitivos que en los análisis univariantes mostraban una relación con la adherencia a la dMed, pierden dicha relación en los modelos de regresión ajustados por diferentes variables (**Tablas R.86-R.94**).

**Tabla R. 86.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y la Figura Compleja de Rey-30min

Variablen en el Modelo A	Variablen confusoras de la FCR-30min	Variablen confusoras de la AdMed-PRED
AdMed-PRED	Edad	Género
FCR-30min	Género	Consumo de suplementos
Edad	IPS	Tipo de fumador
Género	Educación	Obesidad
ApoE4	Vocabulario WAIS III	Circunferencia cintura
Antecedente familiar demencia		TA diastólica
		HDL
		HADS-Ansiedad
		HADS-Depresión

Abreviaturas: FCR, Figura Compleja de Rey; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla R. 87.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y la Figura Compleja de Rey-30min: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	18,57	16,78	20,35	0,000	18,39	16,69	20,08	0,000
AdMed-PRED: Alta	-0,37	-2,16	1,43	0,689	-0,61	-2,31	1,10	0,486
AdMed-PRED: Moderada	0,90	-0,57	2,38	0,229	0,78	-0,62	2,18	0,275
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,27	-0,35	-0,19	<b>0,000</b>	-0,28	-0,36	-0,19	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-2,10	-3,26	-0,93	<b>0,000</b>	-1,82	-2,92	-0,71	<b>0,001</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,46	-1,75	0,84	0,488	-0,49	-1,72	0,74	0,431
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,08	-1,35	1,50	0,916	0,22	-1,13	1,58	0,746
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	-	-	-	-	0,23	0,05	0,40	<b>0,011</b>
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	1,56	0,71	2,41	<b>0,000</b>

Variable dependiente: FCR-30min. Modelo A, AIC: 2178,61, BIC: 2209,45; Modelo B, AIC: 2145,92, BIC: 2184,33.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; FCR, Figura Compleja de Rey; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 88.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y la Figura Compleja de Rey-30min: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	19,46	17,54	21,39	0,000
AdMed-PRED: Alta	-0,32	-2,08	1,45	0,726
AdMed-PRED: Moderada	0,83	-0,57	2,22	0,245
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,29	-0,37	-0,21	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-1,77	-3,06	-0,48	<b>0,007</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,44	-1,66	0,78	0,480
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,01	-1,36	1,33	0,984
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	0,23	0,05	0,40	<b>0,011</b>
Vocabulario-WAIS III	1,71	0,87	2,56	<b>0,000</b>
Consumo de suplementos: Sí	-1,49	-2,70	-0,28	<b>0,016</b>
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-1,30	-2,80	0,20	0,090
Tabaco: Ex fumador	-0,74	-1,96	0,49	0,240
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	0,03	-0,03	0,09	0,293
TA diastólica	-0,08	-0,16	-0,01	<b>0,024</b>
HDL	0,01	-0,02	0,04	0,508
HADS-Ansiedad	-0,04	-0,25	0,18	0,727
HADS-Depresión	0,14	-0,11	0,40	0,273

Variable dependiente: FCR-30min. Modelo C, AIC: 2146,94, BIC: 2215,19.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; FCR, Figura Compleja de Rey; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 89.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y la Figura Compleja de Rey-30min

Variablen en el Modelo A	Variablen confusoras de la FCR-30min	Variablen confusoras de la AdMed-BC
AdMed-BC FCR-30min Edad Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Edad Género IPS Educación Vocabulario WAIS III	Género Educación Actividad física Consumo de suplementos Tipo de fumador Obesidad Circunferencia cintura Hipertensión TA sistólica TA diastólica HDL Triglicéridos HADS-Ansiedad HADS-Depresión

Abreviaturas: FCR, Figura Compleja de Rey; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla R. 90.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y la Figura Compleja de Rey-30min: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	19,85	18,22	21,48	0,000	19,60	18,04	21,16	0,000
AdMed-BC: Alta	-0,72	-2,27	0,83	0,362	-1,07	-2,56	0,42	0,158
AdMed-BC: Moderada	-1,20	-2,60	0,20	0,101	-1,14	-2,52	0,24	0,104
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,26	-0,35	-0,18	<b>0,000</b>	-0,28	-0,36	-0,20	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-2,05	-3,22	-0,88	<b>0,001</b>	-1,72	-2,84	-0,61	<b>0,002</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,46	-1,77	0,84	0,486	-0,51	-1,75	0,74	0,425
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,01	-1,43	1,41	0,989	0,10	-1,26	1,45	0,890
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	-	-	-	-	0,21	0,03	0,39	<b>0,022</b>
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	1,65	0,78	2,51	<b>0,000</b>

Variable dependiente: FCR-30min. Modelo A, AIC: 2168,39, BIC: 2199,18; Modelo B, AIC: 2136,94, BIC: 2175,28.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; FCR, Figura Compleja de Rey; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 91.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y la Figura Compleja de Rey-30min: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	20,65	18,36	22,94	0,000
AdMed-BC: Alta	-1,07	-2,60	0,46	0,171
AdMed-BC: Moderada	-1,13	-2,51	0,25	0,108
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,27	-0,35	-0,18	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-1,94	-3,27	-0,62	<b>0,004</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,25	-1,48	0,98	0,690
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,15	-1,48	1,19	0,830
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	0,19	0,02	0,37	<b>0,030</b>
Vocabulario-WAIS III	1,69	0,83	2,55	<b>0,000</b>
AF: Alta	-0,17	-2,00	1,66	0,854
AF: Moderada	0,74	-0,92	2,40	0,380
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Consumo de suplementos: Sí	-1,57	-2,78	-0,36	<b>0,011</b>
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-1,66	-3,19	-0,12	<b>0,034</b>
Tabaco: Ex fumador	-0,84	-2,06	0,37	0,172
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	0,03	-0,03	0,08	0,374
TA sistólica	-0,04	-0,08	0,00	<b>0,033</b>
HDL	0,01	-0,03	0,04	0,711
Triglicéridos	-0,00	-0,01	0,00	0,231
HADS-Ansiedad	-0,02	-0,23	0,20	0,874
HADS-Depresión	0,15	-0,11	0,41	0,249

Variable dependiente: FCR-30min. Modelo C, AIC: 2135,45, BIC: 2220,13.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AF, actividad física; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; FCR, Figura Compleja de Rey; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 92.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y la Figura Compleja de Rey-3min

Variablen en el Modelo A	Variablen confusoras de la FCR-3min	Variablen confusoras de la AdMed-BC
AdMed-BC FCR-3min Edad Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Edad Género IPS Educación Vocabulario WAIS III	Género Educación Actividad física Consumo de suplementos Tipo de fumador Obesidad Circunferencia cintura Hipertensión TA sistólica TA diastólica HDL Triglicéridos HADS-Ansiedad HADS-Depresión

Abreviaturas: FCR, Figura Compleja de Rey; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla R. 93.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y la Figura Compleja de Rey-3min: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	20,21	18,60	21,83	0,000	19,87	18,34	21,40	0,000
AdMed-BC: Alta	-0,62	-2,15	0,91	0,428	-0,88	-2,34	0,58	0,235
AdMed-BC: Moderada	-1,17	-2,58	0,25	0,106	-0,99	-2,34	0,36	0,151
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,23	-0,31	-0,15	<b>0,000</b>	-0,23	-0,31	-0,15	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-2,37	-3,53	-1,22	<b>0,000</b>	-2,02	-3,12	-0,93	<b>0,000</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-1,04	-2,33	0,25	0,112	-1,11	-2,32	0,11	0,074
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,32	-1,09	1,73	0,658	0,46	-0,87	1,79	0,496
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	-	-	-	-	0,29	0,11	0,46	<b>0,001</b>
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	1,48	0,63	2,33	<b>0,001</b>

Variable dependiente: FCR-3min. Modelo A, AIC: 2161,46, BIC: 2192,25; Modelo B, AIC: 2124,36, BIC: 2162,85.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; FCR, Figura Compleja de Rey; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 94.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y la Figura Compleja de Rey-3min: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	20,51	18,24	22,79	0,000
AdMed-BC: Alta	-1,00	-2,52	0,51	0,195
AdMed-BC: Moderada	-1,02	-2,39	0,34	0,143
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,23	-0,31	-0,14	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-2,08	-3,40	-0,77	<b>0,002</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,94	-2,15	0,28	0,132
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,35	-0,98	1,67	0,609
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	0,28	0,10	0,45	<b>0,002</b>
Vocabulario-WAIS III	1,50	0,65	2,35	<b>0,001</b>
AF: Alta	-0,02	-1,83	1,79	0,985
AF: Moderada	0,53	-1,12	2,17	0,529
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Consumo de suplementos: Sí	-1,08	-2,29	0,12	0,078
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-1,27	-2,79	0,25	0,102
Tabaco: Ex fumador	-0,50	-1,70	0,70	0,416
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	0,03	-0,03	0,09	0,324
TA sistólica	-0,04	-0,07	0,00	<b>0,049</b>
HDL	0,00	-0,03	0,04	0,919
Triglicéridos	-0,00	-0,01	0,00	0,298
HADS-Ansiedad	-0,11	-0,32	0,11	0,323
HADS-Depresión	0,19	-0,07	0,45	0,160

Variable dependiente: FCR-3min. Modelo C, AIC: 2131,83, BIC: 2212,67.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AF, actividad física; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; FCR, Figura Compleja de Rey; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

#### 8.2.3.4. Análisis multivariantes de la dMed y otros test cognitivos individuales

Se obtiene una diferencia estadísticamente significativa entre la baja y la moderada adherencia del índice de Trichopoulou y el rendimiento en el TMT-B en los modelos de regresión B y C. Los sujetos que se adhieren a la dMed de forma moderada necesitan más tiempo para completar el TMT-B, es decir, rinden peor en esta prueba, en comparación con los sujetos con baja adherencia a dMed (**Tablas R.96-R.97**). Similarmente, se observa que a mayor grado de adherencia a dMed en el índice de Trichopoulou, el rendimiento en la puntuación de palabras del test de Stroop es menor (**Tablas R.99-R.100**); esta relación es estadísticamente significativa entre las categorías baja y alta de adherencia a dMed en el modelo de regresión B (**Tabla R.99**).

Los demás test cognitivos individuales no muestran asociación con la adherencia a dMed medida a través del índice de Trichopoulou (**Tablas S.H2.49-S.H2.63 del Anexo VIII. Tablas suplementarias de los resultados de la Hipótesis 2**), del estudio PREDIMED (**Tablas S.H2.64-S.H2.75 del Anexo VIII. Tablas suplementarias de los resultados de la Hipótesis 2**) y de la adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” (**Tablas S.H2.76-S.H2.85 del Anexo VIII. Tablas suplementarias de los resultados de la Hipótesis 2**).

**Tabla R. 95.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el test de rastreo *Trail Making-B*

Variables en el Modelo A	Variables confusoras del TMT-B	Variables confusoras de la AdMed-T
AdMed-T <sup>a</sup>	Edad	IPS
TMT-B	IPS	Educación
Edad	Educación	Consumo de suplementos
Género	Vocabulario WAIS III	Tipo de fumador
ApoE4	HADS-Ansiedad	Hipertensión
Antecedente familiar demencia	HADS-Depresión	

<sup>a</sup> La variable AdMed-T está ajustada por energía (kcal/día).

Abreviaturas: TMT, test de rastreo *Trail Making*; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla R. 96.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el test de rastreo *Trail Making-B*: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	60,73	48,89	72,57	0,000	62,89	52,14	73,65	0,000
AdMed-T: Alta	3,44	-7,46	14,35	0,536	4,94	-5,01	14,88	0,331
AdMed-T: Moderada	3,81	-6,09	13,70	0,451	9,35	0,28	18,42	<b>0,043</b>
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	1,68	1,09	2,27	<b>0,000</b>	1,89	1,32	2,46	<b>0,000</b>
Género: Mujer	5,42	-2,83	13,67	0,198	1,22	-6,32	8,77	0,751
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	2,31	-7,05	11,67	0,628	4,14	-4,39	12,68	0,341
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	10,17	-0,02	20,36	0,050	7,27	-2,03	16,57	0,126
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	-	-	-	-	-1,88	-3,09	-0,67	<b>0,002</b>
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	-13,77	-19,64	-7,91	<b>0,000</b>
HADS-Ansiedad	-	-	-	-	2,14	0,93	3,35	<b>0,001</b>

Variable dependiente: TMT-B. Modelo A, AIC: 3621,62, BIC: 3652,60; Modelo B, AIC: 3558,68, BIC: 3601,14.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TMT, test de rastreo *Trail Making*; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 97.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el test de rastreo *Trail Making-B*: Modelo C

	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	59,35	46,42	72,28	0,000
AdMed-T: Alta	6,32	-3,75	16,39	0,219
AdMed-T: Moderada	11,71	2,64	20,78	<b>0,011</b>
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	1,89	1,30	2,48	<b>0,000</b>
Género: Mujer	0,70	-7,20	8,61	0,862
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	2,95	-5,49	11,40	0,493
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	8,97	-0,24	18,19	0,056
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	-1,94	-3,13	-0,75	<b>0,001</b>
Vocabulario-WAIS III	-13,73	-19,57	-7,89	<b>0,000</b>
HADS-Ansiedad	2,08	0,89	3,28	<b>0,001</b>
Consumo de suplementos: Sí	5,88	-2,47	14,24	0,168
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	9,04	-1,28	19,36	0,086
Tabaco: Ex fumador	-6,81	-15,12	1,51	0,109
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Hipertensión: Sí	2,20	-5,92	10,32	0,595
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: TMT-B. Modelo C, AIC: 3554,36, BIC: 3612,32.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TMT, test de rastreo *Trail Making*; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 98.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el Stroop-total palabras

Variables en el Modelo A	Variables confusoras del Stroop-total palabras	Variables confusoras de la AdMed-T
AdMed-T <sup>a</sup>	Edad	IPS
Stroop-total palabras	IPS	Educación
Edad	Educación	Consumo de suplementos
Género	Vocabulario WAIS III	Tipo de fumador
ApoE4	HADS-Depresión	Hipertensión
Antecedente familiar demencia		

<sup>a</sup> La variable AdMed-T está ajustada por energía (kcal/día).

Abreviaturas: AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla R. 99.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el Stroop-total palabras: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	110,58	105,99	115,18	0,000	110,48	106,07	114,88	0,000
AdMed-T: Alta	-3,86	-8,08	0,35	0,072	-4,53	-8,60	-0,47	<b>0,029</b>
AdMed-T: Moderada	-1,75	-5,57	2,08	0,371	-3,14	-6,85	0,57	0,097
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,67	-0,90	-0,44	<b>0,000</b>	-0,74	-0,97	-0,52	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-2,90	-6,09	0,29	0,075	-2,15	-5,23	0,92	0,170
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,17	-3,45	3,79	0,926	-0,17	-3,65	3,30	0,923
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,83	-4,78	3,13	0,682	-0,42	-4,21	3,38	0,830
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	4,94	2,85	7,04	<b>0,000</b>
HADS-Depresión	-	-	-	-	-0,80	-1,38	-0,21	<b>0,008</b>

Variable dependiente: Stroop-total palabras. Modelo A, AIC: 2938,87, BIC: 2969,41; Modelo B, AIC: 2912,37, BIC: 2951,94.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 100.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el Stroop-total palabras: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	112,70	107,40	117,99	0,000
AdMed-T: Alta	-3,81	-7,94	0,33	0,071
AdMed-T: Moderada	-3,34	-7,06	0,37	0,078
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,76	-1,00	-0,52	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-1,36	-4,58	1,86	0,408
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,31	-3,13	3,75	0,859
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,79	-4,56	2,98	0,681
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	4,60	2,19	7,01	<b>0,000</b>
HADS-Depresión	-0,73	-1,31	-0,15	<b>0,014</b>
IPS	-0,07	-0,19	0,04	0,229
Consumo de suplementos: Sí	-3,99	-7,41	-0,58	<b>0,022</b>
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-4,86	-9,08	-0,63	<b>0,024</b>
Tabaco: Ex fumador	-1,65	-5,05	1,75	0,342
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Hipertensión: Sí	0,59	-2,73	3,90	0,730
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: Stroop-total palabras. Modelo C, AIC: 2910,41, BIC: 2968,32.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IPS, Índice de Posición Social; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

## 9. Hipótesis 3: Actividad física y biomarcadores de enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo

### 9.1. Análisis univariantes de actividad física y biomarcadores de enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo

#### 9.1.1. Niveles de $\beta$ A, *tau* y *p-tau*

La potencia en los análisis de comparación de medias de los niveles de  $\beta$ A en LCR, entre las categorías de AF global, es del 58% para la comparación entre AF baja y moderada, del 53% para la comparación entre AF baja y alta y del 84% para la comparación entre AF moderada y alta, para el tamaño muestral disponible. La potencia en los análisis de comparación de medias de los niveles de *tau* y *p-tau* en LCR entre las categorías de AF global es de entre el 75% y el 100%.

No hay diferencias ni correlaciones estadísticamente significativas entre la AF y los niveles de  $\beta$ A, *tau* y *p-tau* en LCR (**Tablas R.101-R.102**).

**Tabla R. 101.** Comparación de los niveles de  $\beta$ A, *tau* y *p-tau* en LCR según el grado de actividad física

Biomarcadores de LCR (pg/ml)	Baja AF n=26	Moderada AF n=116	Alta AF n=69	<i>P</i>
$\beta$ A, media (DE)	803,87 (200,50)	834,90 (220,85)	860,02 (218,77)	0,508
<i>Tau</i> , mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	221,00 (157,38; 288,50)	208,75 (160,75; 252,13)	215,00 (159,00; 275,50)	0,800
<i>p-Tau</i> , mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	43,00 (32,88; 51,75)	39,75 (34,00; 50,00)	42,50 (34,00; 53,00)	0,671

Abreviaturas: LCR, líquido cefalorraquídeo; AF, actividad física;  $\beta$ A, péptido  $\beta$ -amiloide; DE, desviación estándar; *tau*, proteína *tau*; Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/percentil 75; *p-tau*, proteína *tau* fosforilada.

**Tabla R. 102.** Correlación entre los niveles de  $\beta$ A, *tau* y *p-tau* en LCR y actividad física de ocio

	AF ocio (METs-h/semana)	
	<i>r<sub>s</sub></i>	<i>p</i>
$\beta$ A (pg/ml)	0,019	0,781
<i>Tau</i> (pg/ml)	-0,003	0,965
<i>p-Tau</i> (pg/ml)	0,010	0,888

Abreviaturas: AF, actividad física; MET, equivalente metabólico; *r<sub>s</sub>*, coeficiente de correlación de Spearman;  $\beta$ A, péptido  $\beta$ -amiloide; *tau*, proteína *tau*; *p-tau*, proteína *tau* fosforilada.

#### 9.1.2. Ratios *tau*/ $\beta$ A y *p-tau*/ $\beta$ A

No hay diferencias ni correlaciones estadísticamente significativas entre la AF y los ratios *tau*/ $\beta$ A y *p-tau*/ $\beta$ A (**Tablas R.103-R.104**).

**Tabla R. 103.** Comparación de los ratios  $\tau/\beta A$  y  $p\text{-}\tau/\beta A$  según el grado de actividad física

Ratios de biomarcadores de LCR	Baja AF n=26	Moderada AF n=116	Alta AF n=69	<i>p</i>
$\tau/\beta A$ , mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	0,25 (0,20; 0,30)	0,23 (0,20; 0,29)	0,23 (0,20; 0,30)	0,617
$p\text{-}\tau/\beta A$ , mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	0,05 (0,04; 0,06)	0,05 (0,04; 0,06)	0,05 (0,04; 0,06)	0,765

Abreviaturas: LCR, líquido cefalorraquídeo; AF, actividad física;  $\tau$ , proteína  $\tau$ ;  $\beta A$ , péptido  $\beta$ -amiloide; Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/percentil 75;  $p\text{-}\tau$ , proteína  $\tau$  fosforilada.

**Tabla R. 104.** Correlación entre los ratios  $\tau/\beta A$  y  $p\text{-}\tau/\beta A$  y actividad física de ocio

	AF ocio (METs-h/semana)	
	$r_s$	<i>p</i>
$\tau/\beta A$	0,010	0,884
$p\text{-}\tau/\beta A$	-0,019	0,786

Abreviaturas: AF, actividad física; MET, equivalente metabólico;  $r_s$ , coeficiente de correlación de Spearman;  $\tau$ , proteína  $\tau$ ;  $\beta A$ , péptido  $\beta$ -amiloide;  $p\text{-}\tau$ , proteína  $\tau$  fosforilada.

## 9.2. Análisis multivariantes de actividad física y biomarcadores de enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo

### 9.2.1. Niveles de $\beta A$ , $\tau$ y $p\text{-}\tau$

En los análisis multivariantes tampoco se observa asociación entre la AF y los niveles de biomarcadores de EA en LCR (Tablas R.105-R.107; Tablas S.H3.1-S.H3.15 del Anexo IX. Tablas suplementarias de los resultados de Hipótesis 3).

**Tabla R. 105.** Variables seleccionadas para el análisis de grado de actividad física y niveles de  $\beta A$  en LCR

Variables en el Modelo A	Variables confusoras de $\beta A$	Variables confusoras de la AF
AF $\beta A$ Edad Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	ApoE4 TA sistólica TA diastólica	Género Tipo de fumador Obesidad IMC Circunferencia cintura Insulina HDL HADS-Ansiedad HADS-Depresión

Abreviaturas:  $\beta A$ , péptido  $\beta$ -amiloide; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; TA, tensión arterial; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla R. 106.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y niveles de  $\beta$ A en LCR: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	807,37	702,35	912,38	0,000	818,10	716,77	919,43	0,000
AF: Alta	62,57	-38,49	163,63	0,225	57,49	-39,92	154,91	0,247
AF: Moderada	37,56	-58,89	134,01	0,445	45,25	-47,77	138,27	0,340
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-2,14	-6,24	1,96	0,307	-0,73	-4,74	3,28	0,722
Género: Mujer	-2,21	-62,94	58,53	0,943	-31,94	-92,27	28,40	0,300
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-85,20	-154,09	-16,31	<b>0,015</b>	-82,93	-149,33	-16,53	<b>0,014</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	14,28	-63,20	91,75	0,718	8,08	-66,64	82,80	0,832
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
TA diastólica	-	-	-	-	-8,21	-12,25	-4,17	<b>0,000</b>

Variable dependiente:  $\beta$ A en LCR (pg/ml); Modelo A, AIC: 2813,10, BIC:2839,72; Modelo B, AIC: 2799,84, BIC: 2829,79.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p<0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; TA, tensión arterial;  $\beta$ A, péptido  $\beta$ -amiloide; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 107.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y niveles del péptido  $\beta$ -amiloide en LCR: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	805,64	690,67	920,60	0,000
AF: Alta	75,37	-24,55	175,29	0,139
AF: Moderada	58,56	-35,03	152,14	0,220
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-1,15	-5,24	2,93	0,580
Género: Mujer	-24,33	-90,11	41,44	0,468
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-83,17	-150,46	-15,88	<b>0,015</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	12,26	-61,95	86,46	0,746
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
TA diastólica	-8,36	-12,44	-4,28	<b>0,000</b>
Tabaco: Fumador	-3,63	-86,02	78,76	0,931
Tabaco: Ex fumador	17,96	-46,25	82,16	0,584
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	-90,29	-197,88	17,29	0,100
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Insulina	9,30	1,62	16,98	<b>0,018</b>
HDL	-0,24	-2,13	1,65	0,804
HADS-Ansiedad	2,13	-9,48	13,75	0,719
HADS-Depresión	-2,50	-16,70	11,71	0,730

Variable dependiente:  $\beta$ A en LCR (pg/ml). Modelo C, AIC: 2806,95, BIC: 2860,19.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p<0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión;  $\beta$ A, péptido  $\beta$ -amiloide; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

### 9.2.2. Ratios $\tau/\beta$ A y $p\text{-}\tau/\beta$ A

No hay asociación entre la AF y los ratios  $\tau/\beta$ A y  $p\text{-}\tau/\beta$ A (**Tablas S.H3.16-S.H3.19 del Anexo IX. Tablas suplementarias de los resultados de la Hipótesis 3**).

## 10. Hipótesis 4: Actividad física y estado cognitivo

### 10.1. Análisis univariantes de actividad física y estado cognitivo

#### 10.1.1. Estado mental global

En los análisis univariantes, no se observan diferencias ni correlaciones estadísticamente significativas entre la AF y el estado mental global (**Tablas R.108-R.109**).

**Tabla R. 108.** Comparación del estado mental global según el grado de actividad física

	Baja AF n=50	Moderada AF n=208	Alta AF n=109	<i>p</i>
MMSE, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	29,00 (28,00; 30,00)	29,00 (28,00; 30,00)	29,00 (28,00; 30,00)	0,326

Abreviaturas: AF, actividad física; MMSE, Mini-Examen del Estado Mental; Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/percentil 75.

**Tabla R. 109.** Correlación entre el estado mental global y la actividad física de ocio

	AF ocio (METs-h/semana)	
	<i>r<sub>s</sub></i>	<i>p</i>
MMSE (puntuación total)	-0,012	0,812

Abreviaturas: AF, actividad física; MET, equivalente metabólico; *r<sub>s</sub>*, coeficiente de correlación de Spearman; MMSE, Mini-Examen del Estado Mental.

#### 10.1.2. Índices de funciones cognitivas

La potencia en los análisis de comparación de medias de los índices de funciones cognitivas entre las categorías de AF global es de entre el 80% y el 100%.

Hay diferencias estadísticamente significativas en el rendimiento del IMLP según el grado de AF; los sujetos que menos AF practican obtienen mayores puntuaciones en el IMLP en comparación con los sujetos de AF moderada y los de AF alta (**Tabla R.110**). En los demás análisis univariantes no hay relación entre la AF o la AF de ocio y los índices de funciones cognitivas (**Tablas R.110-R.111**).

**Tabla R. 110.** Comparación de los índices de funciones cognitivas según el grado de actividad física

Índices de funciones cognitivas	Baja AF	Moderada AF	Alta AF	$p^a$
IMG, Z, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>b</sup>	0,14 (-0,16; 0,78)	0,39 (-0,07; 0,75)	0,25 (-0,23; 0,58)	0,184
IMCP, Z, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>	0,09 (-0,35; 0,67)	0,24 (-0,28; 0,64)	0,02 (-0,51; 0,60)	0,194
IMLP, Z, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>d</sup>	0,68 (0,19; 1,15)	0,65 (-0,12; 1,12)	0,34 (-0,21; 0,77)	<b>0,004</b> <sup>e</sup>
IFE, Z, media (DE) <sup>f</sup>	-0,01 (0,44)	0,02 (0,54)	0,10 (0,44)	0,240
IVP, Z, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>f</sup>	0,34 (0,00; 0,66)	0,42 (0,00; 0,83)	0,42 (0,09; 0,87)	0,253

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup>  $n=363$ , AF: baja ( $n=50$ ), moderada ( $n=204$ ), alta ( $n=109$ ); <sup>c</sup>  $n=365$ , AF: baja ( $n=50$ ), moderada ( $n=207$ ), alta ( $n=108$ ); <sup>d</sup>  $n=366$ , AF: baja ( $n=50$ ), moderada ( $n=207$ ), alta ( $n=109$ ); <sup>e</sup> Hay diferencias estadísticamente significativas entre la baja AF y la alta AF y entre la moderada AF y la alta AF; <sup>f</sup>  $n=365$ , AF: baja ( $n=50$ ), moderada ( $n=206$ ), alta ( $n=109$ ).

Abreviaturas: AF, actividad física; IMG, índice de memoria global; Z, puntuación Z; Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/percentil 75; IMCP, índice de memoria a corto plazo; IMLP, índice de memoria a largo plazo; IFE, índice de función ejecutiva; DE, desviación estándar; IVP, índice de velocidad de procesamiento.

**Tabla R. 111.** Correlación entre índices de funciones cognitivas y actividad física de ocio

	AF ocio (METs-h/semana)	
	$r_s$	$p$
IMG (Z)	-0,003	0,959
IMCP (Z)	0,024	0,651
IMLP (Z)	-0,068	0,192
IFE (Z)	0,072	0,171
IVP (Z)	0,070	0,183

Abreviaturas: AF, actividad física; MET, equivalente metabólico;  $r_s$ , coeficiente de correlación de Spearman; IMG, índice de memoria global; Z, puntuación Z; IMCP, índice de memoria a corto plazo; IMLP, índice de memoria a largo plazo; IFE, índice de función ejecutiva; IVP, índice de velocidad de procesamiento.

### 10.1.3. Test cognitivos individuales

En los análisis univariantes, se observan diferencias en dos de los test incluidos en el IMLP, las puntuaciones del recuerdo demorado del TAVEC y del FCSRT. En ambos casos, a mayor actividad física, los sujetos rinden peor en los test, obteniendo una diferencia estadísticamente significativa entre los grados bajo y alto de AF para el test FCSRT (**Tabla R.112**). No hay relación entre la AF o la AF de ocio y los demás test cognitivos individuales (**Tablas R.112-R.113**).

**Tabla R. 112.** Comparación de los test cognitivos individuales según el grado de actividad física

Test cognitivos individuales (puntuación total)	Baja AF n=50	Moderada AF n=208	Alta AF n=109	<i>p</i> <sup>a</sup>
TAM, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>b</sup>	46,50 (43,00; 49,00)	47,00 (44,00; 48,00)	46,00 (44,00; 48,00)	0,810
FCSRT-aprendizaje inmediato, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	45,00 (43,00; 47,00)	45,00 (43,00; 47,00)	45,00 (41,00; 47,00)	0,391
TAVEC aprendizaje inmediato, media (DE)	51,60 (10,42)	52,60 (9,08)	50,63 (9,07)	0,197
TAVEC recuerdo demorado, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	12,00 (10,00; 14,00)	12,00 (10,00; 14,00)	12,00 (9,00; 13,00)	0,072
FCR-30min, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>	18,00 (14,38; 21,88)	18,00 (14,00; 23,00)	17,50 (12,25; 21,75)	0,462
TAVEC recuerdo corto plazo, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	12,00 (10,00; 14,00)	12,00 (10,00; 14,00)	12,00 (9,00; 13,00)	0,112
FCR-3 min, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>d</sup>	18,00 (14,88; 22,50)	18,00 (15,00; 22,00)	17,75 (13,50; 22,50)	0,669
FCSRT-recuerdo demorado, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	16,00 (16,00; 16,00)	16,00 (15,00; 16,00)	16,00 (15,00; 16,00)	<b>0,011</b> <sup>e</sup>
Letras y números WAIS-III, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>	10,00 (9,00; 11,00)	10,00 (9,00; 12,00)	11,00 (9,00; 12,00)	0,463
Fluencia verbal fonética, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	18,00 (14,00; 21,25)	18,00 (15,00; 21,00)	18,00 (15,00; 21,00)	0,789
Mapa del zoo de BADS, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	10,50 (7,75; 16,00)	10,00 (8,00; 13,75)	10,00 (8,00; 15,00)	0,927
Stroop-índice interferencia, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>	-1,67 (-6,20; 3,93)	-1,31 (-6,88; 4,18)	-1,30 (-5,57; 4,34)	0,812
TMT-B, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	63,00 (52,50; 80,50)	64,00 (53,00; 80,75)	66,00 (53,00; 81,50)	0,988
Clave de números WAIS-III, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>	66,50 (54,50; 75,00)	73,00 (58,00; 81,00)	71,00 (54,00; 81,50)	0,186
Stroop-total palabras, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>	104,00 (88,75; 114,0)	108,00 (98,00; 120,0)	107,00 (96,00; 115,0)	0,115
Stroop-total colores, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) <sup>c</sup>	69,50 (62,75; 78,28)	71,00 (63,00; 80,00)	72,00 (63,00; 79,50)	0,760
TMT-A, mediana (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	31,50 (26,50; 40,00)	33,00 (25,00; 41,00)	32,00 (24,50; 38,00)	0,462

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup>  $n = 364$ , AF: baja ( $n = 50$ ), moderada ( $n = 205$ ), alta ( $n = 109$ ); <sup>c</sup>  $n = 366$ , AF: baja ( $n = 50$ ), moderada ( $n = 207$ ), alta ( $n = 109$ ); <sup>d</sup>  $n = 365$ , AF: baja ( $n = 50$ ), moderada ( $n = 207$ ), alta ( $n = 108$ ); <sup>e</sup> Hay diferencias estadísticamente significativas entre la baja AF y la alta AF.

Abreviaturas: AF, actividad física; TAM, Test de Alteración de la Memoria; Q<sub>1</sub>, cuartil 1/percentil 25; Q<sub>3</sub>, cuartil 3/percentil 75; FCSRT, test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buche; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; DE, desviación estándar; FCR, Figura Compleja de Rey; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; BADS, batería de evaluación conductual del síndrome disejecutivo; TMT, test de rastreo *Trail Making*.

**Tabla R. 113.** Correlación entre índices de funciones cognitivas y actividad física de ocio

	AF ocio (METs-h/semana)	
	<i>r</i> <sub>s</sub>	<i>p</i>
TAM	0,007	0,889
FCSRT-aprendizaje inmediato	0,006	0,912
TAVEC aprendizaje inmediato	-0,060	0,252
TAVEC recuerdo demorado	-0,060	0,255
FCR-30min	0,047	0,374
TAVEC recuerdo corto plazo	-0,059	0,259
FCR-3 min	0,085	0,104
FCSRT-recuerdo demorado	-0,062	0,234
Letras y números WAIS-III	0,048	0,355
Fluencia verbal fonética	0,076	0,148
Mapa del zoo de BADS	0,014	0,785
Stroop-índice interferencia	0,073	0,166
TMT-B	-0,053	0,314
Clave de números WAIS-III	0,041	0,431
Stroop-total palabras	0,024	0,647
Stroop-total colores	0,019	0,724
TMT-A	-0,062	0,239

Abreviaturas: AF, actividad física; MET, equivalente metabólico; *r*<sub>s</sub>, coeficiente de correlación de Spearman; TAM, Test de Alteración de la Memoria; FCSRT, test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; FCR, Figura Compleja de Rey; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; BADS, batería de evaluación conductual del síndrome disejecutivo; TMT, test de rastreo *Trail Making*.

## 10.2. Análisis multivariantes de actividad física y estado cognitivo

### 10.2.1. Estado mental global

En los análisis multivariantes, se obtiene una diferencia estadísticamente significativa entre el grado de AF y el estado mental global; en concreto, los sujetos que practican poca AF rinden mejor en el MMSE frente a los sujetos del grupo de AF alta ( $p=0,034$ ) y frente a los sujetos que ejercen AF de forma moderada ( $p=0,050$ ) en el modelos de regresión C (**Tabla R.116**). No se obtienen diferencias en los modelos de regresión A y B (**Tabla R.115**).

Respecto a la AF de ocio, no hay relación con el estado mental global (**Tablas S.H4.1-S.H4.3, Anexo X. Tablas suplementarias de los resultados de la Hipótesis 4**).

**Tabla R. 114.** Variables seleccionadas para el análisis de grado de actividad física y el Mini-Examen del Estado Mental

Variables en el Modelo A	Variables confusoras del MMSE	Variables confusoras de la AF
AF	Edad	Género
MMSE	ApoE4	Tipo de fumador
Edad	Antec. familiar demencia	Obesidad
Género	IPS	IMC
ApoE4	Educación	Circunferencia cintura
Antecedente familiar demencia	Vocabulario WAIS III	Insulina
		HDL
		HADS-Ansiedad
		HADS-Depresión

Abreviaturas: MMSE, Mini-Examen del Estado Mental; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla R. 115.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el Mini-Examen del Estado Mental: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	28,65	28,25	29,05	0,000	28,65	28,26	29,04	0,000
AF: Alta	-0,20	-0,58	0,19	0,318	-0,24	-0,61	0,14	0,214
AF: Moderada	-0,18	-0,54	0,18	0,333	-0,24	-0,59	0,11	0,181
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,02	-0,04	0,00	<b>0,021</b>	-0,03	-0,04	-0,01	<b>0,001</b>
Género: Mujer	-0,02	-0,26	0,22	0,879	0,03	-0,20	0,26	0,803
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,25	-0,02	0,52	0,064	0,24	-0,02	0,50	0,066
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,17	-0,12	0,46	0,254	0,19	-0,10	0,47	0,199
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	0,39	0,24	0,54	<b>0,000</b>

Variable dependiente: MMSE. Modelo A, AIC: 1102,55, BIC: 1133,52; Modelo B, AIC: 1080,40, BIC: 1115,25.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p<0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; MMSE, Mini-Examen del Estado Mental; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 116.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el Mini-Examen del Estado Mental: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	28,99	28,55	29,44	0,000
AF: Alta	-0,42	-0,81	-0,03	<b>0,034</b>
AF: Moderada	-0,35	-0,70	0,00	0,050
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,03	-0,05	-0,01	<b>0,001</b>
Género: Mujer	-0,01	-0,27	0,25	0,936
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,24	-0,02	0,50	0,065
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,22	-0,06	0,50	0,131
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,39	0,23	0,54	<b>0,000</b>
Tabaco: Fumador	-0,25	-0,57	0,07	0,119
Tabaco: Ex fumador	-0,38	-0,63	-0,12	<b>0,004</b>
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	-0,03	-0,41	0,34	0,860
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Insulina	-0,02	-0,04	0,00	0,077
HDL	-0,00	-0,01	0,01	0,739
HADS-Ansiedad	-0,02	-0,06	0,03	0,476
HADS-Depresión	-0,02	-0,07	0,04	0,565

Variable dependiente: MMSE. Modelo C, AIC: 1080,54, BIC: 1142,50.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; MMSE, Mini-Examen del Estado Mental; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

### 10.2.2. Índices de funciones cognitivas

En los análisis multivariantes, se mantiene la relación entre el grado de AF y el IMLP. En los tres modelos de regresión, cuanto mayor es el grado de actividad física, se obtienen peores rendimientos en el IMLP. Se observan diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos que realizan baja AF y los que realizan AF en un grado alto (**Tablas R.118-R.119**). Similarmente, la AF de ocio se asocia al IMLP; cuanto mayor AF de ocio se practique, la puntuación en el IMLP tiende a descender, aunque la relación no es estadísticamente significativa (**Tablas R.121-R.122**).

El grado de AF no muestra asociación con ningún otro índice de funciones cognitivas (**Tablas S.H4.4-S.H4.15 del Anexo X. Tablas suplementarias de los resultados de la Hipótesis 4**). La AF de ocio tampoco muestra relación con los otros índices de funciones cognitivas (**Tablas S.H4.16-S.H4.27 del Anexo X. Tablas suplementarias de los resultados de la Hipótesis 4**).

**Tabla R. 117.** Variables seleccionadas para el análisis de grado de actividad física y el índice de memoria a largo plazo

Variablen en el Modelo A	Variablen confusoras del IMLP	Variablen confusoras de la AF
AF IMLP <sup>a</sup> Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Género IPS Educación Vocabulario WAIS III HADS-Ansiedad	Género Tipo de fumador Obesidad IMC Circunferencia cintura Insulina HDL HADS-Ansiedad HADS-Depresión

<sup>a</sup> La variable IMLP está ajustada por edad (años).

Abreviaturas: IMLP, índice de memoria a largo plazo; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad.

**Tabla R. 118.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el índice de memoria a largo plazo: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,48	0,23	0,74	0,000	0,47	0,23	0,71	0,000
AF: Alta	-0,30	-0,54	-0,05	<b>0,017</b>	-0,29	-0,53	-0,06	<b>0,016</b>
AF: Moderada	-0,10	-0,32	0,13	0,415	-0,11	-0,33	0,11	0,338
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	0,16	0,01	0,31	<b>0,036</b>	0,19	0,04	0,33	<b>0,013</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,02	-0,15	0,19	0,818	0,03	-0,13	0,20	0,686
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,02	-0,16	0,21	0,800	0,02	-0,15	0,20	0,789
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	0,27	0,18	0,37	<b>0,000</b>
HADS-Ansiedad	-	-	-	-	0,03	0,00	0,05	<b>0,033</b>

Variable dependiente: IMLP. Modelo A, AIC: 772,06, BIC: 799,63; Modelo B, AIC: 742,87, BIC: 777,69.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IMLP, índice de memoria a largo plazo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 119.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el índice de memoria a largo plazo: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,43	0,15	0,71	0,003
AF: Alta	-0,29	-0,54	-0,05	<b>0,019</b>
AF: Moderada	-0,11	-0,34	0,11	0,315
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	0,20	0,04	0,37	<b>0,016</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,02	-0,14	0,19	0,771
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,03	-0,15	0,20	0,776
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,27	0,17	0,37	<b>0,000</b>
HADS-Ansiedad	0,03	0,00	0,06	<b>0,048</b>
Tabaco: Fumador	0,06	-0,14	0,26	0,540
Tabaco: Ex fumador	0,04	-0,12	0,20	0,615
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IMC	-0,00	-0,02	0,02	0,934
Insulina	-0,00	-0,02	0,01	0,465
HDL	-0,00	-0,01	0,00	0,387
HADS-Depresión	-0,01	-0,04	0,03	0,590

Variable dependiente: IMLP. Modelo C, AIC: 752,53, BIC: 810,44.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; IMLP, índice de memoria a largo plazo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 120.** Variables seleccionadas para el análisis de actividad física de ocio y el índice de memoria a largo plazo

Variables en el Modelo A	Variables confusoras del IMLP	Variables confusoras de la AF ocio
AF ocio	Género	Edad
IMLP <sup>a</sup>	IPS	IPS
Género	Educación	Vocabulario WAIS III
ApoE4	Vocabulario WAIS III	AdMed-T
Antecedente familiar demencia	HADS-Ansiedad	Tipo de fumador
		Obesidad
		IMC
		Circunferencia cintura
		Insulina
		HDL
		HADS-Ansiedad
		HADS-Depresión

<sup>a</sup> La variable IMLP está ajustada por edad (años).

Abreviaturas: IMLP, índice de memoria a largo plazo; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulos; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad.

**Tabla R. 121.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el índice de memoria a largo plazo: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i>	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,35	0,17	0,53	0,000	0,33	0,16	0,51	0,000
AF ocio	-0,004	-0,01	0,00	0,081	-0,004	-0,01	0,00	0,068
Género: Mujer	0,14	-0,02	0,29	0,080	0,16	0,01	0,30	<b>0,034</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,00	-0,17	0,17	0,990	0,01	-0,15	0,18	0,866
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,03	-0,15	0,22	0,734	0,03	-0,15	0,21	0,765
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	0,27	0,17	0,36	<b>0,000</b>
HADS-Ansiedad	-	-	-	-	0,03	0,00	0,05	<b>0,026</b>

Variable dependiente: IMLP. Modelo A, AIC: 759,45, BIC: 782,39; Modelo B, AIC: 732,82, BIC: 763,62.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IMLP, índice de memoria a largo plazo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 122.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el índice de memoria a largo plazo: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,32	0,08	0,55	0,008
AF ocio	-0,003	-0,01	0,00	0,155
Género: Mujer	0,19	0,02	0,35	<b>0,029</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,02	-0,18	0,15	0,848
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,00	-0,18	0,18	0,998
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,30	0,18	0,41	<b>0,000</b>
HADS-Ansiedad	0,02	-0,01	0,05	0,117
Edad	-0,02	-0,03	-0,01	<b>0,002</b>
IPS	0,00	-0,01	0,01	0,777
AdMed-T: Alta	-0,03	-0,23	0,17	0,763
AdMed-T: Moderada	0,02	-0,17	0,20	0,849
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,05	-0,15	0,25	0,643
Tabaco: Ex fumador	0,04	-0,13	0,20	0,669
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IMC	0,00	-0,02	0,02	0,792
Insulina	-0,00	-0,01	0,01	0,665
HDL	-0,00	-0,01	0,00	0,353
HADS-Depresión	-0,00	-0,04	0,03	0,924

Variable dependiente: IMLP. Modelo C, AIC: 740,21, BIC: 809,49.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IPS, Índice de Posición Social; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; IMLP, índice de memoria a largo plazo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

### 10.2.3. Test cognitivos individuales

Primero, se ha analizado la relación de los test cognitivos individuales incluidos en el IMLP con el grado de AF y la AF en tiempo de ocio, ya que en ambos casos se han encontrado relaciones en los análisis multivariantes. Después, se han estudiado los demás test cognitivos individuales.

#### 10.2.3.1. Grado de AF y los test cognitivos del IMLP

Los test cognitivos incluidos en el IMLP no tienen relación con el grado de AF (Tablas R.124-R.125; R.127-R.128; R.130-R.131). La posible relación encontrada en los análisis univariantes del grado de AF frente a los recuerdos demorados del FCSRT y del TAVEC, no se mantiene en los análisis multivariantes.

**Tabla R. 123.** Variables seleccionadas para el análisis de grado de actividad física y el test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke-recuerdo demorado

VARIABLES EN EL MODELO A	VARIABLES CONFUSORAS DEL FCSRT-RECUERDO DEMORADO	VARIABLES CONFUSORAS DE LA AF
AF FCSRT-recuerdo demorado Edad Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Edad IPS Educación Vocabulario WAIS III HADS-Ansiedad	Género Tipo de fumador Obesidad IMC Circunferencia cintura Insulina HDL HADS-Ansiedad HADS-Depresión

Abreviaturas: FCSRT, test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad.

**Tabla R. 124.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke-recuerdo demorado: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	15,56	15,20	15,91	0,000	15,54	15,20	15,88	0,000
AF: Alta	-0,23	-0,57	0,11	0,178	-0,22	-0,55	0,11	0,200
AF: Moderada	-0,11	-0,43	0,20	0,478	-0,12	-0,43	0,18	0,429
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,02	-0,04	-0,01	<b>0,002</b>	-0,03	-0,04	-0,01	<b>0,000</b>
Género: Mujer	0,07	-0,14	0,28	0,541	0,09	-0,12	0,29	0,396
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,01	-0,23	0,24	0,937	0,02	-0,20	0,25	0,837
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,05	-0,31	0,21	0,699	-0,06	-0,31	0,19	0,617
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	0,34	0,21	0,48	<b>0,000</b>
HADS-Ansiedad	-	-	-	-	0,04	0,00	0,07	<b>0,038</b>

Variable dependiente: FCSRT-recuerdo demorado. Modelo A, AIC: 1010,78, BIC: 1041,76; Modelo B, AIC: 987,64, BIC: 1026,37.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; FCSRT, test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 125.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke-recuerdo demorado: Modelo C

	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	15,42	15,02	15,81	0,000
AF: Alta	-0,16	-0,50	0,18	0,362
AF: Moderada	-0,09	-0,40	0,22	0,576
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,03	-0,04	-0,01	<b>0,000</b>
Género: Mujer	0,10	-0,14	0,34	0,411
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,01	-0,22	0,24	0,932
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,07	-0,31	0,18	0,607
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,33	0,20	0,47	<b>0,000</b>
HADS-Ansiedad	0,02	-0,02	0,06	0,338
Tabaco: Fumador	0,14	-0,14	0,42	0,337
Tabaco: Ex fumador	0,13	-0,10	0,36	0,265
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,00	-0,02	0,01	0,440
Insulina	0,00	-0,02	0,02	0,996
HDL	-0,00	-0,01	0,00	0,391
HADS-Depresión	0,03	-0,02	0,08	0,209

Variable dependiente: FCSRT-recuerdo demorado. Modelo C, AIC: 995,50, BIC: 1057,46.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; FCSRT, test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 126.** Variables seleccionadas para el análisis de grado de actividad física y el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense-recuerdo demorado

VARIABLES EN EL MODELO A	VARIABLES CONFUSORAS DEL TAVEC-RECUERDO DEMORADO	VARIABLES CONFUSORAS DE LA AF
AF TAVEC-recuerdo demorado Edad Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Edad Género IPS Educación Vocabulario WAIS III	Género Tipo de fumador Obesidad IMC Circunferencia cintura Insulina HDL HADS-Ansiedad HADS-Depresión

Abreviaturas: TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla R. 127.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense-recuerdo demorado: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	10,92	10,02	11,83	0,000	10,91	10,06	11,76	0,000
AF: Alta	-0,50	-1,38	0,38	0,262	-0,62	-1,45	0,21	0,142
AF: Moderada	-0,04	-0,85	0,78	0,929	-0,21	-0,98	0,56	0,588
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,12	-0,16	-0,08	<b>0,000</b>	-0,14	-0,18	-0,11	<b>0,000</b>
Género: Mujer	1,35	0,80	1,89	<b>0,000</b>	1,49	0,97	2,00	<b>0,000</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,18	-0,42	0,79	0,556	0,15	-0,42	0,72	0,604
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,19	-0,48	0,85	0,581	0,23	-0,40	0,86	0,470
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	1,14	0,80	1,48	<b>0,000</b>

Variable dependiente: TAVEC-recuerdo demorado. Modelo A, AIC: 1681,22, BIC: 1712,78; Modelo B, AIC: 1642,60, BIC: 1677,45.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 128.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense-recuerdo demorado: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	11,00	10,01	11,99	0,000
AF: Alta	-0,63	-1,50	0,24	0,157
AF: Moderada	-0,23	-1,01	0,56	0,576
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,14	-0,18	-0,10	<b>0,000</b>
Género: Mujer	1,45	0,87	2,04	<b>0,000</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,17	-0,41	0,75	0,570
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,21	-0,42	0,84	0,514
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	1,17	0,82	1,52	<b>0,000</b>
Tabaco: Fumador	-0,03	-0,74	0,69	0,938
Tabaco: Ex fumador	-0,11	-0,68	0,47	0,718
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IMC	0,03	-0,05	0,10	0,443
Insulina	0,00	-0,04	0,04	0,967
HDL	0,01	-0,01	0,02	0,549
HADS-Ansiedad	0,06	-0,05	0,16	0,272
HADS-Depresión	-0,07	-0,19	0,05	0,274

Variable dependiente: TAVEC-recuerdo demorado. Modelo C, AIC: 1654,16, BIC: 1716,12.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 129.** Variables seleccionadas para el análisis de grado de actividad física y la Figura Compleja de Rey-30min

Variables en el Modelo A	Variables confusoras de la FCR-30min	Variables confusoras de la AF
AF	Edad	Género
FCR-30min	Género	Tipo de fumador
Edad	IPS	Obesidad
Género	Educación	IMC
ApoE4	Vocabulario WAIS III	Circunferencia cintura
Antecedente familiar demencia		Insulina
		HDL
		HADS-Ansiedad
		HADS-Depresión

Abreviaturas: FCR, Figura Compleja de Rey; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla R. 130.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y la Figura Compleja de Rey-30min: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	18,49	16,58	20,39	0,000	18,50	16,69	20,32	0,000
AF: Alta	0,42	-1,43	2,27	0,657	0,09	-1,67	1,85	0,918
AF: Moderada	1,33	-0,39	3,05	0,130	0,91	-0,73	2,55	0,278
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,26	-0,34	-0,18	<b>0,000</b>	-0,28	-0,36	-0,19	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-2,43	-3,58	-1,29	<b>0,000</b>	-2,16	-3,25	-1,06	<b>0,000</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,34	-1,62	0,94	0,606	-0,39	-1,61	0,83	0,533
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,16	-1,56	1,24	0,821	0,00	-1,33	1,33	0,999
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	-	-	-	-	0,22	0,04	0,39	<b>0,016</b>
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	1,54	0,70	2,38	<b>0,000</b>

Variable dependiente: FCR-30min. Modelo A, AIC: 2205,67, BIC: 2236,62; Modelo B, AIC: 2173,81, BIC: 2212,37.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; FCR, Figura Compleja de Rey; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 131.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y la Figura Compleja de Rey-30min: Modelo C

	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	19,51	17,39	21,63	0,000
AF: Alta	-0,16	-2,00	1,68	0,864
AF: Moderada	0,81	-0,86	2,48	0,341
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,29	-0,37	-0,21	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-2,40	-3,64	-1,16	<b>0,000</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,22	-1,45	1,01	0,726
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,08	-1,41	1,26	0,911
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	0,20	0,03	0,38	<b>0,024</b>
Vocabulario-WAIS III	1,60	0,76	2,44	<b>0,000</b>
Tabaco: Fumador	-1,45	-2,97	0,07	0,061
Tabaco: Ex fumador	-0,74	-1,96	0,48	0,233
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	-0,53	-2,32	1,25	0,557
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Insulina	0,00	-0,09	0,09	0,954
HDL	0,01	-0,03	0,04	0,660
HADS-Ansiedad	-0,01	-0,23	0,20	0,901
HADS-Depresión	0,11	-0,15	0,37	0,401

Variable dependiente: FCR-30min. Modelo C, AIC: 2182,23, BIC: 2248,83.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; FCR, Figura Compleja de Rey; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

### 10.2.3.2. AF de ocio y los test cognitivos del IMLP

En los análisis multivariantes, la mayor práctica de AF de ocio se relaciona con un menor rendimiento en la puntuación del recuerdo demorado del TAVEC en los modelos de regresión B y C, aunque la relación no alcanza la significación estadística (**Tablas R.136-R.137**).

La AF de ocio no muestra asociación con los test FCSRT-recuerdo demorado y la FCR-30 min (**Tablas R.133-R.134; R.139-R.140**).

**Tabla R. 132.** Variables seleccionadas para el análisis de actividad física de ocio y el test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke-recuerdo demorado

Variablen en el Modelo A	Variablen confusoras del FCSRT-recuerdo demorado	Variablen confusoras de la AF ocio
AF ocio FCSRT-recuerdo demorado Edad Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Edad IPS Educación Vocabulario WAIS III HADS-Ansiedad	Edad IPS Vocabulario WAIS III AdMed-T Tipo de fumador Obesidad IMC Circunferencia cintura Insulina HDL HADS-Ansiedad HADS-Depresión

Abreviaturas: FCSRT, test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad.

**Tabla R. 133.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke-recuerdo demorado: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	15,45	15,20	15,70	0,000	15,44	15,20	15,68	0,000
AF ocio	-0,00	-0,01	0,00	0,144	-0,00	-0,01	0,00	0,148
Edad	-0,02	-0,04	-0,01	<b>0,003</b>	-0,03	-0,04	-0,01	<b>0,000</b>
Género: Mujer	0,01	-0,20	0,21	0,955	0,03	-0,17	0,23	0,787
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,02	-0,25	0,21	0,862	-0,00	-0,23	0,22	0,973
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,03	-0,29	0,22	0,804	-0,05	-0,30	0,20	0,693
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	0,31	0,17	0,44	<b>0,000</b>
HADS-Ansiedad	-	-	-	-	0,04	0,00	0,07	<b>0,035</b>

Variable dependiente: FCSRT-recuerdo demorado. Modelo A, AIC: 974,70, BIC: 1001,66; Modelo B, AIC: 955,98, BIC: 990,65.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; FCSRT, test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 134.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke-recuerdo demorado: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	15,23	14,90	15,55	0,000
AF ocio	-0,00	-0,01	0,00	0,157
Edad	-0,02	-0,04	-0,01	<b>0,003</b>
Género: Mujer	0,06	-0,18	0,30	0,639
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,02	-0,24	0,21	0,888
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,04	-0,29	0,20	0,743
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,24	0,08	0,39	<b>0,003</b>
HADS-Ansiedad	0,03	-0,01	0,07	0,214
IPS	-0,01	-0,01	0,00	0,134
AdMed-T: Alta	0,11	-0,16	0,38	0,430
AdMed-T: Moderada	0,14	-0,11	0,39	0,285
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,22	-0,06	0,50	0,119
Tabaco: Ex fumador	0,14	-0,09	0,36	0,226
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,00	-0,02	0,01	0,383
Insulina	0,00	-0,01	0,02	0,679
HDL	-0,00	-0,01	0,00	0,283
HADS-Depresión	0,03	-0,02	0,08	0,259

Variable dependiente: FCSRT-recuerdo demorado. Modelo C, AIC: 965,34, BIC: 1034,67.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IPS, Índice de Posición Social; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; FCSRT, test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 135.** Variables seleccionadas para el análisis de actividad física de ocio y el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense-recuerdo demorado

Variabes en el Modelo A	Variabes confusoras del TAVEC-recuerdo demorado	Variabes confusoras de la AF ocio
AF ocio	Edad	Edad
TAVEC-recuerdo demorado	Género	IPS
Edad	IPS	Vocabulario WAIS III
Género	Educación	AdMed-T
ApoE4	Vocabulario WAIS III	Tipo de fumador
Antecedente familiar demencia		Obesidad
		IMC
		Circunferencia cintura
		Insulina
		HDL
		HADS-Ansiedad
		HADS-Depresión

Abreviaturas: TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla R. 136.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense-recuerdo demorado: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	10,74	10,09	11,40	0,000	10,63	10,01	11,25	0,000
AF ocio	-0,01	-0,03	0,00	0,136	-0,02	-0,03	0,00	0,056
Edad	-0,12	-0,16	-0,08	<b>0,000</b>	-0,14	-0,18	-0,11	<b>0,000</b>
Género: Mujer	1,33	0,79	1,87	<b>0,000</b>	1,44	0,93	1,96	<b>0,000</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,11	-0,50	0,73	0,717	0,09	-0,49	0,67	0,764
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,20	-0,47	0,86	0,563	0,22	-0,41	0,86	0,488
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	1,12	0,77	1,46	<b>0,000</b>

Variable dependiente: TAVEC-recuerdo demorado. Modelo A, AIC: 1646,23, BIC: 1673,20; Modelo B, AIC: 1610,11, BIC: 1640,93.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 137.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense-recuerdo demorado: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	10,54	9,71	11,36	0,000
AF ocio	-0,02	-0,03	0,00	0,061
Edad	-0,14	-0,18	-0,10	<b>0,000</b>
Género: Mujer	1,41	0,81	2,00	<b>0,000</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,14	-0,45	0,72	0,648
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,22	-0,41	0,86	0,496
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,95	0,55	1,36	<b>0,000</b>
IPS	-0,02	-0,04	0,00	0,085
AdMed-T: Alta	0,22	-0,48	0,92	0,530
AdMed-T: Moderada	0,11	-0,54	0,75	0,752
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,05	-0,67	0,76	0,903
Tabaco: Ex fumador	-0,04	-0,62	0,54	0,893
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IMC	0,03	-0,05	0,10	0,487
Insulina	0,00	-0,04	0,05	0,855
HDL	0,01	-0,01	0,02	0,570
HADS-Ansiedad	0,06	-0,04	0,17	0,228
HADS-Depresión	-0,06	-0,19	0,06	0,317

Variable dependiente: TAVEC-recuerdo demorado. Modelo C, AIC: 1624,44, BIC: 1693,78.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IPS, Índice de Posición Social; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 138.** Variables seleccionadas para el análisis de actividad física de ocio y la Figura Compleja de Rey-30min

Variablen en el Modelo A	Variablen confusoras de la FCR-30min	Variablen confusoras de la AF ocio
AF ocio FCR-30min Edad Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Edad Género IPS Educación Vocabulario WAIS III	Edad IPS Vocabulario WAIS III AdMed-T Tipo de fumador Obesidad IMC Circunferencia cintura Insulina HDL HADS-Ansiedad HADS-Depresión

Abreviaturas: FCR, Figura Compleja de Rey; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla R. 139.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y la Figura Compleja de Rey-30min: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$	Coficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	19,11	17,72	20,50	0,000	18,85	17,52	20,17	0,000
AF ocio	0,02	-0,02	0,05	0,309	0,01	-0,02	0,05	0,454
Edad	-0,27	-0,35	-0,18	<b>0,000</b>	-0,28	-0,36	-0,19	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-2,13	-3,29	-0,98	<b>0,000</b>	-1,90	-3,00	-0,80	<b>0,001</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,36	-1,66	0,95	0,592	-0,41	-1,65	0,84	0,521
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,06	-1,48	1,36	0,930	0,08	-1,28	1,43	0,910
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	-	-	-	-	0,23	0,05	0,40	<b>0,012</b>
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	1,52	0,66	2,37	<b>0,000</b>

Variable dependiente: FCR-30min. Modelo A, AIC: 2165,92, BIC: 2192,87; Modelo B, AIC: 2135,17, BIC: 2169,67.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; FCR, Figura Compleja de Rey; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 140.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y la Figura Compleja de Rey-30min: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	20,11	18,32	21,90	0,000
AF ocio	0,02	-0,02	0,05	0,385
Edad	-0,29	-0,37	-0,20	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-2,00	-3,26	-0,73	<b>0,002</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,27	-1,53	0,98	0,671
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,01	-1,35	1,36	0,992
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	0,22	0,04	0,40	<b>0,015</b>
Vocabulario-WAIS III	1,60	0,75	2,46	<b>0,000</b>
AdMed-T: Alta	-0,76	-2,25	0,73	0,320
AdMed-T: Moderada	-0,73	-2,12	0,66	0,302
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-1,38	-2,91	0,15	0,077
Tabaco: Ex fumador	-0,61	-1,85	0,63	0,337
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	-0,54	-2,37	1,29	0,562
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Insulina	0,00	-0,09	0,09	0,960
HDL	0,00	-0,03	0,04	0,885
HADS-Ansiedad	-0,01	-0,24	0,21	0,901
HADS-Depresión	0,14	-0,13	0,40	0,319

Variable dependiente: FCR-30min. Modelo C, AIC: 2146,23, BIC: 2216,37.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; FCR, Figura Compleja de Rey; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

### 10.2.3.3. Análisis multivariantes de AF y otros test cognitivos individuales

En el test de Stroop, los sujetos en el grupo de AF moderada y AF alta obtienen mejor puntuación en el total de palabras en comparación con los sujetos que realizan baja AF. Estas diferencias son estadísticamente significativas, pero el efecto no es gradual, es decir, los sujetos con AF moderada realizan el test cognitivo mejor que los sujetos con AF alta (**Tablas R.142-R.143**).

Respecto a la AF en tiempo de ocio, a mayor AF, se observan puntuaciones más bajas en el aprendizaje inmediato del TAVEC; esta relación es significativa en el modelo B ajustado por edad, género, ApoE4, antecedente familiar de demencia, educación e inteligencia premórbida (**Tablas R.145-R.146**).

Los demás test cognitivos individuales no muestran asociación con el grado de AF (Tablas S.H4.28-S.H4.40 del Anexo X. Tablas suplementarias de los resultados de la Hipótesis 4) ni con la AF en tiempo de ocio (Tablas S.H4.41-S.H4.53 del Anexo X. Tablas suplementarias de los resultados de la Hipótesis 4).

**Tabla R. 141.** Variables seleccionadas para el análisis de grado de actividad física y el Stroop-total palabras

VARIABLES EN EL MODELO A	VARIABLES CONFUSORAS DEL STROOP-TOTAL PALABRAS	VARIABLES CONFUSORAS DE LA AF
AF	Edad	Género
Stroop-total palabras	IPS	Tipo de fumador
Edad	Educación	Obesidad
Género	Vocabulario WAIS III	IMC
ApoE4	HADS-Depresión	Circunferencia cintura
Antecedente familiar demencia		Insulina
		HDL
		HADS-Ansiedad
		HADS-Depresión

Abreviaturas: AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad.

**Tabla R. 142.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el Stroop-total palabras: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	102,49	97,17	107,81	0,000	102,52	97,34	107,70	0,000
AF: Alta	6,86	1,72	12,00	<b>0,009</b>	6,37	1,37	11,38	<b>0,013</b>
AF: Moderada	7,54	2,75	12,33	<b>0,002</b>	6,86	2,19	11,53	<b>0,004</b>
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,73	-0,95	-0,50	<b>0,000</b>	-0,81	-1,03	-0,59	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-3,19	-6,38	-0,01	0,050	-2,65	-5,76	0,46	0,095
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,27	-3,83	3,29	0,882	-0,41	-3,87	3,05	0,816
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,76	-4,66	3,15	0,705	-0,65	-4,45	3,15	0,738
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	4,69	2,64	6,75	<b>0,000</b>

Variable dependiente: Stroop-total palabras. Modelo A, AIC: 2930,57, BIC: 2961,53; Modelo B, AIC: 2913,85, BIC: 2947,54.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 143.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el Stroop-total palabras: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	104,96	98,95	110,97	0,000
AF: Alta	4,89	-0,33	10,12	0,067
AF: Moderada	5,83	1,09	10,57	<b>0,016</b>
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,84	-1,07	-0,61	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-2,95	-6,46	0,56	0,099
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,31	-3,80	3,18	0,863
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,43	-4,24	3,37	0,823
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	4,78	2,69	6,86	<b>0,000</b>
Tabaco: Fumador	-4,02	-8,32	0,29	0,067
Tabaco: Ex fumador	-2,10	-5,56	1,37	0,235
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	1,78	-3,25	6,81	0,489
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Insulina	-0,01	-0,26	0,24	0,949
HDL	0,02	-0,07	0,12	0,647
HADS-Ansiedad	-0,02	-0,64	0,60	0,960
HADS-Depresión	-0,51	-1,25	0,23	0,175

Variable dependiente: Stroop-total palabras. Modelo C, AIC: 2912,24, BIC: 2978,02.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 144.** Variables seleccionadas para el análisis de actividad física de ocio y el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense-aprendizaje inmediato

Variabes en el Modelo A	Variabes confusoras del TAVEC-aprendizaje inmediato	Variabes confusoras de la AF ocio
AF ocio TAVEC-aprendizaje inmediato Edad Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Edad Género IPS Educación Vocabulario WAIS III	Edad IPS Vocabulario WAIS III AdMed-T Tipo de fumador Obesidad IMC Circunferencia cintura Insulina HDL HADS-Ansiedad HADS-Depresión

Abreviaturas: TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla R. 145.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense-aprendizaje inmediato: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	49,15	46,96	51,34	0,000	48,70	46,63	50,77	0,000
AF ocio	-0,05	-0,10	0,01	0,081	-0,06	-0,11	-0,01	<b>0,027</b>
Edad	-0,40	-0,53	-0,27	<b>0,000</b>	-0,43	-0,56	-0,31	<b>0,000</b>
Género: Mujer	3,72	1,90	5,54	<b>0,000</b>	4,13	2,42	5,85	<b>0,000</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,44	-1,62	2,49	0,676	0,34	-1,59	2,27	0,731
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,29	-1,95	2,53	0,801	0,50	-1,62	2,61	0,644
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	-	-	-	-	0,30	0,03	0,58	<b>0,031</b>
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	2,97	1,64	4,30	<b>0,000</b>

Variable dependiente: TAVEC-aprendizaje inmediato. Modelo A, AIC: 2489,62, BIC: 2516,58; Modelo B, AIC: 2451,59, BIC: 2486,26.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla R. 146.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense-aprendizaje inmediato: Modelo C

	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	48,63	45,87	51,39	0,000
AF ocio	-0,05	-0,11	0,01	0,088
Edad	-0,42	-0,56	-0,29	<b>0,000</b>
Género: Mujer	4,29	2,29	6,28	<b>0,000</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,17	-1,79	2,13	0,866
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,57	-1,56	2,69	0,600
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	0,32	0,04	0,60	<b>0,026</b>
Vocabulario-WAIS III	3,01	1,67	4,36	<b>0,000</b>
AdMed-T: Alta	-0,32	-2,65	2,02	0,789
AdMed-T: Moderada	-0,98	-3,15	1,19	0,378
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	1,38	-1,01	3,77	0,258
Tabaco: Ex fumador	0,37	-1,57	2,32	0,707
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IMC	0,16	-0,09	0,41	0,216
Insulina	-0,04	-0,18	0,10	0,582
HDL	0,02	-0,04	0,07	0,567
HADS-Ansiedad	-0,05	-0,39	0,30	0,800
HADS-Depresión	-0,10	-0,52	0,32	0,639

Variable dependiente: TAVEC-aprendizaje inmediato. Modelo C, AIC: 2465,73, BIC: 2534,92.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.





## **Discusión**



## 1. Resultados más relevantes

Hipótesis 1: A mayor grado de adherencia a dMed, mayores niveles de  $\beta A$ , menores niveles de  $\tau$  y  $p\text{-}\tau$  y menores ratios de  $\tau/\beta A$  y  $p\text{-}\tau/\beta A$  en LCR

- No hay diferencias en los niveles de  $\beta A$  entre los grupos de adherencia a dMed baja, moderada o alta en los índices de Trichopoulou y PREDIMED. Las personas con adherencia a dMed alta según el “Cuestionario Breve de dMed” tienen niveles de  $\beta A$  en LCR que tienden a ser significativamente más altos ( $p=0,088$ ). Este hallazgo se mantiene en los modelos ajustados.
- No hay diferencias en los niveles de  $\tau$  y  $p\text{-}\tau$  entre los grupos de adherencia a dMed baja, moderada o alta en los índices de PREDIMED y “Cuestionario Breve de dMed”. Los sujetos con adherencia a dMed moderada según el índice de Trichopoulou, pero no los de adherencia alta, tienen niveles de  $\tau$  y  $p\text{-}\tau$  más elevados en LCR ( $p=0,032$  y  $p=0,045$ , respectivamente), que los sujetos con adherencia baja. Estos hallazgos se mantienen en los modelos ajustados.
- No se observan diferencias significativas en los ratios  $\tau/\beta A$  y  $p\text{-}\tau/\beta A$  en ninguno de los tres grupos de adherencia en los tres índices.

Hipótesis 2: A mayor grado de adherencia a dMed, mayores rendimientos en pruebas de cognición global, de memoria, de función ejecutiva y de velocidad de procesamiento

- Los sujetos con mayor adherencia a dMed en el “Cuestionario Breve de dMed” tienen mejores rendimientos en pruebas de función ejecutiva. No hay diferencias significativas en los grupos de adherencia definidos por el índice de PREDIMED.
- Los sujetos con mayor adherencia a dMed en el índice PREDIMED tienen mejores rendimientos en pruebas de velocidad de procesamiento. No hay diferencias significativas en los grupos de adherencia definidos por el “Cuestionario Breve de dMed”.
- Paradójicamente, las personas con mayor adherencia a dMed en el índice de Trichopoulou muestran rendimientos significativamente más bajos en una prueba de función ejecutiva (TMT-B) y en una prueba de velocidad de procesamiento (total palabras-Stroop).

- No se observan diferencias significativas en cognición global (MMSE) ni en memoria, en ninguno de los tres grupos de adherencia en los tres índices.

Hipótesis 3: A mayor grado de AF, mayores niveles de  $\beta A$ , menores niveles de  $\tau$  y  $p\text{-}\tau$  y menores ratios de  $\tau/\beta A$  y  $p\text{-}\tau/\beta A$  en LCR

- No hay diferencias significativas en los niveles de marcadores de EA en LCR en los grupos de AF baja, moderada y alta, ni en la realización de AF de ocio.

Hipótesis 4: A mayor grado de AF, mayores rendimientos en pruebas de cognición global, de memoria, de función ejecutiva y de velocidad de procesamiento

- Los sujetos que realizan AF moderada o alta presentan rendimientos más bajos en una prueba de cognición global, como el MMSE, en comparación con los sujetos más sedentarios.
- Los sujetos que realizan poca AF muestran rendimientos mejores en memoria a largo plazo. En el caso de la AF de ocio, estas diferencias tienden a ser significativas.
- Los sujetos que realizan AF moderada o alta muestran rendimientos mejores en una prueba de velocidad de procesamiento (total palabras del Stroop).
- No se observan diferencias significativas en función ejecutiva ni memoria global en los grupos de AF baja, moderada y alta, ni en la realización de AF de ocio.

## 2. Discusión de resultados

### 2.1. Población de estudio. Selección de la muestra

#### 2.1.1. Datos demográficos

Los sujetos incluidos en el estudio no muestran diferencias significativas respecto a la población excluida en distribución por géneros, genotipo ApoE4, antecedentes familiares de demencia y las variables de exposición adherencia a dMed y actividad física (**Tabla R.1**). Sí que se observan diferencias significativas en edad y años de educación, lo que se explica por el hecho de que se excluyeron las personas con indicios de deterioro cognitivo (presentar una puntuación  $\geq 0,5$  en el CDR y/o una puntuación  $< 26$  en el MMSE) (87,95).

Se considera que el tamaño de la muestra es aceptable para los objetivos que se persiguen, dado que las potencias obtenidas son mayores del 70%. Hay tres análisis en los que la potencia es limitada: la comparación de los niveles de  $\beta A$  en LCR entre las categorías de adherencia a dMed baja y alta del índice del estudio PREDIMED (potencia del 56%), la comparación de los niveles de  $\beta A$  en LCR entre las categorías de AF baja y moderada (potencia del 58%) y la comparación de los niveles de  $\beta A$  en LCR entre las categorías de AF baja y alta (potencia del 53%).

La muestra estudiada en este trabajo de tesis doctoral, presenta una mediana de edad de 56,00 años (**Tabla R.1**), sensiblemente inferior a las cohortes analizadas en otros estudios, como el WHICAP, EEUU (174), TCS, Francia (176), *Uppsala Longitudinal Study*, Suecia (188), MAP, EEUU (114,148,158), *Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Study of Aging* (AIBL), Australia (222), *Chicago Health and Aging Project*, EEUU (153,275), *German Interdisciplinary Longitudinal Study on Adult Development and Aging*, Alemania (271), *Nurses' Health Study*, EEUU (224), etc. Este hecho no es casual, y es fruto del planteamiento inicial del estudio PGA, dado que se conoce que el proceso patológico de la EA comienza de 10 a 20 años antes de la aparición de los primeros síntomas clínicos hacia los 65-70 años (16,56,57). Otros grupos de trabajo han comenzado a aplicar este abordaje en poblaciones más jóvenes de 53-54 años (203,280,322), 57-59 años (154,312) y 60-62 años (177,293,302).

El porcentaje de mujeres en la muestra seleccionada (56,70%) (**Tabla R.1**) es ligeramente superior al de la población guipuzcoana para este grupo de edad (51,02%) según los últimos datos del Instituto Vasco de Estadística en 2014 (385).

El número medio de años de educación en los sujetos estudiados fue de 14,00 (**Tabla R.1**), lo que equivale a estudios superiores y es el esperable teniendo en cuenta el rango de edades. Este nivel educativo es comparable al de las cohortes analizadas en otros trabajos, que tienen una media de entre 12 y 16 años de educación: MAP (114,267), *Mayo Clinic Study of Aging* (276,292), *Coronary Artery Risk Development in Young Adults* (313), *The Adult Children Study* (325), *Fitness for the Aging Brain Study* (336).

### 2.1.2. Datos genéticos

El genotipo ApoE4 está presente en un 25,50% (**Tabla R.1**); porcentaje similar al de las cohortes WHICAP (24-28% de portadores de ApoE4) (134,174,197,198), MAP (23% de portadores de ApoE4) (148), *Mayo Clinic Study of Aging* (25% de portadores de ApoE4) (292) y AIBL (26% de portadores de ApoE4) (222). Hay poblaciones que presentan mayores porcentajes de portadores de ApoE4, como *Cache County Study on Memory* (31%) (159), *Uppsala Longitudinal Study* (32%) (188) o *Cardiovascular risk factors, Aging and Incidence of Dementia* (34%) (269) y poblaciones con porcentajes más bajos como el estudio italiano *Conselice Study of Brain Aging* con un 16,4% de portadores (273). En comparación con cohortes españolas, la muestra de estudio presenta un mayor porcentaje de portadores de ApoE4, que en el estudio PREDIMED fue de 13,4% (227). En un estudio realizado en pacientes con EA y controles, la prevalencia de portadores de ApoE4 fue inferior al 10% entre los controles de origen vasco (375). A nivel mundial, la prevalencia de portadores de ApoE4 se ha estimado en un 13,7% (88). El mayor porcentaje de portadores de ApoE4 en la población estudiada en este trabajo de tesis doctoral, puede estar en relación con un cierto sesgo en el reclutamiento de la cohorte, dado que las personas que son descendientes de pacientes con EA, tendrían un mayor interés y predisposición a participar en este tipo de estudios. De hecho, un 79,80% de la muestra tiene antecedentes familiares de demencia.

### 2.1.3. Variables de exposición

La mediana de puntuación de adherencia a dMed en el índice de Trichopoulou es de 5,00 puntos (**Tabla R.1**), similar a la obtenida en los estudios de Roberts y col. y Psaltopoulou y col. (199,220) y algo superior a la observada en otros trabajos (134,154,175,176,198,222,224,225). La mediana en los índices de PREDIMED (0-13) y el “Cuestionario Breve de dMed” (0-9) es de 7,00 puntos (**Tabla R.1**).

En este estudio, una mayor adherencia a dMed se asocia con un mayor consumo de suplementos vitamínico-minerales y de AGP n-3, menor porcentaje de fumadores, menor prevalencia de obesidad e hipertensión y menor circunferencia de la cintura. Además, hay una tendencia a la asociación entre mayor adherencia y mayor AF, menores niveles de triglicéridos e insulina y menor IMC (**Tablas R.7-R.9**). Atendiendo a los índices del estudio PREDIMED y el “Cuestionario Breve de dMed”, los sujetos más adheridos a la dMed son en mayor porcentaje mujeres, con menor TA diastólica, mayores niveles de HDL y menor ansiedad y depresión (**Tablas R.8-R.9**). No es de extrañar que la adherencia a dMed se asocie a menor comorbilidad cardiovascular y menor prevalencia de depresión (130,164). En las diferentes cohortes que estudian la dMed y la EA, también se observa que la mayor adherencia al patrón mediterráneo se relaciona con el género femenino, mayor AF, menor prevalencia de hipertensión, menor IMC y circunferencia de la cintura, menor porcentaje de fumadores y mayor consumo de suplementos vitamínico-minerales (153,159,174,176,198,203,225). En este trabajo, se ha observado una mayor asociación entre adherencia a dMed y variables cardiovasculares cuando se aplica el “Cuestionario Breve de dMed”, que cuando se aplica el índice de Trichopoulou. En los modelos de regresión lineal generalizada, se han incluido las variables que presentan relación con la variable de adherencia a dMed, como posibles variables de confusión.

La mediana de AF total de la muestra de estudio es de 34,65 METs-h/semana (**Tabla R.1**). Es decir, un sujeto que pese 70,60 kg (mediana de la muestra de estudio) consume aproximadamente 349,47 kcal/día realizando AF. Dado que su gasto energético en reposo ( $70,60 \text{ kg} \times 1 \text{ MET-h} \times 24 \text{ h}$ ) sería aproximadamente de 1694,40 kcal/día, añadiendo lo correspondiente a la AF, este sujeto consume un total de 2043,89 kcal/día. La mediana de la energía ingerida en la muestra objeto de estudio es de 2403,89 kcal/día, por lo que en esta población la ingesta es algo superior al gasto energético. El grado de AF, en general, es moderado-alto; 50 sujetos realizan baja AF, 208 sujetos moderada AF y 109 sujetos AF alta (**Figura R.5**). Respecto a la AF de ocio, la mediana de la población se sitúa en 14,60 METs-h/semana, que corresponde a menos de la mitad de METs-h/semana de la AF total de la muestra. La muestra del presente estudio realiza más AF, que las estudiadas en otros trabajos (325), pero también se trata de una población más joven.

El mayor grado de AF total y de AF de ocio se asocian a mayor adherencia a dMed, menor porcentaje de fumadores, menor prevalencia de obesidad, menor IMC, menor circunferencia de la cintura, menores niveles de insulina, mayores niveles de HDL y menor ansiedad y depresión (**Tablas R.10-R.12**). Hay una tendencia a que el mayor grado de AF total y AF de ocio se relacionen con menor prevalencia de hipertensión y menores cifras de TA sistólica, TA diastólica y triglicéridos. Estas asociaciones y beneficios de la AF son ampliamente conocidos (134,245-247), y se han descrito en estudios sobre AF y EA (134,203,280,293,305). Además, la realización de más actividades de ocio se correlaciona con mayor edad, mejor IPS y mayor grado de inteligencia premórbida (**Tabla R.11**). Este dato contrasta con el de otros trabajos, dado que no es habitual encontrar poblaciones que a más edad realicen más actividades de ocio (134,280,316). En cualquier caso, todas estas posibles variables de confusión han sido incluidas en los análisis multivariantes, como variables de ajuste.

#### 2.1.4. Variables objeto de estudio

La muestra de 211 sujetos con datos de LCR no difiere de los 156 sujetos restantes en edad, género, genotipo ApoE4, historia familiar de demencia, nivel educativo, adherencia a dMed y AF (**Tabla R.2**). Por lo que, se descarta un sesgo de selección. Los niveles medios de  $\beta A$ , *tau* y *p-tau* en LCR están dentro del rango de normalidad, según los puntos de corte empleados en el laboratorio de Neurociencias del Hospital Sant Pau en Barcelona ( $\beta A$ : 580 pg/ml; *tau*: 350 pg/ml y *p-tau*: 61 pg/ml) y los puntos de corte que se establecen en otros estudios (45-48).

Se ha observado que los portadores de ApoE4 muestran niveles de  $\beta A$  significativamente más bajos y hay una correlación negativa significativa entre los niveles de  $\beta A$  y las cifras de TA. Igualmente, los niveles de *tau* y *p-tau* en LCR son más altos cuanto mayor es la edad, cifras de TA y niveles de glucosa, así como en diabéticos e hipertensos. Estas asociaciones coinciden con las descritas por otros autores (386-389). A la hora de realizar los análisis multivariantes, estas variables han sido tenidas en cuenta, como posibles variables de confusión.

Los rendimientos cognitivos obtenidos en la población de estudio son normales de acuerdo con los criterios de inclusión. La mediana de la muestra en el MMSE es de 29,00 puntos, lo que equivale a población sana. Se han excluido los sujetos con puntuaciones inferiores a 26,00. Respecto a los índices de funciones cognitivas (**Tabla**

**R.5)**, las medianas se sitúan entre 0 y 1, lo que refleja puntuaciones normales, algo superiores a la media para estas edades y niveles educativos. En cuanto a los test cognitivos individuales, las medianas de puntuación obtenidas en la población de estudio están dentro de los rangos de normalidad, según los criterios de puntuación de cada prueba.

El cuestionario MMSE guarda relación con la edad, el IPS, la educación y la inteligencia premórbida (**Tabla R.17**), como ya se ha puesto de manifiesto en otros estudios (359,390,391). Además, se obtiene que los portadores del genotipo ApoE4 y los sujetos con antecedentes familiares de demencia puntúan algo mejor en el MMSE (**Tabla R.18**). En la regresiones lineales generalizadas, estas variables han sido introducidas como posibles variables de confusión del MMSE. Las puntuaciones de los índices de funciones cognitivas se asocian al IPS, educación, inteligencia premórbida, ansiedad y depresión (**Tabla R.19**), como ya se ha observado en otros estudios (359,390,391). En la muestra de estudio, en los índices de memoria, IMG e IMLP, las mujeres puntúan significativamente mejor que los hombres (**Tabla R.20**). Este no es un hallazgo que se describa en las pruebas de memoria empleadas (360,361,363), sino que ocurre singularmente en esta muestra. En las regresiones lineales generalizadas de ambos índices de memoria, el género ha sido incluido como posible variable de confusión. Respecto a los test individuales, todos ellos se relacionan con la edad, el IPS, la educación y la inteligencia premórbida (**Tablas R.21-R.25**), como ya ha sido descrito por otros autores (359,390,391). Además, coincidiendo con los índices de funciones cognitivas, algunos test se relacionan con las puntuaciones de ansiedad y depresión (**Tablas R.22-R.25**) y con el género (**Tablas R.26-R.28; Tabla R.30**), lo que se ha tenido en cuenta en la regresiones lineales generalizadas.

## 2.2. Consideraciones metodológicas

### 2.2.1. Adherencia a dieta mediterránea

Los índices de adherencia a dMed de Trichopoulou, PREDIMED y el “Cuestionario Breve de dMed” clasifican de forma diferente los grados de adherencia a dMed de los participantes (**Figura R.4**), tal como reflejan los índices Kappa de Cohen obtenidos. El índice de Trichopoulou y el “Cuestionario Breve de dMed” han mostrado tener baja correlación en otro estudio (187). Teniendo en cuenta la asociación con variables cardiovasculares y antropométricas (**Tablas R.7-R.9**) con las que la dMed guarda una estrecha relación, el índice que mejor refleja el grado de adherencia a la dMed parece ser el “Cuestionario Breve de dMed”. En el presente trabajo, por tanto, se va a hacer más hincapié en los resultados que se han obtenido aplicando este índice.

La distribución de la población según los índices de Trichopoulou y PREDIMED es normal (**Figuras R.1-R.2**), mientras que la del “Cuestionario Breve de dMed” es asimétrica (**Figura R.3**). La diferencia puede deberse a los límites empleados para los grupos de alimentos a la hora de obtener las puntuaciones del índice (**Tabla D.1**). El “Cuestionario Breve de dMed” es el índice que tiene los límites más bajos, seguido del índice de Trichopoulou y el de PREDIMED, que es el que establece límites más altos. En la puntuación del consumo de frutas y verduras, por ejemplo, el “Cuestionario Breve de dMed” otorga hasta 3 puntos si el consumo de vegetales y frutas es superior a 1 ración/día (**Figura M.4**) (180). En el índice de Trichopoulou los límites se han establecido según la mediana género específica de cada grupo de alimento en gramos/día (**Tabla D.2**), pero se han calculado las medianas en raciones/día para poder contrastar los resultados (**Tabla D.1**). En vegetales la mediana es de 1,94 raciones/día en mujeres y 1,78 raciones/día en hombres y el consumo de fruta asciende a 2,28 raciones/día en mujeres y 1,88 raciones/día en hombres; en ambos casos los límites son superiores a los del “Cuestionario Breve de dMed”. El índice del estudio PREDIMED, sin embargo, otorga hasta 2 puntos si el consumo de vegetales es superior a las 2 raciones/día y el de frutas superior a 3,5 raciones/día (**Figura M.3**) (179). Estos límites del índice de PREDIMED son similares a la definición de dMed (161), que establece como raciones de vegetales y frutas 2 raciones/día y 4 raciones/día, respectivamente. Sin embargo, en el caso del consumo de legumbres y pescado, la definición de dMed se acerca más a los límites del “Cuestionario Breve de dMed” y las medianas de consumo de la población (**Tabla D.1**).

Las diferentes clasificaciones obtenidas con el índice de Trichopoulou y los índices “*a priori*” se deben en gran parte a los límites que se establecen para cada grupo de alimento a la hora de puntuar. Sin embargo, otras de las posibles variantes metodológicas podrían ser: a) el número de componentes (nutrientes, alimentos o grupos de alimentos) que se consideran en el índice y b) la contribución (positiva o negativa) de cada componente a la puntuación total.

**a) Número de componentes que se consideran en el índice.** Los grupos de alimentos de vegetales, frutas, legumbres, pescado y carne se consideran en los tres índices de adherencia a dMed. Los cereales no se consideran en el índice del estudio PREDIMED, donde sí introducen los refrescos y los dulces y bollería (179). Tanto en el índice de PREDIMED como en el “Cuestionario Breve de dMed” se sustituye el alcohol por vino y el ratio AGM:AGS por el consumo de aceite de oliva (179,180).

**b) Contribución (positiva o negativa) de cada componente a la puntuación total.** En el índice de Trichopoulou los lácteos se consideran perjudiciales, aunque la definición de dMed recomienda un consumo de 2 raciones/día de lácteos (161). Los índices del estudio PREDIMED y el “Cuestionario Breve de dMed” no contemplan los lácteos entre los grupos de alimentos característicos de la dMed (179,180). Los cereales en el índice de Trichopoulou contribuyen de forma positiva a la puntuación total, mientras que en el “Cuestionario Breve de dMed” el pan blanco y el arroz contribuyen de forma negativa (180).

**Tabla D. 1.** Comparación de las raciones de consumo de alimentos característicos de la dieta mediterránea en diferentes estudios con la definición de dieta mediterránea y los límites establecidos en índices de adherencia a dieta mediterránea “*a priori*”

	Medianas de raciones de consumo de alimentos ajustados por energía						Definición de dMed (161)	Límites establecidos en el estudio PREDIMED (179)	Límites establecidos en el índice BC (180)
	Proyecto Gipuzkoa Alzheimer (PGA), Guipúzcoa			Samieri y col. 2013 (224), NHS, EEUU	Samieri y col. 2013 (175), WHS, EEUU	Wengreen y col., 2013 (159) CCMS, EEUU			
	Mujeres n=204	Hombres n=156	Total n=360	Mujeres n=14832 <sup>a</sup>	Mujeres n=6174 <sup>b</sup>	Total n=3580			
Alimentos, raciones/día									
Vegetales	1,94	1,78	1,89	2,40	3,80	2,30	≥2	≥2	≥1
Legumbres	0,28	0,28	0,28	0,30	0,30	0,21	≥0,29 (≥2/sem)	≥0,43 (≥3/sem)	≥0,29 (≥2/sem)
Frutas y frutos secos	2,28	1,88	2,14	2,50	2,80	2,40 <sup>c</sup>	≥4	≥3,5	≥1
Cereales	3,86	3,98	3,94	1,10 <sup>d</sup>	1,60 <sup>d</sup>	2,90	3-6	-	-
Pescado	0,40	0,35	0,39	0,10	0,30	0,14	≥0,29 (≥2/sem)	≥0,43 (≥3/sem)	≥0,43 (≥3/sem)
Ratio AGM:AGS	2,26	2,31	2,27	1,20	1,10	1,07	-	-	-
Carne	-	-	-	0,40	0,60	0,99	-	-	-
Carne roja	0,52	0,63	0,57	-	-	-	<0,29 (<2/sem)	<1	<1
Lácteos	1,31	0,90	1,08	-	-	0,5 <sup>e</sup>	2	-	-
Energía, kcal/día	2299,41	2566,23	2403,89	-	1737	1839,3 <sup>f</sup>	-	-	-

<sup>a</sup> Datos de 1998; <sup>b</sup> Los datos representan la media de consumo (raciones/día); <sup>c</sup> Sólo consideran frutas en este grupo; <sup>d</sup> Sólo consideran los cereales integrales en este grupo; <sup>e</sup> Sólo consideran los lácteos enteros o grasos en este grupo; <sup>f</sup> Tras excluir 125 sujetos por consumir ≤500 kcal/día o ≥5000 kcal/día.

Abreviaturas: NHS, *Nurses' Health Study*; WHS, *Women's Health Study*; CCMS, *Cache County Study on Memory*; dMed, dieta mediterránea; PREDIMED, Prevención con Dieta Mediterránea; BC, “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; sem, semana; AGM, ácidos grasos monoinsaturados; AGS, ácidos grasos saturados.

En los estudios que emplean el índice de Trichopoulou para medir la adherencia a dMed, las medianas o límites establecidos a la hora de otorgar los puntos se presentan en las **tablas D.1 y D.2**. En general, las cohortes tanto de EEUU como de Grecia, obtienen unas medianas más altas que las de la población objeto de estudio en este trabajo en el consumo de vegetales, pero inferiores en cuanto al consumo de cereales, pescado y el ratio de AGM:AGS (159,169,171,175,199,224). En cuanto a las legumbres y fruta, los consumos son bastante similares en todos los estudios, aunque llaman la atención los bajos consumos observados en el estudio de Trichopoulou y col. (171) en legumbres y en el estudio de Olsson y col. (188) en fruta. Respecto a los alimentos que se consideran perjudiciales en la dMed, el consumo de carne roja en la población del estudio PGA es inferior a la del estudio estadounidense de Roberts y col. (199). En los demás estudios, consideran tanto las carnes magras como las carnes rojas en este grupo de alimentos, por lo que la comparación con la mediana de la población es limitada. Aún y todo, cabe destacar el bajo consumo de carnes registrado entre las mujeres estadounidenses en los estudios de Samieri y col. (175,224). El consumo de lácteos de la población objeto de estudio en este trabajo es similar al de los estudios de Trichopoulou y col. (169,171) y superior al de los estudios de Roberts y col. y Olsson y col. (188,199). El porcentaje de sujetos que consumen alcohol de forma moderada es algo inferior al estudio de Roberts y col. (199), mientras que no se tienen datos de los demás estudios.

Las diferencias observadas en cuanto al consumo de los diferentes alimentos característicos de la dMed, se deben en gran parte a los hábitos alimentarios de cada país o región. No obstante, algunas de las variaciones se deben a las variantes metodológicas que existen al calcular el índice de Trichopoulou, como son: a) los alimentos que se incluyen dentro de los grupos de alimentos, b) las escalas de medida (gramos o raciones), c) cómo se define el consumo moderado de alcohol y d) el ajuste o no los alimentos por la energía consumida.

**a) Alimentos que se incluyen dentro de los grupos de alimentos.** En el caso de los cereales, por ejemplo, Olsson y col. (188) obtienen una mediana de consumo superior a la de la población, pero consideran las patatas en el grupo de los cereales, mientras que en los estudios de Samieri y col. (175,224), sólo consideran los cereales de tipo integral. Además, Olsson y col. (188) no consideran los AGM en el ratio AGM:AGS, sino que los sustituyen por los AGP.

**Tabla D. 2.** Medianas de consumo de alimentos característicos de la dieta mediterránea en diferentes estudios

	Proyecto Gipuzkoa Alzheimer (PGA), Guipúzcoa			Trichopoulou y col., 1995(169) Grecia		Trichopoulou y col., 2003 (171), EPIC, Grecia		Roberts y col., 2010 (199), EEUU		Olsson y col., 2015 (188) ULS, Suecia
	Mujeres n=204	Hombres n=156	Total n=360	Mujeres n=91	Hombres n=91	Mujeres n=13148	Hombres n=8895	Mujeres n=592	Hombres n=641	Hombres n=1038
Alimentos ajustados por energía										
Vegetales, g/día	151,71	134,72	145,08	248	303	499,6	549,9	155,3	143,5	67 <sup>a</sup>
Legumbres, g/día	41,69	41,55	41,68	49	60	6,7	9,1	43,0	47,2	-
Frutas, g/día	-	-	-	-	-	-	-	220,7	201,1	99
Frutas y frutos secos, g/día	257,32	219,82	244,65	216	249	356,3	362,5	-	-	-
Cereales, g/día	247,08	260,10	253,54	248	291	139,7	177,7	168,1	182,3	354 <sup>b</sup>
Pescado, g/día	47,78	41,14	47,53	-	-	18,8	23,7	14,2	15,2	25
Ratio AGM:AGS	2,26	2,31	2,27	1,6	1,6	1,7	1,7	1,03	1,05	0,34 <sup>c</sup>
Carne, g/día	-	-	-	91	109	89,8	120,8	-	-	91
Carne roja, g/día	42,82	47,60	44,96	-	-	-	-	91,5	120,6	-
Lácteos, g/día	190,77	159,23	182,12	194	201	191,1	196,7	347,8	325,9	361
Consumo de alcohol moderado %	57,80 <sup>d</sup>	52,60 <sup>d</sup>	55,60 <sup>d</sup>	-	-	-	-	61,3 <sup>e</sup>	68,3 <sup>e</sup>	-
Energía, kcal/día	2299,41	2566,23	2403,89	1760	2206	1863,0	2354,4	1656,3 <sup>f</sup>	1947,4 <sup>f</sup>	-
Índice de adherencia a dMed (0-9)	5,00	5,00	5,00	-	-	-	-	5,00	5,00	-

<sup>a</sup> Vegetales y legumbres; <sup>b</sup> Consideran las patatas dentro del grupo de cereales; <sup>c</sup> Consideran el ratio de ácidos grasos poliinsaturados frente a los saturados; <sup>d</sup> Consumo moderado de alcohol: >0 y ≤10 g etanol/día en mujeres y >0 y ≤20 g etanol/día en hombres; <sup>e</sup> Consumo moderado de alcohol: >0 y ≤30 g etanol/día; <sup>f</sup> Tras excluir 56 sujetos por consumir <600 kcal/día o >6000 kcal/día.

Abreviaturas: EPIC, *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*; ULS, *Uppsala Longitudinal Study*; AGM, ácidos grasos monoinsaturados; AGS, ácidos grasos saturados; dMed, dieta mediterránea.

**b) Escala de medida.** Las medianas de consumo se calculan respecto a gramos/día o raciones/día y la información, a través de los CFCA o recuerdos de 24h, se recoge en raciones/día. Al transformar las raciones en gramos, se introducen aun más variaciones en el cálculo del índice, porque esta transformación dependerá de las tablas de composición de alimentos que se empleen. En el índice original de Trichopoulou, sin embargo, se emplea la escala de medida gramos/día (169).

**c) Consumo moderado de alcohol.** El consumo moderado de alcohol en la población de estudio se ha definido como  $>0$  y  $\leq 10$  g etanol/día en mujeres y  $>0$  y  $\leq 20$  g etanol/día en hombres, que es lo que establecen las recomendaciones españolas (356). En los estudios de Trichopoulou y col., los de Samieri y col. y el de Olsson y col. (169,171,175,188,224), se ha considerado un límite ligeramente más alto:  $>5$  y  $\leq 25$  g etanol/día en mujeres y  $>10$  y  $\leq 50$  g etanol/día en hombres. El estudio de Roberts y col. (199), sin embargo, establece un límite general para hombres y mujeres de  $>0$  y  $\leq 30$  g etanol/día.

**d) Ajuste por energía consumida.** Para el cálculo del índice de Trichopoulou, los datos han sido ajustados por energía por el método propuesto por Willett (354,355), como lo hacen muchos otros grupos de investigación al emplear este índice (134,154,159,177,188,198,199,223,225). Algunos grupos de investigación no realizan este ajuste de energía (169,171,175,224). Respecto a los índices “*a priori*”, ni el del estudio PREDIMED ni el “Cuestionario Breve de dMed” realizan el ajuste de energía (179,180), por lo que en este estudio de tesis doctoral tampoco se ha realizado el ajuste de energía al calcular estos dos índices.

La mediana de energía ingerida por la población del estudio PGA es de 2403,89 kcal/día; consumo similar al obtenido por Trichopoulou y col. (169), pero superior al obtenido en los estudios estadounidenses (159,175,199). Llama la atención que en dos de estos últimos estudios se han excluido 125 y 56 sujetos por consumir  $\leq 500$  kcal/día o  $\geq 5000$  kcal/día y  $<600$  kcal/día o  $>6000$  kcal/día, respectivamente (159,199). En el presente estudio, se han excluido siete sujetos por presentar cifras de energía ingerida más allá de 2,5 DE de la media de la población (*outliers*), pero estos siete sujetos se encontraban dentro del rango de energía de 1000 kcal/día-4000 kcal/día. La recomendación general de consumo de energía en adultos es de 2000 kcal/día, que ha sido ligeramente superada en este estudio.

La recogida de datos sobre hábitos alimentarios a través de CFCA tiende a sobreestimar el consumo de alimentos. Con el fin de controlar esta sobreestimación, en el presente estudio, se ha realizado un análisis *cross-check* o análisis cruzado entre las preguntas generales sobre el consumo de ciertos grupos de alimentos y las sumas de los consumos de alimentos individuales considerados en cada grupo (346). El control de calidad incluye la muestra completa de 367 sujetos (**Tabla R.3**). Las correlaciones obtenidas entre los grupos de alimentos y las sumas de alimentos son altas ( $r_s > 0,600$ ), excepto para el grupo de vegetales ( $r_s = 0,383$ ). Este hecho se vino observando a la hora de recoger la información, pero no se consideró importante, ya que en las preguntas generales, los sujetos responden cuántos platos principales de vegetales consumen, sin tener en cuenta los vegetales que emplean a la hora de cocinar o los que emplean como acompañamiento.

En resumen, la recogida de datos en el presente estudio ha sido sometida a varios controles de calidad que minimizan los posibles errores que se cometen en este proceso. La información ha sido recogida en entrevista personalizada por profesionales cualificados y entrenados. El cálculo de los índices de adherencia a dMed se ha llevado a cabo con diferentes metodologías empleadas en diferentes cohortes españolas. Los índices no clasifican de igual manera la población, lo que coincide con un estudio en el que el índice de Trichopoulou y el “Cuestionario Breve de dMed” presentaban baja correlación (187). Otros estudios que emplean varios índices de adherencia a dMed, tampoco obtienen los mismos resultados con los índices “*a priori*” y el índice de Trichopoulou (190,191), y ponen de manifiesto que algunos índices no miden la adherencia al patrón mediterráneo, sino a otros patrones alimentarios saludables (191) y que es necesario emplear diferentes índices de dMed, ya que no miden exactamente lo mismo (190).

La determinación de la adherencia a dMed está sujeta a muchas variables: el número de componentes (nutrientes, alimentos o grupos de alimentos) que se consideran, los alimentos que se incluyen dentro de los grupos de alimentos, el punto de corte que se emplea para cada componente (“*a priori*” o mediante cálculo estadístico), las escalas de medida (gramos o raciones) y la contribución (positiva o negativa) de cada componente a la puntuación total (187). Parece que tendiendo en cuenta la definición actual de dMed (161), ningún índice mide el patrón mediterráneo al 100%. Lo que se mide es quien se aproxima más o menos a lo que podría ser una dieta

mediterránea. En este caso, parece que el índice de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” es el que mejor expresa la adherencia a dMed de la población del estudio PGA, y por ello, se hará hincapié en los resultados obtenidos aplicando este índice. No obstante, para poder afirmar con certeza que la dMed protege frente a diferentes enfermedades, es necesario emplear al menos dos índices de adherencia a dMed diferentes y obtener los mismos resultados con ambos. Es el caso de Dominguez y col., quienes empleando el índice de Trichopoulou y el índice del estudio PREDIMED han demostrado que la mayor adherencia a dMed disminuye la incidencia de diabetes y otros eventos cardiovasculares y reduce la mortalidad (189).

### 2.2.2. Actividad física

El grado de AF se ha medido a través del cuestionario IPAQ (versión larga) propuesto por la OMS, en una entrevista estructurada. Se ha empleado la versión larga para recoger información más detallada. Los datos han sido recogidos a través de una entrevista personalizada y no de forma autoadministrada, para evitar posibles errores de comprensión a la hora de rellenar el cuestionario. La información ha sido recogida siguiendo las instrucciones del IPAQ por profesionales formados y entrenados. Los datos han sido sometidos a los correspondientes controles de calidad con el fin de minimizar errores en la recogida de datos y clasificación de la muestra.

Se ha empleado una segunda variable de AF, la AF realizada en tiempo de ocio, ya que, en general, este tipo de actividad es el que suele marcar la diferencia entre una persona activa y una persona sedentaria. De hecho, muchos de los cuestionarios de AF se centran únicamente en estas actividades de ocio, como el cuestionario de Actividades de Ocio de Minnesota (257) o el cuestionario de Actividades de Ocio de Godin (259).

### 2.2.3. Biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo

El procedimiento de la punción lumbar y el manejo de las muestras se ha llevado a cabo por profesionales cualificados y formados, siguiendo los protocolos estandarizados (392). Las muestras han sido analizadas en el laboratorio de Neurociencias del Hospital Sant Pau en Barcelona, que está dentro del programa de control de calidad de la *Alzheimer's Association*.

#### 2.2.4. Estado cognitivo

El estado cognitivo se ha medido a través de una batería neuropsicológica amplia y exhaustiva, que permite medir de forma detallada las diferentes funciones cognitivas. Las pruebas empleadas son pruebas estandarizadas que se han llevado a cabo siguiendo los protocolos establecidos y por personal cualificado y formado.

#### 2.2.5. Metodología estadística

La metodología estadística empleada en el estudio consiste en análisis básicos y suficientes para probar las hipótesis planteadas. En los análisis multivariantes, se han empleado regresiones lineales generalizadas, que son apropiadas para trabajar con variables categóricas.

### **2.3. Análisis pormenorizado de los resultados**

#### 2.3.1. Hipótesis 1: A mayor grado de adherencia a dMed, mayores niveles de $\beta A$ , menores niveles de $\tau$ y $p\text{-}\tau$ y menores ratios de $\tau/\beta A$ y $p\text{-}\tau/\beta A$ en LCR

Se rechaza la hipótesis, porque no se han obtenido resultados significativos que demuestren que el mayor grado de adherencia a dMed se asocia a mejores niveles de biomarcadores de la EA en LCR. No hay diferencias en los niveles de  $\beta A$  entre los grupos de adherencia a dMed en los índices de Trichopoulou y PREDIMED, en los niveles de  $\tau$  y  $p\text{-}\tau$  entre los grupos de adherencia a dMed en los índices de PREDIMED y “Cuestionario Breve de dMed”, ni en los ratios  $\tau/\beta A$  y  $p\text{-}\tau/\beta A$  en ninguno de los tres índices de adherencia a dMed. Sin embargo, cabe comentar un hallazgo de interés obtenido con el “Cuestionario Breve de dMed” y otros hallazgos relevantes.

En la población del estudio PGA con muestra de LCR y datos de adherencia a dMed ( $n=207$ ), se observa una tendencia ( $p=0,088$ ) a que la mayor adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” se relacione con niveles más altos de  $\beta A$  en LCR en los análisis univariantes (**Tabla R.33**). Esta tendencia se confirma en las regresiones lineales generalizadas ajustadas por las diferentes variables de interés y variables de confusión en los modelos A, B y C (**Tablas R.44-R.45**). En los tres grupos de adherencia, las medianas de los niveles de  $\beta A$  están dentro de la normalidad.

Este hallazgo es acorde con la hipótesis y con los resultados del único estudio de adherencia a dMed y biomarcadores de alzhéimer del que se dispone (203). En dicho estudio, la mayor adherencia a dMed se asoció a menores depósitos de  $\beta$ A en el cerebro en una población (n=45) con una media de edad de 54 años (DE=11). La metodología empleada difiere de la del presente estudio, ya que la adherencia a dMed se determinó con el índice de Trichopoulou y los niveles de  $\beta$ A con PET-PiB. Tres de los cuatro estudios sobre biomarcadores y dietas similares a la mediterránea (204,205,207), obtienen resultados parecidos, ya que observan que tanto las dietas ricas en AGP-n3, vitamina B<sub>12</sub> y vitamina D, como las dietas bajas en AGS y con bajo índice glicémico, se relacionan con menor depósito de  $\beta$ A en cerebro.

No se observan diferencias en los niveles de  $\beta$ A entre los grupos de adherencia a dMed en el índice del estudio PREDIMED. En este caso la potencia del análisis fue del 56% al comparar el grupo de adherencia baja con el de adherencia alta.

Por otro lado, en esta misma población con muestra de LCR (n=207), se observa que los sujetos adheridos de forma moderada al índice de dMed de Trichopoulou, tienen niveles más altos de *tau* y *p-tau* en LCR, que los sujetos con baja adherencia. Estos hallazgos obtenidos en los análisis univariantes (**Tabla R.31**) se confirman en las regresiones lineales generalizadas ajustadas por las diferentes variables de interés y variables de confusión en los modelos A, B y C (**Tablas R.38-39; R.41-R.42**). En los tres grupos de adherencia, las medianas de los niveles tanto de *tau* y como de *p-tau* están dentro de la normalidad.

El único estudio de adherencia a dMed y biomarcadores de la EA disponible en la literatura, sólo estudia los niveles de  $\beta$ A en PET-PiB y no los niveles de *tau* y *p-tau* (203). Entre los otros cuatro estudios sobre biomarcadores y dietas similares a la mediterránea (204-207), el estudio de intervención de Bayer-Carter y col. es el único que analiza los niveles de *tau* y *p-tau*. Sin embargo, no se observó ninguna asociación entre los niveles de estos biomarcadores y la ingesta de dietas con alto aporte de AGS y alto índice glicémico ni con las dietas pobres en AGS y con bajo índice glicémico (206). El presente estudio, por tanto, es el primero en analizar la relación entre dMed y niveles de *tau* y *p-tau*.

Los hallazgos no son los esperados respecto a la hipótesis inicial. Los sujetos clasificados como “baja” adherencia a dMed en el índice de Trichopoulou presentan los niveles más bajos de *tau* y *p-tau* en comparación con los dos grupos más adheridos a

dMed (**Tabla R.31**). En un análisis más a fondo de este grupo de “baja” adherencia, llama la atención que la mayor parte de estos sujetos precisen tratamiento antihipertensivo con Enalapril. De la población del estudio PGA con muestra de LCR sólo 9 sujetos consumen Enalapril. De estos 9 sujetos, 8 están clasificados en el grupo de “baja” adherencia a dMed y presentan unos niveles de *tau* y *p-tau* muy bajos. Como se ha comprobado en este y otros estudios, los niveles de *tau* se relacionan con las cifras de TA y con la hipertensión (**Tablas R.13-R.14**) (386). Los sujetos hipertensos tienen niveles más altos de *tau* que los no hipertensos ( $p=0,033$ ) (**Tabla R.14**) (386). Es posible que los medicamentos antihipertensivos como el Enalapril puedan haber afectado los resultados. Si este hecho explica los bajos niveles de *tau*, se ha de investigar en posteriores análisis.

### 2.3.2. Hipótesis 2: A mayor grado de adherencia a dMed, mayores rendimientos en pruebas de cognición global, de memoria, de función ejecutiva y de velocidad de procesamiento

Se rechaza la hipótesis, porque no se han obtenido resultados significativos que demuestren que el mayor grado de adherencia a dMed se asocia a mejores rendimientos en pruebas de cognición global, de memoria, de función ejecutiva y de velocidad de procesamiento. No hay diferencias significativas en función ejecutiva y velocidad de procesamiento en los grupos de adherencia a dMed en los índices de PREDIMED y el “Cuestionario Breve de dMed”, respectivamente. No se observan diferencias significativas en memoria en ninguno de los grupos de adherencia en los tres índices. En la literatura, existen otros trabajos en los que no se obtiene relación entre la dMed y el estado cognitivo (151,175,177,223). No obstante, cabe destacar algunos hallazgos relevantes obtenidos al aplicar el “Cuestionario Breve de dMed” y otros hallazgos de interés.

En el análisis univariante entre la adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el IFE (n=358), se observa que los sujetos altamente adheridos a la dMed rinden mejor en función ejecutiva que el grupo de baja adherencia ( $p=0,086$ ) (**Tabla R.49**). En los análisis multivariantes, esta asociación es significativa ( $p=0,013$ ) en el modelo ajustado por las variables de interés de este estudio (género, genotipo ApoE4 y antecedente familiar de demencia; modelo A; **Tabla R.57**). Dentro de los tests incluidos en este índice, la adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” presenta asociación con la prueba del mapa del zoo de BADS y la fluencia verbal fonética, pero no así con letras y

números de la WAIS-III, el índice de interferencia del test Stroop y la puntuación B del TMT. Los sujetos con baja adherencia a dMed, rinden significativamente peor que los grupos de adherencia moderada y alta adherencia en la prueba del mapa del zoo de BADS en los análisis multivariantes (**Tablas R.78-R.79**). En la prueba de fluencia verbal fonética, la relación no es tan clara; los sujetos que se adhieren a la dMed de forma moderada tienen mayor fluencia verbal fonética que los que presentan baja adherencia, pero la relación no es gradual respecto a la alta adherencia a dMed (**Tablas R.75-R.76**).

Al contrario de lo esperado, se obtiene una relación negativa entre uno de los tests incluidos en el IFE y la adherencia a dMed; en concreto, los sujetos con baja adherencia en el índice de Trichopoulou rinden estadísticamente mejor en el TMT-B que los sujetos con adherencia moderada en los modelos de ajuste B y C (n=360; **Tablas R.96 y R.97**).

El único estudio observacional disponible en la literatura, en el que se analizan la adherencia a dMed y los rendimientos en el IFE en personas cognitivamente sanas, no enseña asociación (154). Este estudio fue llevado a cabo de forma transversal en 1269 sujetos con una media de edad de 57,3 años, similar a la población objeto de estudio en este trabajo. La adherencia a dMed fue calculada con el índice de Trichopoulou, con el que en este estudio del PGA, tampoco se obtienen resultados positivos. Hubiera sido interesante que en el estudio de Ye y col. se hubiesen empleado diferentes métodos para medir la adherencia a dMed. En el estudio de intervención con dMed suplementada con aceite de oliva o frutos secos, los grupos de dMed sí que muestran mejores rendimientos en función ejecutiva en comparación con el grupo control (230). Desgraciadamente, este trabajo no permite conocer si el efecto beneficioso se debió a la dMed por sí misma o a los suplementos de aceite de oliva o frutos secos (234). Los dos estudios de dMed y estado cognitivo que incluyen tests individuales de función ejecutiva en sus análisis, obtienen resultados acordes con el presente estudio, si se tiene en cuenta el índice empleado para medir la adherencia a dMed (190,222). En el estudio transversal de Kesse-Guyot y col., se observa que no hay asociación entre la dMed (índice de Trichopoulou) y la fluencia verbal fonética y el TMT en personas sanas; mientras que tras medir la adherencia con un índice “*a priori*”, a mayor adherencia, los sujetos presentan mejores rendimientos en fluencia verbal fonética y no en el TMT (190). En el estudio longitudinal en personas sanas de Gardener y col., no se obtiene asociación entre la adherencia a dMed de Trichopoulou y la fluencia verbal fonética (222).

Por otro lado, la alta adherencia en el índice de dMed del estudio PREDIMED se asocia a mejores puntuaciones en el IVP que la baja adherencia ( $n=358$ ;  $p=0,068$  en el modelo de ajuste A;  $p=0,094$  en el modelo de ajuste B; **Tabla R.54**). Dentro de los tests incluidos en el IVP, el índice de adherencia a dMed del estudio PREDIMED muestra relación con el test clave de números y la puntuación A del TMT, pero no con la puntuación de palabras ni la puntuación de colores del test Stroop. Los sujetos con alta adherencia en el índice de dMed de PREDIMED, rinden mejor en el test clave de números que los sujetos con baja adherencia, obteniéndose resultados estadísticamente significativos en el modelo de ajuste A ( $p=0,044$ ) (**Tabla R.60**). Asimismo, los sujetos con alta adherencia obtienen puntuaciones estadísticamente mejores en la parte A del TMT, en comparación con los sujetos con baja adherencia en los tres modelos de ajuste (**Tablas R.69 y R.70**).

Al contrario de lo esperado, se obtiene una relación negativa entre uno de los tests incluidos en el IVP y la adherencia a dMed; en concreto, los sujetos menos adheridos en el índice de Trichopoulou rinden mejor en la puntuación de palabras del Stroop, que los sujetos con mayor adherencia, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas al comparar los sujetos con baja adherencia y los sujetos con alta adherencia en el modelo de ajuste B ( $n=359$ ; **Tablas R.99 y R.100**).

No se dispone de estudios que analicen la dMed y los rendimientos en el IVP, por lo que se trata del primer estudio que analiza esta relación. Se obtienen resultados positivos acordes con la hipótesis, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas. Respecto a los tests individuales del IVP, el test TMT y el Stroop han sido analizados en relación con la adherencia a dMed en dos estudios de tipo transversal en personas sanas (154,190). En el primero de ellos, la dMed, medida tanto a través del índice de Trichopoulou como un índice “*a priori*”, no se asoció a los rendimientos obtenidos en el TMT (190); estos resultados son opuestos a los obtenidos en el presente estudio con el índice “*a priori*” de PREDIMED, pero coinciden, con los obtenidos al aplicar el índice de Trichopoulou y el TMT-A, en donde no se obtiene asociación. En el estudio de Ye y col., se empleó el índice de Trichopoulou para medir la adherencia a dMed, y no se observó relación con el rendimiento en el test de Stroop (154). En el presente estudio, al aplicar el índice de PREDIMED sí que se obtiene una asociación beneficiosa con el test de Stroop, pero no así al aplicar el índice de Trichopoulou, en donde se obtiene una asociación negativa.

El test de la FCR (puntuación a los 3 minutos y puntuación a los 30 minutos) muestra una relación negativa, estadísticamente no significativa, con los índices de PREDIMED y “Cuestionario Breve de dMed” en los análisis univariantes (n=359; **Tablas R.51 y R.52**). Sin embargo, esta relación no se observa en los análisis multivariantes, en donde los análisis se ajustan según las variables de confusión (**Tablas R.86-R.94**). En el estudio transversal de Ye y col, tampoco se obtiene asociación entre la adherencia a dMed y el test de la copia de la figura (154).

Por último, en el presente estudio, la adherencia a dMed no se asocia a la puntuación en el MMSE (**Tabla R.46**), a diferencia de los resultados de siete estudios disponibles en la literatura (153,154,159,176,220,222,226). Sin embargo, en cuatro (151,175,177,223) de los nueve (158,221,224,225,229) estudios en los que emplean otros índices de cognición global, no se obtienen los mismos resultados.

### 2.3.3. Hipótesis 3: A mayor grado de AF, mayores niveles de $\beta$ A, menores niveles de $\tau$ y p- $\tau$ y menores ratios de $\tau/\beta$ A y p- $\tau/\beta$ A en LCR

Se rechaza la hipótesis, porque no se han obtenido resultados significativos que demuestren que el mayor grado de AF total y/o AF de ocio se asocien a mejores niveles de biomarcadores de la EA en LCR.

La comparación de los niveles de  $\beta$ A entre las categorías de AF total hay que interpretarla con cautela, ya que la potencia obtenida para el tamaño muestral de este análisis es limitada (inferior al 60%).

Se puede concluir, que en esta población de personas sanas adultas jóvenes, el grado de AF no afecta a los perfiles de biomarcadores de EA en LCR. Este hallazgo es similar al obtenido en dos de los seis estudios estadounidenses de tipo transversal sobre personas sanas en los que se analizan la AF y los biomarcadores de EA (291,292). Contrariamente, los cuatro estudios restantes, llevados a cabo en poblaciones cognitivamente sanas, aplicando cuestionarios de AF como herramienta de medida, han mostrado asociación entre AF y niveles de biomarcadores. En estos trabajos el grado de AF se clasificó en sólo dos categorías como activo o sedentario, atendiendo al criterio de la *American Heart Association* (los sujetos que realizan >7,5 METs-h/semana se clasifican como activos, los demás como sedentarios) (203,289,290,293). La diferente metodología empleada para medir y clasificar la AF ha podido afectar los resultados.

#### 2.3.4. Hipótesis 4: A mayor grado de AF, mayores rendimientos en pruebas de cognición global, de memoria, de función ejecutiva y de velocidad de procesamiento

Se rechaza la hipótesis, porque no se han obtenido resultados significativos que demuestren que el mayor grado de AF se asocia a mejores rendimientos en pruebas de cognición global, de memoria, de función ejecutiva y de velocidad de procesamiento. No se observan diferencias significativas en función ejecutiva ni en memoria global en los grupos de AF, y tampoco hay asociación entre la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento y la memoria global con la AF de ocio. En la literatura, existen trabajos con resultados similares, en los que no se obtiene relación entre la AF y el estado cognitivo en sujetos cognitivamente sanos (312,314,325,335).

Los sujetos que realizan AF en un grado alto ( $p=0,034$ ) y moderado ( $p=0,050$ ) obtienen una puntuación significativamente menor en la prueba de cognición global, MMSE, que los sujetos que realizan baja AF, en el modelo de ajuste C ( $n=367$ ; **Tabla R.116**). Este dato contrasta con los estudios transversales realizados en personas sanas que analizan la relación entre la AF y el rendimiento en el MMSE. En estos trabajos se observa que a mayor grado de AF, mayor puntuación en el MMSE (304,305,307). Los tres estudios se llevaron a cabo en 278 sujetos (304), 2736 mujeres (305) y 9344 mujeres (307), con medias de edad superiores a las de la muestra del presente estudio de tesis doctoral. En dos de los estudios se emplearon cuestionarios de AF para recoger la información acerca del grado de AF (304,307), mientras que en el otro se utilizó un acelerómetro (305).

Los estudios longitudinales de AF que emplean el MMSE como medida del estado cognitivo, también obtienen resultados beneficiosos de la AF sobre el estado cognitivo global en personas sin demencia, tanto al emplear cuestionarios de AF como herramienta de medida (220,316-319), como al emplear pruebas objetivas (326,327). Salvo los estudios que aplicaron medidas objetivas de AF, el resto de trabajos utilizaron cuestionarios menos exhaustivos que el IPAQ.

Otro de los hallazgos de asociación negativa del grado de AF es que los sujetos que realizan AF alta rinden significativamente peor en el IMLP que el grupo de baja AF, en el análisis univariante ( $n=366$ ; **Tabla R.110**) y en los modelos ajustados A, B y C ( $n=366$ ; **Tablas R.118 y R.119**). Dentro de los tests incluidos en el IMLP, la AF muestra relación con el FCSRT-recuerdo demorado y el TAVEC-recuerdo demorado, pero no con la FCR a los 30 minutos. Los sujetos que realizan más AF obtienen peores

puntuaciones en el FCSRT-recuerdo demorado ( $p=0,011$ ) y el TAVEC-recuerdo demorado ( $p=0,072$ ) en los análisis univariantes (**Tabla R.112**). No obstante, en los modelos ajustados por las variables confusoras, se pierden dichas asociaciones (**Tablas R.124-R.125; R.127-R.128**).

No hay estudios en la literatura que analicen la relación entre la AF y un IMLP. Entre los estudios transversales en personas cognitivamente sanas, hay cuatro trabajos que estudian el grado de AF y los rendimientos en diferentes índices de memoria (280,306,311,313). El primero de ellos se llevo a cabo en 58 sujetos con una media de edad de 53 años, y se observó que los sujetos activos obtenían mejores puntuaciones en un IMG (280). El segundo trabajo incluyó 33 personas jóvenes con una media de edad de 21 años y 28 personas mayores con una media de edad de 64 años, y la AF fue medida con una prueba de esfuerzo. El mayor grado de AF, en los sujetos mayores, se asoció a mejores rendimientos en memoria episódica, sin obtenerse ninguna asociación en los jóvenes (311). Estos trabajos se llevaron a cabo en muestras reducidas, por lo que como los autores mismos indican, deberían replicarse en estudios en un número mayor de sujetos. El tercer estudio incluyó 2747 sujetos de 50 años de edad, cuya AF había sido medida 25 años antes mediante una prueba de esfuerzo. La mejor forma física a los 25 años, se relacionó con mejores puntuaciones en memoria verbal 25 años después (313). No se sabe, sin embargo, cual era el grado de AF de los sujetos en el momento del estudio. Otro trabajo se llevó a cabo en 165 sujetos con una media de edad de 66,5 años. Los sujetos que mejor realizaron la prueba de esfuerzo obtuvieron mayores puntuaciones en memoria espacial (306). En cualquier caso, algunos de los factores que afectan a los diferentes resultados obtenidos entre estos estudios y el presente estudio son: el pequeño tamaño muestral, los diferentes índices de memoria aplicados y el empleo de diferente metodología a la hora de medir la AF. Los estudios longitudinales (323,325,326) y de intervención (329,332,336) que emplean test individuales de memoria a largo plazo como medida del estado cognitivo en sus estudios, muestran resultados beneficiosos.

Acorde con la hipótesis, los sujetos en el grupo de AF moderada y AF alta obtienen mejores puntuaciones en el total de palabras del test de Stroop en comparación con los sujetos que realizan baja AF. Estas diferencias son estadísticamente significativas, pero el efecto no es gradual, es decir, los sujetos con AF moderada

realizan el test cognitivo mejor que los sujetos con AF alta (n=366; **Tablas R.142 y R.143**).

En la literatura, hay un estudio transversal en personas sanas que estudia la relación entre la AF y los rendimientos en el test Stroop (310). En este estudio, llevado a cabo en 142 sujetos sin demencia, los sujetos que realizaron mejor la prueba de esfuerzo obtenían también mejores resultados en el test Stroop. Por lo que, a pesar de la diferente metodología empleada para medir la AF, los resultados son acordes a los del presente estudio. Además, tanto el estudio longitudinal (324) como el estudio de intervención (330) presentes en la literatura y en los que emplean el test de Stroop como variable objetivo, demuestran que el mayor grado de AF mejora la puntuación en este test.

Respecto a la AF de ocio, al contrario de lo esperado, parece que cuanto más AF de ocio realizan los sujetos, obtienen peores puntuaciones en el IMLP y en uno de los tests incluidos en este índice (TAVEC-recuerdo demorado) en los análisis multivariantes, si bien los resultados no son estadísticamente significativos (n=366; **Tablas R.121 y R.136-R.137**). Asimismo, los rendimientos en la puntuación inmediata del test TAVEC tienden a ser peores cuanto más AF de ocio se realice; las diferencias son estadísticamente significativas en el modelo de ajuste B ( $p=0,027$ ) (n=367; **Tablas R.145 y R.146**).

En la literatura, existen dos trabajos de tipo transversal que analizan la relación entre la AF de ocio y la memoria (293,312). Ambos estudios se llevaron a cabo en adultos jóvenes sin demencia y como medida de AF se emplearon cuestionarios de AF de ocio. Kooistra y col., estudiaron 1232 sujetos, y llegaron a la conclusión de que la AF de ocio no se asociaba al índice de memoria (312). Sin embargo, Okonkwo y col., observaron que a mayor AF de ocio, los sujetos (n=317) rendían mejor en memoria inmediata (293). Por tanto, en tres estudios transversales de AF de ocio y memoria se obtienen tres resultados diferentes. Esto se puede deber, una vez más, a la variedad de tests de memoria empleados y a los diferentes cuestionarios que miden la AF de ocio. Entre los estudios longitudinales, dos estudios en sujetos sin demencia, demostraron que realizar más actividades de ocio protege frente al deterioro en memoria verbal, medida a través de un test similar al TAVEC (322,324). En conclusión, sería deseable hacer un seguimiento longitudinal a la población del presente trabajo de tesis doctoral, para confirmar los resultados negativos obtenidos.

## **2.4. Fortalezas y limitaciones del estudio**

### 2.4.1. Fortalezas del estudio

En el estudio PGA, el fenotipado de los sujetos ha sido muy exhaustivo, incluyendo consultas de enfermería, neurología, neuropsicología, neuroimagen y dieta y estilos de vida. Además, se han obtenido muestras de LCR de los sujetos que dieron su consentimiento.

Las herramientas de medida empleadas en este estudio de tesis doctoral, y en el proyecto en general, son herramientas validadas y estandarizadas, que han sido aplicadas por personal cualificado siguiendo unos protocolos establecidos. La adherencia a dMed ha sido medida con tres índices diferentes, con el fin de evaluar la concordancia de los diferentes índices y obtener resultados más concluyentes. La AF ha sido evaluada a través de un cuestionario internacional recomendado por la OMS, aplicando dos variables diferentes, la AF global y la AF en tiempo de ocio. Respecto a las pruebas neuropsicológicas, se ha incluido una batería suficientemente amplia, con el fin de detectar diferencias incluso pequeñas en sujetos adultos jóvenes sin demencia.

El tamaño muestral empleado en cada hipótesis ha sido suficiente para detectar diferencias entre categorías de dMed y AF, como lo demuestran las potencias estadísticas obtenidas en cada caso. Cabe destacar el gran número de sujetos que ha dado su consentimiento para la realización de la punción lumbar y la extracción de LCR.

Por último, en el presente trabajo sólo se han incluido sujetos cognitivamente sanos, excluyendo posibles contaminaciones en los resultados debido a la presencia de personas con demencia, deterioro cognitivo o incluso otras patologías psiquiátricas.

### 2.4.2. Limitaciones del estudio

El estudio es de tipo transversal, sólo se han analizado los datos recogidos en la visita basal, de modo que no se puede estudiar la relación causa-efecto entre las diferentes variables. Probablemente, la dieta y la AF son hábitos de vida que no ejercen sus potenciales efectos beneficiosos inmediatamente. Consecuentemente, sería adecuado estudiar sus efectos a más largo plazo en un estudio longitudinal. La alternativa de haber recogido datos de hábitos de vida en el pasado, está sujeta también a limitaciones.

Siguiendo el planteamiento inicial del estudio PGA de analizar fases pre-clínicas de la EA, la muestra estudiada es joven. El haber empleado una muestra tan joven puede haber enmascarado los efectos de la dieta y AF a más largo plazo, en personas más envejecidas. Similarmente, se han excluido los sujetos con deterioro cognitivo, pudiendo impedir observar efectos de la dMed y la AF en el estado cognitivo y los biomarcadores de EA en LCR.

En algunos análisis, como los subestudios de los niveles de  $\beta$ A en LCR frente a la adherencia a dMed en el estudio PREDIMED y frente a la AF global, la potencia estadística para el tamaño de muestra estudiada es limitada.

La muestra empleada en el estudio no es representativa de la población, ya que los sujetos se han prestado voluntarios a participar en el mismo y no han sido elegidos al azar. Ha podido haber un sesgo de selección que se refleja en que el porcentaje de mujeres de la muestra es superior al porcentaje de mujeres en Guipúzcoa, que el porcentaje de portadores de ApoE4 es superior al de España y que el porcentaje con antecedentes familiares de demencia también es alto.

### 3. Futuras líneas de investigación

Los resultados del presente trabajo de tesis doctoral, en algunos casos no esperados, plantean dudas respecto al posible papel protector de la dMed y la AF frente a la EA. Por ello, parece imprescindible que se realice un seguimiento longitudinal y se confirmen los resultados obtenidos transversalmente. Además, el estudio longitudinal es de interés para analizar los efectos a largo plazo de la dMed y la AF en los biomarcadores de la EA en LCR y el estado cognitivo.

Un primer paso a dar antes de rechazar completamente la hipótesis de que la dMed ejerce un efecto sobre el perfil de biomarcadores o reserva cognitiva, sería llevar a cabo un análisis por grupos de alimentos individuales.

En la segunda visita del estudio PGA, que se está llevando a cabo actualmente, la AF está siendo recogida a través de acelerómetros. Esto permitirá obtener resultados más precisos sobre el papel de la AF.

En el presente trabajo, se han abordado dos posibles mecanismos por los cuales la dMed y la AF podrían influir favorablemente sobre la EA, como son el posible efecto sobre la etiopatogenia de la enfermedad, reflejada en los biomarcadores de la EA y sobre la reserva cognitiva medida por el estado cognitivo. Además de estos efectos, la dMed y la AF podrían influir sobre la reserva cerebral y la carga vascular cerebral, protegiendo a los individuos frente al desarrollo del alzhéimer (**Apartados 3.1-3.4**). La información recogida a través de RM en el estudio PGA, permite estudiar el efecto de la dMed y la AF sobre la estructura cerebral y la carga vascular cerebral de los individuos, tanto en la visita basal como en el seguimiento. Por ello, sería interesante incluir estas variables en futuras líneas de investigación.

#### 3.1 Dieta mediterránea y patología vascular

Compuestos de la dMed, como los AGP-n3 y el consumo moderado de alcohol, ejercen efectos beneficiosos en la salud cardiovascular. Las vitaminas del grupo B también podrían tener este mismo papel de manera indirecta. Los AGP-n3 reducen los niveles de triglicéridos en plasma, el ritmo cardíaco en reposo y la TA, y posiblemente estén relacionados con una menor inflamación, una mejor función vascular y un llenado ventricular más eficiente (393). Respecto al alcohol, su consumo moderado está asociado a una reducción de la inflamación y el estrés oxidativo (este efecto se da principalmente en el vino, por su contenido en resveratrol), y con mayores niveles de

HDL (202). Las vitaminas del grupo B podrían disminuir el riesgo vascular, metabolizando y reduciendo los niveles de homocisteína. La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo vascular bien establecido (394). Asimismo, parece que las vitaminas B también podrían minimizar la disfunción endotelial y la aterosclerosis (395).

En lo que se refiere a la circulación cerebral, la dMed se asocia a una menor incidencia de enfermedad y mortalidad cerebrovascular (396). Concretamente, la dMed se relaciona con un menor riesgo de padecer ictus (122,130) y con una menor prevalencia de infartos silentes en RM (357). Los infartos asintomáticos (silentes) detectados en RM son un factor de riesgo de demencia y EA (397). Respecto a la carga de lesiones de sustancia blanca, un estudio de cohorte con población adulta de 71,6 años de edad (DE=8,3), mostró que la mayor adherencia a dMed se asocia a un menor volumen de hiperintensidades de sustancia blanca (398). El ratio de AGM/AGS es el componente de la dMed para el que se observó mayor asociación. Esta relación no se observó en el estudio de Scarmeas y col. que se llevo a cabo en una cohorte de personas con una media de edad de 80,3 (DE=5,7) (357).

### **3.2. Dieta mediterránea y volumen cerebral**

El efecto de la adherencia a dMed y volumen cerebral se ha analizado en tres estudios de tipo transversal. En un estudio sobre 194 sujetos sanos de 75 años de edad, se observó que el índice de dMed global no se asociaba significativamente al volumen cerebral total. No obstante, el bajo consumo de carnes y embutidos se relacionó con un mayor volumen cerebral total (221). En otro estudio llevado a cabo en 52 personas sanas con una media de edad de 54 años, la mayor adherencia a dMed se relacionaba con menor atrofia cerebral (399), al igual que en otro estudio realizado por este mismo grupo, en donde la adherencia a dMed se asoció a un mayor volumen de sustancia gris en el cerebro (203). No hay otros estudios en la literatura que repliquen o contradigan estos hallazgos.

### **3.3. Actividad física y patología vascular**

La AF se ha relacionado con una mejor salud cerebrovascular y un menor riesgo de padecer ictus (283). Además, diversos estudios transversales han demostrado que la AF, medida tanto a través de métodos objetivos, como a través de herramientas indirectas, se asocia a menor volumen de lesión de la sustancia blanca en personas mayores (400-402). Estos resultados no han sido replicados en un estudio transversal

con metodología similar, llevado a cabo en 1232 adultos jóvenes con una media de edad de 59 años (DE=10) (312). Un estudio longitudinal en 299 sujetos mayores de 65 años, tampoco ha observado asociación entre la práctica de AF y el volumen de lesión de la sustancia blanca (277).

Por otro lado, la AF ejerce un efecto directo sobre la circulación sanguínea cerebral y su regulación. Un estudio transversal realizado en sujetos sanos con una media de edad de 53 años, mostró que los adultos clasificados como físicamente activos, mediante cuestionarios de AF, tienen mayor perfusión occipitoparietal y menor rigidez arterial carotídea que los sedentarios (280). Los estudios de intervención han mostrado resultados similares; la práctica de AF aeróbica moderada durante 8 semanas, aumenta la velocidad de la circulación sanguínea cerebral y reduce la resistencia cerebrovascular en mujeres con una media de edad de 60 años (281). Asimismo, un estudio piloto muestra que 150 minutos a la semana de ejercicio físico incrementa el flujo sanguíneo cerebral en el hipocampo respecto al grupo control (282).

### **3.4. Actividad física y volumen cerebral**

El efecto de la AF sobre la anatomía y fisiología cerebral puede dotar a las personas que la realizan de condiciones ventajosas. Las personas más activas, físicamente dispondrían de cerebros mejor preparados, con mayor capacidad de reserva a la hora de poner en marcha mecanismos de plasticidad y compensación. Estos factores podrían modificar la expresión clínica de la EA, retrasándola o, incluso, evitándola.

Algunos estudios transversales que analizan la relación entre la AF y el volumen cerebral a través de RM, muestran que la alta capacidad cardiorrespiratoria se asocia a mayor volumen cerebral total, en áreas frontales y en el hipocampo, en poblaciones de 58-81 años de edad (306,309,310,403). Los estudios transversales que emplean métodos indirectos para la cuantificación de la AF, también encuentran que el alto grado de AF se relaciona con mayor volumen cerebral total (312,404,405), mayor volumen hipocampal (293) y mayor volumen de sustancia gris (203). Otros estudios transversales con metodologías tanto objetivas como indirectas, no han encontrado las mismas asociaciones (292,406,407).

Respecto a los estudios longitudinales, los sujetos físicamente activos, clasificados tanto a través de métodos objetivos como cuestionarios de AF indirectos, tienen menos atrofia que los sujetos más sedentarios (279), mayor volumen de sustancia

gris (277) o mayor mantenimiento del volumen cerebral total y volumen hipocampal al cabo de al menos 18 meses (408,409). Estos resultados no han sido replicados en un estudio longitudinal en una muestra de adultos jóvenes con una media de edad de 59 años (DE=10) (312).

En los estudios de intervención, la práctica de AF aeróbica durante al menos 6 meses, incrementa el volumen de sustancia gris y el volumen cerebral total en un 2% (301,302,410). Este aumento de volumen cerebral se relaciona con el incremento de los niveles de BDNF en suero sanguíneo (301,302). No obstante, otro estudio de intervención similar, llevado a cabo en mujeres de 65 a 75 años, muestra que las mujeres del grupo de AF tienen menor volumen cerebral total que las del grupo control (330).

Pocos estudios han analizado el efecto de la AF sobre la microestructura cerebral. La AF se ha relacionado con índices más bajos de difusividad media y más altos de anisotropía fraccionada en estudios transversales. Estos índices sugieren una mejor integridad microestructural del cerebro en las personas con mayor grado de AF (400,402,411).





**Conclusiones**



1. La adherencia a la dieta mediterránea no ejerce un efecto sobre la etiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer en fases pre-clínicas. En esta muestra de personas adultas sanas, la variabilidad en la adherencia a dieta mediterránea no se asocia a un mejor o peor perfil de biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo. Sólo en el caso de la estimación de la adherencia a la dieta mediterránea según el “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”, se ha observado una tendencia a la asociación entre mayor adherencia a dieta mediterránea y mejor perfil de  $\beta$ -amiloide en líquido cefalorraquídeo.
2. El hallazgo de asociación entre mayor adherencia a dieta mediterránea medida a través del índice de Trichopoulou y un perfil desfavorable de niveles de *tau* y *p-tau* en líquido cefalorraquídeo es paradójico, y estaría en contra de un posible papel neuroprotector de la dieta mediterránea.
3. La mayor adherencia a dieta mediterránea, según los índices PREDIMED y el “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”, se asocia a mejores rendimientos en áreas cognitivas relacionadas con la función ejecutiva y la velocidad de procesamiento. El posible efecto protector de la dieta mediterránea frente al desarrollo de demencia, puede estar mediado por su asociación a una mayor reserva cognitiva.
4. La mayor o menor adherencia a dieta mediterránea no ejerce efecto sobre los rendimientos en memoria.
5. De los tres índices de estimación de la adherencia a dieta mediterránea empleados en el estudio, el que parece más válido según los resultados cardiovasculares, es el “Cuestionario Breve de dieta mediterránea” en esta población. Sería el método más recomendable para futuros estudios.
6. La variabilidad en la actividad física total y de ocio, no tiene efecto sobre la etiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer, según los perfiles de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo, en esta muestra de adultos sanos.
7. No hay asociación entre el grado de actividad física y los rendimientos cognitivos en memoria global, memoria a corto plazo, función ejecutiva y velocidad de procesamiento.

8. El mayor grado de actividad física en esta muestra se asocia, paradójicamente, a peores rendimientos en una prueba de cognición global y en el índice de memoria a largo plazo. El efecto negativo de la actividad física sobre la cognición global (Mini-Examen del Estado Mental) y el índice de memoria a largo plazo, iría en contra del posible efecto beneficiosos de la actividad física sobre la reserva cognitiva.
  
9. Estos resultados se han de confirmar y replicar en el seguimiento longitudinal de la cohorte estudiada. En estos análisis se ha de evaluar el posible efecto protector de la dieta mediterránea y la actividad física sobre otros parámetros y mecanismos cerebrales, como son la carga vascular o la reserva cerebral, mediante estudios de neuroimagen.





## **Referencias**



- (1) Brookmeyer R, Evans DA, Hebert L, Langa KM, Heeringa SG, Plassman BL, y col. National estimates of the prevalence of Alzheimer's disease in the United States. *Alzheimers Dement* 2011;7:61-73.
- (2) Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci* 2009;11(2):111-128.
- (3) Eustat - Euskal Estatistika Erakundea - Instituto Vasco de Estadística (Gobierno Vasco). Eustat. Proyecciones de población 2014-2016. 2014; Disponible en: [http://www.eustat.es/estadisticas/tema\\_163/opt\\_0/ti\\_Proyecciones\\_de\\_poblacion/temas.html#axzz2xAmmcjtO](http://www.eustat.es/estadisticas/tema_163/opt_0/ti_Proyecciones_de_poblacion/temas.html#axzz2xAmmcjtO). Acceso Abril, 2014.
- (4) Wimo A, Prince M. World Alzheimer Report 2010: The global economic impact of dementia. ADI 2010.
- (5) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM-5. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
- (6) Alzheimer's Association. 2013 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2013 3;9(2):2.
- (7) Alzheimer's Association. 2012 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2012 3;8(2):131-168.
- (8) Cummings JL, Cole G. Alzheimer disease. *JAMA* 2002 May 8;287(18):2335-2338.
- (9) Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC, y col. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2012 Jan;8(1):1-13.
- (10) Mann DM, Marcyniuk B, Yates PO, Neary D, Snowden JS. The progression of the pathological changes of Alzheimer's disease in frontal and temporal neocortex examined both at biopsy and at autopsy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1988;14 (13):177-195.
- (11) Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011 Sep;1(1):a006189.
- (12) de Leon MJ. An Atlas of Alzheimer's Disease. New York: Parthenon Publishing; 1999.
- (13) Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2010;362(4):329-344.
- (14) Selkoe DJ. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science* 2002 Oct 25;298(5594):789-791.
- (15) Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992;256(5054):184-185.
- (16) Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, y col. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010 Jan;9(1):119-128.
- (17) Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, y col. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol* 2013 Feb;12(2):207-216.
- (18) Guzman-Martinez L, Farias GA, Maccioni RB. *Tau* oligomers as direct targets for Alzheimer's diagnosis and novel drugs. *Frontiers in Neurology* 2013;4(167).
- (19) Hooper C, Killick R, Lovestone S. The GSK3 hypothesis of Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2008 Mar;104(6):1433-1439.
- (20) Kumar S, Rezaei-Ghaleh N, Terwel D, Thal DR, Richard M, Hoch M, y col. Extracellular phosphorylation of the amyloid beta-peptide promotes formation of toxic aggregates during the pathogenesis of Alzheimer's disease. *EMBO J* 2011 Jun 1;30(11):2255-2265.

- (21) Guglielmotto M, Giliberto L, Tamagno E, Tabaton M. Oxidative stress mediates the pathogenic effect of different Alzheimer's disease risk factors. *Front Aging Neurosci* 2010;2(3):1-8.
- (22) Marques-Aleixo I, Oliveira PJ, Moreira PI, Magalhaes J, Ascensao A. Physical exercise as a possible strategy for brain protection: evidence from mitochondrial-mediated mechanisms. *Progress in neurobiology* 2012;99:149-162.
- (23) Nichol K, Poon W, Parachikova A, Cribbs D, Glabe C, Cotman C. Exercise alters the immune profile in Tg2576 Alzheimer mice toward a response coincident with improved cognitive performance and decreased amyloid. *Journal of neuroinflammation* 2008;5:13-13.
- (24) Perrin RJ, Craig-Schapiro R, Malone JP, Shah AR, Gilmore P, Davis AE, y col. Identification and validation of novel cerebrospinal fluid biomarkers for staging early Alzheimer's disease. *PLoS One* 2011 Jan 12;6(1):e16032.
- (25) Craig-Schapiro R, Perrin RJ, Roe CM, Xiong C, Carter D, Cairns NJ, y col. YKL-40: a novel prognostic fluid biomarker for preclinical Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2010 Nov 15;68(10):903-912.
- (26) Alcolea D, Vilaplana E, Pegueroles J, Montal V, Sanchez-Juan P, Gonzalez-Suarez A, y col. Relationship between cortical thickness and cerebrospinal fluid YKL-40 in predementia stages of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2015 Jun;36(6):2018-2023.
- (27) Krstic D, Knuesel I. Deciphering the mechanism underlying late-onset Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2013 Jan;9(1):25-34.
- (28) Wilcock DM. A changing perspective on the role of neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis* 2012;2012:495243.
- (29) De Felice FG, Vieira MN, Bomfim TR, Decker H, Velasco PT, Lambert MP, y col. Protection of synapses against Alzheimer's-linked toxins: insulin signaling prevents the pathogenic binding of Abeta oligomers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 Feb 10;106(6):1971-1976.
- (30) Gómez-Pinilla F, Ying Z, Roy R, Molteni R, Edgerton VR. Voluntary exercise induces a BDNF-mediated mechanism that promotes neuroplasticity. *J Neurophysiol* 2002;88(5):2187-2195.
- (31) Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci* 2004;20(10):2580-2590.
- (32) Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, y col. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007 Aug;6(8):734-746.
- (33) Schneider P, Hampel H, Buerger K. Biological marker candidates of Alzheimer's disease in blood, plasma, and serum. *CNS Neurosci Ther* 2009 Winter;15(4):358-374.
- (34) Koyama A, Okereke OI, Yang T, Blacker D, Selkoe DJ, Grodstein F. Plasma amyloid-beta as a predictor of dementia and cognitive decline: a systematic review and meta-analysis. *Arch Neurol* 2012 Jul;69(7):824-831.
- (35) Villemagne VL, Pike KE, Chételat G, Ellis KA, Mulligan RS, Bourgeat P, y col. Longitudinal assessment of Abeta and cognition in aging and Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2011;69(1):181-192.
- (36) Ikonomic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, Mathis CA, Price JC, Tsopelas ND, y col. *Post-mortem* correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain* 2008 June 01;131(6):1630-1645.
- (37) Rinne J, Wong D, Wolk D, Leinonen V, Arnold S, Buckley C, y col. 18F]Flutemetamol PET imaging and cortical biopsy histopathology for fibrillar amyloid  $\beta$  detection in living subjects with normal pressure hydrocephalus: pooled analysis of four studies. *Acta Neuropathol* 2012;124(6):833-845.
- (38) Arbizu J, García-Ribas G, Carrió I, Garrastachu P, Martínez-Lage P, Molinuevo JL. Recomendaciones para la utilización de biomarcadores de imagen PET en el proceso diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia: consenso SEMNIM y SEN. *Rev Esp Med Nucl* 2015;en prensa.

- (39) Alcolea D, Martínez-Lage P, Izagirre A, Clerigué M, Carmona-Iragui M, Alvarez R, y col. Feasibility of lumbar puncture in the study of cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease: A multicenter study in Spain. *J Alzheimers Dis* 2014;39(00004):719-726.
- (40) Lleo A, Cavedo E, Parnetti L, Vanderstichele H, Herukka SK, Andreasen N, y col. Cerebrospinal fluid biomarkers in trials for Alzheimer and Parkinson diseases. *Nat Rev Neurol* 2015 Jan;11(1):41-55.
- (41) Seppala TT, Nerg O, Koivisto AM, Rummukainen J, Puli L, Zetterberg H, y col. CSF biomarkers for Alzheimer disease correlate with cortical brain biopsy findings. *Neurology* 2012;78 (20):1568-1575.
- (42) Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka SK, Parkkinen L, Hartikainen P, Soininen H, y col. Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and *tau* proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Arch Neurol* 2009;66 (3):382-389.
- (43) Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, y col. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014 Jun;13(6):614-629.
- (44) Palmqvist S, Zetterberg H, Blennow K, Vestberg S, Andreasson U, Brooks DJ, y col. Accuracy of brain amyloid detection in clinical practice using cerebrospinal fluid beta-amyloid 42: A cross-validation study against amyloid positron emission tomography. *JAMA Neurol* 2014 Oct 1;71(10):1282-1289.
- (45) Mattsson N, Andreasson U, Persson S, Carrillo MC, Collins S, Chalbot S, y col. CSF biomarker variability in the Alzheimer's Association quality control program. *Alzheimer's & Dementia* 2013 5;9(3):251-261.
- (46) Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A, Schoonderwaldt HC, Riemenschneider M, De Deyn PP, y col. Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1-42) and *tau* levels in CSF. *Neurology* 1999 May 12;52(8):1555-1562.
- (47) Sjogren M, Vanderstichele H, Agren H, Zachrisson O, Edsbacke M, Wikkelso C, y col. *Tau* and Abeta42 in cerebrospinal fluid from healthy adults 21-93 years of age: establishment of reference values. *Clin Chem* 2001 Oct;47(10):1776-1781.
- (48) Le Bastard N, Coart E, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Martin JJ, Engelborghs S. Comparison of two analytical platforms for the clinical qualification of Alzheimer's disease biomarkers in pathologically-confirmed dementia. *J Alzheimers Dis* 2013;33(1):117-131.
- (49) Lavados M, Farias G, Rothhammer F, Guillon M, Mujica MC, Maccioni C, y col. ApoE alleles and *tau* markers in patients with different levels of cognitive impairment. *Arch Med Res* 2005 Sep-Oct;36(5):474-479.
- (50) Hampel H, Blennow K, Shaw LM, Hoessler YC, Zetterberg H, Trojanowski JQ. Total and phosphorylated *tau* protein as biological markers of Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 2010 Jan;45(1):30-40.
- (51) Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, Jr, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2010 Feb;6(2):67-77.
- (52) Jack CR, Lowe VJ, Weigand SD, Wiste HJ, Senjem ML, Knopman DS, y col. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain* 2009 May;132(Pt 5):1355-1365.
- (53) Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, y col. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992 Oct;55(10):967-972.
- (54) Frisoni GB, Scheltens P, Galluzzi S, Nobili FM, Fox NC, Robert PH, y col. Neuroimaging tools to rate regional atrophy, subcortical cerebrovascular disease, and regional cerebral blood flow and metabolism: consensus paper of the EADC. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003 Oct;74(10):1371-1381.
- (55) Arbizu J, Prieto E, Martinez-Lage P, Marti-Climent JM, Garcia-Granero M, Lamet I, y col. Automated analysis of FDG PET as a tool for single-subject probabilistic prediction and detection of Alzheimer's disease dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013 Sep;40(9):1394-1405.

- (56) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, y col. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011 5;7(3):280-292.
- (57) Mar J, Soto-Gordoa M, Arrospide A, Moreno-Izco F, Martinez-Lage P. Fitting the epidemiology and neuropathology of the early stages of Alzheimer's disease to prevent dementia. *Alzheimers Res Ther* 2015 Jan 15;7(1):2.
- (58) Braak H, Braak E. Diagnostic criteria for neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1997 Jul-Aug;18(4 Suppl):S85-8.
- (59) Ince PG. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS)*. *Lancet* 2001 Jan 20;357(9251):169-175.
- (60) Katzman R, Terry R, DeTeresa R, Brown T, Davies P, Fuld P, y col. Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann Neurol* 1988 Feb;23(2):138-144.
- (61) Snowdon DA. Healthy aging and dementia: findings from the Nun Study. *Ann Intern Med* 2003 Sep 2;139(5 Pt 2):450-454.
- (62) McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr, Kawas CH, y col. 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 May;7(3):263-269.
- (63) Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, y col. The diagnosis of mild cognitive impairment 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 May;7(3):270-279.
- (64) Fagan AM, Roe CM, Xiong C, Mintun MA, Morris JC, Holtzman DM. Cerebrospinal fluid *tau*/beta-amyloid(42) ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults. *Arch Neurol* 2007 Mar;64(3):343-349.
- (65) Fjell AM, Walhovd KB, Fennema-Notestine C, McEvoy LK, Hagler DJ, Holland D, y col. Brain atrophy in healthy aging is related to CSF levels of Abeta1-42. *Cereb Cortex* 2010 Sep;20(9):2069-2079.
- (66) Gustafson D, Skoog I, Rosengren L, Zetterberg H, Blennow K. Cerebrospinal fluid beta-amyloid 1-42 concentration may predict cognitive decline in older women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78 (5):461-464.
- (67) Villain N, Chetelat G, Grassiot B, Bourgeat P, Jones G, Ellis KA, y col. Regional dynamics of amyloid-beta deposition in healthy elderly, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a voxelwise PiB-PET longitudinal study. *Brain* 2012 Jul;135(Pt 7):2126-2139.
- (68) Jack CR, Jr, Knopman DS, Weigand SD, Wiste HJ, Vemuri P, Lowe V, y col. An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2012 Jun;71(6):765-775.
- (69) Knopman DS, Jack CR, Jr, Wiste HJ, Weigand SD, Vemuri P, Lowe V, y col. Short-term clinical outcomes for stages of NIA-AA preclinical Alzheimer disease. *Neurology* 2012 May 15;78(20):1576-1582.
- (70) Vos SJ, Xiong C, Visser PJ, Jaselecz MS, Hassenstab J, Grant EA, y col. Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol* 2013 Oct;12(10):957-965.
- (71) Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, y col. Long-term effects of A $\beta$ 42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 2008;372(9634):216-223.
- (72) Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, y col. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001 Dec;58(12):1985-1992.

- (73) Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, y col. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004 Sep;256(3):240-246.
- (74) Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *JAMA* 2014 Dec 17;312(23):2551-2561.
- (75) Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004 Sep;256(3):183-194.
- (76) Jack CR, Wiste HJ, Vemuri P, Weigand SD, Senjem ML, Zang G, y col. Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain* 2010;133 (11):3336-3348.
- (77) Small GW, Kepe V, Ercoli LM, Siddarth P, Bookheimer SY, Miller KJ, y col. PET of brain amyloid and *tau* in mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2006 Dec 21;355(25):2652-2663.
- (78) Driscoll I, Davatzikos C, An Y, Wu X, Shen D, Kraut M, y col. Longitudinal pattern of regional brain volume change differentiates normal aging from MCI. *Neurology* 2009 Jun 2;72(22):1906-1913.
- (79) Shi F, Liu B, Zhou Y, Yu C, Jiang T. Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Meta-analyses of MRI studies. *Hippocampus* 2009 Nov;19(11):1055-1064.
- (80) Lopez O, Jagust W, DeKosky S, Becker J, Fitzpatrick A, Dulberg C, y col. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Arch Neurol* 2003;60(10):1385-1389.
- (81) Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Cha R, Pankratz VS, Boeve B, y col. The Mayo Clinic Study of Aging: design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics. *Neuroepidemiology* 2008;30(1):58-69.
- (82) Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, Beach TG, Bilker WB, Mintun MA, y col. Use of florbetapir-pet for imaging  $\beta$ -amyloid pathology. *JAMA* 2011;305(3):275-283.
- (83) Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, Clark CM, Aisen PS, Petersen RC, y col. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol* 2009 Apr;65(4):403-413.
- (84) Otaegui-Arrazola A, Amiano P, Elbusto A, Urdaneta E, Martinez-Lage P. Diet, cognition, and Alzheimer's disease: food for thought. *Eur J Nutr* 2014 Feb;53(1):1-23.
- (85) de Pedro-Cuesta J, Virues-Ortega J, Vega S, Seijo-Martinez M, Saz P, Rodriguez F, y col. Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: a reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC Neurol* 2009 Oct 19;9:55.
- (86) Solomon A, Kivipelto M, Soininen H. Prevention of Alzheimer's disease: moving backward through the lifespan. *J Alzheimers Dis* 2013;33 Suppl 1:S465-S469.
- (87) Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol* 2003 Aug;60(8):1119-1122.
- (88) Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, y col. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA* 1997;278(16):1349-1356.
- (89) Hardy J, Bogdanovic N, Winblad B, Portelius E, Andreasen N, Cedazo-Minguez A, y col. Pathways to Alzheimer's disease. *J Intern Med* 2014 Mar;275(3):296-303.
- (90) Green RC, Cupples LA, Go R, Benke KS, Edeki T, Griffith PA, y col. Risk of dementia among white and African American relatives of patients with Alzheimer disease. *JAMA* 2002 Jan 16;287(3):329-336.
- (91) Fratiglioni L, Ahlbom A, Viitanen M, Winblad B. Risk-factors for late-onset Alzheimer's-disease- A population-based, case-control study. *Ann Neurol* 1993;33(3):258-266.

- (92) Gomez-Tortosa E, Barquero MS, Baron M, Sainz MJ, Manzano S, Payno M, y col. Variability of age at onset in siblings with familial Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2007 Dec;64(12):1743-1748.
- (93) Mosconi L, Berti V, Swerdlow RH, Pupi A, Duara R, de Leon M. Maternal transmission of Alzheimer's disease: prodromal metabolic phenotype and the search for genes. *Hum Genomics* 2010 Feb;4(3):170-193.
- (94) Intiaz B, Tolppanen AM, Kivipelto M, Soininen H. Future directions in Alzheimer's disease from risk factors to prevention. *Biochem Pharmacol* 2014 Jan 10;88(4):661-670.
- (95) Caamano-Isorna F, Corral M, Montes-Martinez A, Takkouche B. Education and dementia: a meta-analytic study. *Neuroepidemiology* 2006;26(4):226-232.
- (96) Stern Y. Cognitive reserve and aging. En: Jagust W, D'Esposito M, editors. *Imaging the aging brain* New York: Oxford University Press; 2009. p. 93-104.
- (97) Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2002 Mar;8(3):448-460.
- (98) Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet neurol* 2011;10:819-828.
- (99) Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, Winblad B, Soininen H, Tuomilehto J. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol* 2006;5(9):735-741.
- (100) Luchsinger J, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer's disease. *Neurology* 2005;65:545-551.
- (101) Whitmer R, Sidney S, Selby J, Johnston S, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* 2005;64(2):277-281.
- (102) Petrovitch H, Ross W, Steinhorn SC, Abbott RD, Markesbery W, Davis D, y col. Lesions and infarcts in demented and non-demented Japanese-American men. *Ann Neurol* 2005;57:98-103.
- (103) Zlokovic B. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nature Rev Neurosci* 2011;12(12):723-38.
- (104) Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease: the Nun Study. *JAMA* 1997;277(10):813-817.
- (105) Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson L, Nilsson L. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996;347(9009):1141-1145.
- (106) Petrovitch H, White L, Izmirilian G, Ross G, Havlik R, Markesbery W. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. *Neurobiol Aging* 2000;21(1):57-62.
- (107) Xu W, Qiu C, Gatz M, Pedersen N, Johansson B, Fratiglioni L. Mid- and late-life diabetes in relation to the risk of dementia. A population-based twin study. *Diabetes* 2009;58(1):71-77.
- (108) Kenna H, Hoefl F, Kelley R, Wroolie T, DeMuth B, Reiss A, y col. Fasting plasma insulin and the default mode network in women at risk for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2013;34(3):641-9.
- (109) Korf ES, van Straaten EC, de Leeuw FE, van der Flier WM, Barkhof F, Pantoni L, y col. Diabetes mellitus, hypertension and medial temporal lobe atrophy: the LADIS study. *Diabet Med* 2007 Feb;24(2):166-171.
- (110) Cataldo JK, Prochaska JJ, Glantz SA. Cigarette smoking is a risk factor for Alzheimer's Disease: an analysis controlling for tobacco industry affiliation. *J Alzheimers Dis* 2010;19(2):465-480.
- (111) Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: A meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol* 2007;166(4):367-378.

- (112) Ahlskog JE, Geda YE, Graff-Radford NR, Petersen RC. Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clin Proc* 2011;86:876-884.
- (113) Bherer L, Erickson K, Liu Ambrose T. A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults. *J Aging Res* 2013;2013:657508.
- (114) Buchman AS, Boyle PA, Yu L, Shah RC, Wilson RS, Bennett DA. Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology* 2012;78:1323-1329.
- (115) Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001;58(3):498-504.
- (116) Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med* 2009;39(1):3-11.
- (117) Francis H, Stevenson R. The longer-term impacts of Western diet on human cognition and the brain. *Appetite* 2013;63:119-28.
- (118) Gustaw-Rothenberg K. Dietary patterns associated with Alzheimer's disease: Population based study. *Int J Environ Res Publ Health* 2009;6(4):1335-1340.
- (119) Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J, Purandare N, Lang IA, Ukoumunne OC, y col. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia. A systematic review. *Epidemiology* 2013;24:479-489.
- (120) Luchsinger J, Mayeux R. Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2004;3(10):579-587.
- (121) Morris M. The role of nutrition in Alzheimer's disease: Epidemiological evidence. *Eur J Neurol* 2009;16:1-7.
- (122) Opie RS, Ralston RA, Walker KZ. Adherence to a Mediterranean-style diet can slow the rate of cognitive decline and decrease the risk of dementia: a systematic review. *Nutrition and Dietetics* 2013;70:206-217.
- (123) Plassman BL, Havlik RJ, Steffens DC, Helms MJ, Newman TN, Drosdick D, y col. Documented head injury in early adulthood and risk of Alzheimer's disease and other dementias. *Neurology* 2000 Oct 24;55(8):1158-1166.
- (124) Green R, Schneider L, Amato D, Beelen A, Wilcock G, Swabb E, y col. Effect of tarenflurbil on cognitive decline and activities of daily living in patients with mild Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302(23):2557-2564.
- (125) Saumier D, Duong A, Haine D, Garceau D, Sampalis J. Domain-specific cognitive effects of tramiprosate in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: ADAS-cog subscale results from the Alphase Study. *J Nutr Health Aging* 2009;13(9):808-812.
- (126) Agencia Europea de Medicamentos. Medicamentos para la enfermedad de Alzheimer. 2015; Disponible en:[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=&currentCategory=Alzheimer%20Disease&keyword=Enter%20keywords&searchType=name&alreadyLoaded=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&jsenabled=false&searchGenericType=generics&orderBy=status&pageNo=1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=&currentCategory=Alzheimer%20Disease&keyword=Enter%20keywords&searchType=name&alreadyLoaded=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&jsenabled=false&searchGenericType=generics&orderBy=status&pageNo=1), Acceso Feb 2015.
- (127) Osborn GG, Saunders AV. Current treatments for patients with Alzheimer disease. *J Am Osteopath Assoc* 2010 Sep;110(9 Suppl 8):S16-26.
- (128) Horizon 2020. 2015; Disponible en:<http://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en/h2020-section/health-demographic-change-and-wellbeing>, Acceso Feb 2015.
- (129) Iniciativa conjunta de programación (JPI). 2015; Disponible en:<http://www.jp-demographic.eu/>, Acceso Feb 2015.
- (130) Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kostis R, Scarmeas N. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol* 2013 Oct;74(4):580-591.

- (131) Kulmala J, Solomon A, Kareholt I, Ngandu T, Rantanen T, Laatikainen T, y col. Association between mid- to late life physical fitness and dementia: evidence from the CAIDE study. *J Intern Med* 2014 Jan 20.
- (132) Small GW, Silverman D, Siddarth P, Ercoli L, Miller K, Lavretsky H. Effects of a 14-day healthy longevity lifestyle program on cognition and brain function. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14(6):538-545.
- (133) Smith PJ, Blumenthal JA, Babyak M, Craighead L, Welsh Bohmer K, Browndyke J, y col. Effects of the dietary approaches to stop hypertension diet, exercise, and caloric restriction on neurocognition in overweight adults with high blood pressure. *Hypertension* 2010;55(6):1331-8.
- (134) Scarmeas N, Luchsinger J, Schupf N, Brickman A, Cosentino S, Tang M. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2009;302(6):627-637.
- (135) Hu N, Yu JT, Tan L, Wang YL, Sun L, Tan L. Nutrition and the risk of Alzheimer's disease. *Biomed Res Int* 2013;2013:524820.
- (136) Barberger-Gateau P, Peres K, Letenneur L, Deschamps V, Peres K, Dartigues J, y col. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ* 2002;325(7370):932-3.
- (137) Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, Berr C, Tzourio C, Dartigues J. Dietary patterns and risk of dementia - The three-city cohort study. *Neurology* 2007;69:1921-1930.
- (138) Huang T, Zandi P, Tucker K, Fitzpatrick A, Kuller L, Fried L. Benefits of fatty fish on dementia risk are stronger for those without APOE epsilon 4. *Neurology* 2005;65(9):1409-1414.
- (139) Larrieu S, Letenneur L, Helmer C, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Nutritional factors and risk of incident dementia in the PAQUID longitudinal cohort. *J Nutr Health Aging* 2004;8(3):150-154.
- (140) Morris M, Evans D, Bienias J, Tangney C, Bennett D, Wilson R. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003;60(7):940-946.
- (141) Dai Q, Borenstein A, Wu Y, Jackson J, Larson E. Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: The Kame Project. *Am J Med* 2006;119(9):751-759.
- (142) Hughes T, Andel R, Small B, Borenstein A, Mortimer J, Wolk A. Midlife fruit and vegetable consumption and risk of dementia in later life in Swedish twins. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18(5):413-420.
- (143) Barnard ND, Bush AI, Ceccarelli A, Cooper J, de Jager CA, Erickson KI, y col. Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2014 May 14.
- (144) Solfrizzi V, Panza F. Mediterranean diet and cognitive decline. A lesson from the whole-diet approach: what challenges lie ahead? *J Alzheimers Dis* 2014;39(2):283-286.
- (145) Morris MC, Tangney CC. Diet and prevention of Alzheimer disease. *JAMA* 2010;303(24):2519-2520.
- (146) Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini G, Casini A. Effectiveness of the mediterranean diet: Can it help delay or prevent Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis* 2010;20(3):795-801.
- (147) Eskelinen MH, Ngandu T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Midlife healthy-diet index and late-life dementia and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 2011;1:103-112.
- (148) Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Bennett DA, Aggarwal NT. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2015 Feb 11.
- (149) Gu Y, Nieves J, Stern Y, Luchsinger J, Scarmeas N. Food combination and Alzheimer disease risk. A protective diet. *Arch Neurol* 2010;67(6):699-706.
- (150) Ozawa M, Ninomiya T, Ohara T, Doi Y, Uchida K, Shirota T, y col. Dietary patterns and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Clin Nutr* 2013 May;97(5):1076-1082.

- (151) Chan R, Chan D, Woo J. A cross sectional study to examine the association between dietary patterns and cognitive impairment in older Chinese people in Hong Kong. *J Nutr Health Aging* 2013;17:9.
- (152) Shatenstein B, Ferland G, Belleville S, Gray-Donald K, Kergoat M, Morais J, y col. Diet quality and cognition among older adults from the NuAge study. *Exp Gerontol* 2012 5;47(5):353-360.
- (153) 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):601-607.
- (154) Ye X, Scott T, Gao X, Maras J, Bakun P, Tucker K. Mediterranean diet, healthy eating index 2005, and cognitive function in middle-aged and older Puerto Rican adults. *J Acad Nutr Diet* 2013;113(2):276-81.e1.
- (155) Wengreen H, Neilson C, Munger R, Corcoran C. Diet quality Is associated with better cognitive test performance among aging men and women. *J Nutr* 2009;139(10):1944-1949.
- (156) Kesse-Guyot E, Andreeva VA, Jeandel C, Ferry M, Hercberg S, Galan P. A healthy dietary pattern at midlife Is associated with subsequent cognitive performance. *J Nutr* 2012;142(5):909-915.
- (157) Kesse-Guyot E, Amieva H, Castetbon K, Henegar A, Ferry M, Jeandel C, y col. Adherence to nutritional recommendations and subsequent cognitive performance: findings from the prospective Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals 2 (SU.VI.MAX 2) study. *Am J Clin Nutr* 2011;93:200-210.
- (158) Tangney CC, Li H, Wang Y, Barnes L, Schneider JA, Bennett DA, y col. Relation of DASH- and Mediterranean-like dietary patterns to cognitive decline in older persons. *Neurology* 2014 Oct 14;83(16):1410-1416.
- (159) Wengreen H, Munger RG, Cutler A, Quach A, Bowles A, Corcoran C, y col. Prospective study of Dietary Approaches to Stop Hypertension- and Mediterranean-style dietary patterns and age-related cognitive change: the Cache County Study on Memory, Health and Aging. *Am J Clin Nutr* 2013 Nov;98(5):1263-1271.
- (160) Fundación Dieta Mediterránea. 2014; Disponible en:<http://dietamediterranea.com/dieta-mediterranea/que-es-la-dieta-mediterranea/>. Acceso Abril, 2014.
- (161) Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, y col. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr* 2011 Dec;14(12A):2274-2284.
- (162) Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, y col. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995;61(Suppl 6):S1402-S1406.
- (163) Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, y col. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol* 1986 Dec;124(6):903-915.
- (164) Roman B, Carta L, Martínez-González MA, Serra-Majem L. Effectiveness of the Mediterranean diet in the elderly. *Clin Interv Aging* 2008;3:97-109.
- (165) Sofi F, Abbate R, Gensini G, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92(5):1189-96.
- (166) Buckland G, Agudo A, Travier N, Maria Huerta J, Cirera L, Huerta J, y col. Adherence to the Mediterranean diet reduces mortality in the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain). *Br J Nutr* 2011;106(10):1581-91.
- (167) Martínez-González MA, Guillen-Grima F, De Irala J, Ruiz-Canela M, Bes-Rastrollo M, Beunza JJ, y col. The Mediterranean diet is associated with a reduction in premature mortality among middle-aged adults. *J Nutr* 2012 Sep;142(9):1672-1678.
- (168) Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M, D.Pharm., Corella D, y col. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368(14):1279-1290.
- (169) Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, y col. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ* 1995;311(7018):1457-1460.

- (170) Hu FB, Bronner L, Willett WC, Stampfer MJ, Rexrode KM, Albert CM, y col. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002;287(14):1815-1821.
- (171) Trichopoulou A, Costacou T, Barnia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003;348(26):2599-2608.
- (172) Bach A, Serra-Majem L, Carrasco JL, Roman B, Ngo J, Bertomeu I, y col. The use of indexes evaluating the adherence to the Mediterranean diet in epidemiological studies: a review. *Public Health Nutr* 2006;9:132-146.
- (173) Núñez-Córdoba JM, Valencia-Serrano F, Toledo E, Alonso A, Martínez-González MA. The Mediterranean diet and incidence of hypertension: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Study. *Am J Epidemiol* 2009 Feb 1;169(3):339-346.
- (174) Scarmeas N, Stern Y, Tang M, Mayeux R, Luchsinger J. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2006;59(6):912-921.
- (175) Samieri C, Grodstein F, Rosner BA, Kang JH, Cook NR, Manson JE, y col. Mediterranean diet and cognitive function in older age. *Epidemiology* 2013;24:490-499.
- (176) Féart C, Samieri C, Rondeau V, Amieva H, Portet F, Dartigues J. Adherence to a mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA* 2009;302(6):638-648.
- (177) Cherbuin N, Anstey KJ. The mediterranean diet is not related to cognitive change in a large prospective investigation: The PATH Through Life Study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012;20(7):635-639.
- (178) Buckland G, Travier N, Cottet V, Gonzalez CA, Lujan Barroso L, González CA, y col. 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.
- (179) Schröder H, Fito M, Estruch R, Martínez-González M, Corella D, Fitó M, y col. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr* 2011;141(6):1140-5.
- (180) Martínez-González MA, Fernandez Jarne E, Serrano Martinez M, Wright M, Gomez Gracia E, Fernández Jarne E, y col. Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr* 2004;58(11):1550-2.
- (181) Gerber M. Qualitative methods to evaluate Mediterranean diet in adults. *Public Health Nutr* 2006;9(1A):147-51.
- (182) Panagiotakos D, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16(8):559-68.
- (183) Rumawas M, Dwyer J, Mckeown N, Meigs J, Rogers G, Jacques P. The development of the Mediterranean-style dietary pattern score and its application to the American diet in the Framingham Offspring Cohort. *J Nutr* 2009;139(6):1150-6.
- (184) 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.
- (185) 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.
- (186) Fidanza F, Alberti A, Lanti M, Menotti A. Mediterranean Adequacy Index: correlation with 25-year mortality from coronary heart disease in the Seven Countries Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14(5):254-8.
- (187) Mila-Villaruel R, Bach-Faig A, Puig J, Puchal A, Farran A, Serra-Majem L, y col. Comparison and evaluation of the reliability of indexes of adherence to the Mediterranean diet. *Public Health Nutr* 2011 Dec;14(12A):2338-2345.
- (188) Olsson E, Karlstrom B, Kilander L, Byberg L, Cederholm T, Sjogren P. Dietary patterns and cognitive dysfunction in a 12-year follow-up study of 70 year old men. *J Alzheimers Dis* 2015;43(1):109-119.

- (189) Domínguez LJ, Bes Rastrollo M, de la Fuente-Arrillaga C, Toledo E, Beunza JJ, Barbagallo M, y col. Similar prediction of total mortality, diabetes incidence and cardiovascular events using relative- and absolute-component Mediterranean diet score: the SUN cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23(5):451-8.
- (190) Kesse-Guyot E, Andreeva V, Lassale C, Ferry M, Jeandel C, Hercberg S, y col. Mediterranean diet and cognitive function: a French study. *Am J Clin Nutr* 2013;97(2):369-76.
- (191) Beunza JJ, Toledo E, Hu FB, Bes-Rastrollo M, Serrano-Martinez M, Sanchez-Villegas A, y col. Adherence to the Mediterranean diet, long-term weight change, and incident overweight or obesity: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) cohort. *Am J Clin Nutr* 2010 Dec;92(6):1484-1493.
- (192) Kim J, Lee D, Lee B, Jung M, Kim H. Alcohol and cognition in the elderly: a review. *Psychiatry investig* 2012;9(1):8-16.
- (193) Peters R, Peters J, Warner J, Beckett N, Bulpitt C. Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review. *Age Ageing* 2008;37(5):505-512.
- (194) Luchsinger J, Tang M, Siddiqui M, Shea S, Mayeux R. Alcohol intake and risk of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(4):540-546.
- (195) Mehlig K, Skoog I, Guo X, Schutze M, Gustafson D, Waern M. Alcoholic beverages and incidence of dementia: 34-year follow-up of the prospective population study of women in goteborg. *Am J Epidemiol* 2008;167(6):684-691.
- (196) Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Luchsinger J. Mediterranean diet, Alzheimer disease, and vascular mediation. *Arch Neurol* 2006;63(12):1709-1717.
- (197) Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly J, Schupf N, Luchsinger J. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2009;66(2):216-225.
- (198) Gu Y, Luchsinger JA, Stern Y, Scarmeas N. Mediterranean diet, inflammatory and metabolic biomarkers, and risk of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010;22:483-492.
- (199) Roberts RO, Geda YE, Cerhan JR, Knopman DS, Cha RH, Christianson TJH, y col. Vegetables, unsaturated fats, moderate alcohol intake, and mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;29:413-423.
- (200) Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Erwin PJ, Knopman DS, Petersen RC, y col. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2014;39(2):271-282.
- (201) Scarmeas N, Luchsinger J, Mayeux R, Stern Y. Mediterranean diet and Alzheimer disease mortality. *Neurology* 2007;69(11):1084-1093.
- (202) Frisardi V, Panza F, Seripa D, Imbimbo BP, Vendemiale G, Pilotto A, y col. Nutraceutical properties of mediterranean diet and cognitive decline: possible underlying mechanisms. *J Alzheimers Dis* 2010;22:715-740.
- (203) Matthews DC, Davies M, Murray J, Williams S, Tsui WH, Andrews RD, y col. Physical activity, Mediterranean diet and biomarkers-assessed risk of Alzheimer's: A multi-modality brain imaging study. *Adv J Mol Imaging* 2014;4(4):43-57.
- (204) Gu Y, Schupf N, Cosentino SA, Luchsinger JA, Scarmeas N. Nutrient intake and plasma beta-amyloid. *Neurology* 2012;78:1832-1840.
- (205) Mosconi L, Murray J, Davies M, Williams S, Pirraglia E, Spector N, y col. Nutrient intake and brain biomarkers of Alzheimer's disease in at-risk cognitively normal individuals: a cross-sectional neuroimaging pilot study. *BMJ Open* 2014 Jun 24;4(6):e004850-2014-004850.
- (206) Bayer-Carter JL, Green PS, Montine TJ, VanFossen B, Baker LD, Watson GS, y col. Diet intervention and cerebrospinal fluid biomarkers in amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2011;68(6):743-752.

- (207) Hanson A, Bayer Carter J, Green P, Montine T, Wilkinson C, Baker L, y col. Effect of apolipoprotein e genotype and diet on apolipoprotein e lipidation and amyloid peptides: randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2013;70(8):972-80.
- (208) Dai J, Jones DP, Goldberg J, Ziegler TR, Bostick RM, Wilson PW, y col. Association between adherence to the Mediterranean diet and oxidative stress. *Am J Clin Nutr* 2008 Nov;88(5):1364-1370.
- (209) Urpi-Sarda M, Casas R, Chiva-Blanch G, Romero-Mamani ES, Valderas-Martinez P, Arranz S, y col. Virgin olive oil and nuts as key foods of the Mediterranean diet effects on inflammatory biomarkers related to atherosclerosis. *Pharmacol Res* 2012 Jun;65(6):577-583.
- (210) Grimm MOW, Kuchenbecker J, Grösgen S, Burg VK, Hundsdörfer B, Rothhaar TL, y col. Docosahexaenoic acid reduces amyloid Beta production via multiple pleiotropic mechanisms. *J Biol Chem* 2011;286(16):14028-14039.
- (211) Lim G, Calon F, Morihara T, Yang F, Teter B, Ubeda O. A diet enriched with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid reduces amyloid burden in an aged Alzheimer mouse model. *J Neurosci* 2005;25(12):3032-3040.
- (212) Faxen-Irving G, Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Basun H, Hjorth E, Palmblad J, y col. Effects on transthyretin in plasma and cerebrospinal fluid by DHA-rich n - 3 fatty acid supplementation in patients with Alzheimer's disease: the OmegAD study. *J Alzheimers Dis* 2013 Jan 1;36(1):1-6.
- (213) Jicha GA, Markesbery WR. Omega-3 fatty acids: potential role in the management of early Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging* 2010;5:45-61.
- (214) Kiecolt Glaser J, Belury M, Andridge R, Malarkey W, Hwang B, Glaser R. Omega-3 supplementation lowers inflammation in healthy middle-aged and older adults: a randomized controlled trial. *Brain Behav Immun* 2012;26(6):988-95.
- (215) Bonda D, Wang X, Perry G, Nunomura A, Tabaton M, Zhu X. Oxidative stress in Alzheimer disease: A possibility for prevention. *Neuropharmacology* 2010;59(4-5):290-294.
- (216) Marambaud P, Zhao H, Davies P. Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides. *J Biol Chem* 2005 Nov 11;280(45):37377-37382.
- (217) Fusco A, Seminara L, Cavallaro RA, D'Anselmi F, Scarpa S. S-adenosylmethionine/homocysteine cycle alterations modify DNA methylation status with consequent deregulation of PS1 and BACE and beta-amyloid production. *Mol Cell Neurosci* 2005 1;28(1):195-204.
- (218) Zhuo J, Pratico D. Acceleration of brain amyloidosis in an Alzheimer's disease mouse model by a folate, vitamin B6 and B12-deficient diet. *Exp Gerontol* 2010;45(3):195-201.
- (219) Viswanathan A, Raj S, Greenberg S, Stampfer M, Campbell S, Hyman B. Plasma A beta, homocysteine, and cognition The Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) trial. *Neurology* 2009;72(3):268-272.
- (220) 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 in Cancer and Nutrition). *Public Health Nutr* 2008;11(10):1054-1062.
- (221) Titova OE, Ax E, Brooks SJ, Sjogren P, Cederholm T, Kilander L, y col. Mediterranean diet habits in older individuals: Associations with cognitive functioning and brain volumes. *Exp Gerontol* 2013;48:1443-1448.
- (222) Gardener S, Gu Y, Rainey-Smith SR, Keogh JB, Clifton PM, Mathieson SL, y col. Adherence to a Mediterranean diet and Alzheimer's disease risk in Australian population. *Transl Psychiatry* 2012;2:e164.
- (223) Vercaembre MN, Grodstein F, Berr C, Kang JH. Mediterranean diet and cognitive decline in women with cardiovascular disease or risk factors. *J Acad Nutr Diet* 2012;112:816-823.
- (224) Samieri C, Okereke OI, Devore EE, Grodstein F. Long-term adherence to the Mediterranean diet is associated with overall cognitive status, but not cognitive decline, in women. *J Nutr* 2013;143(4):493-499.

- (225) Tsivgoulis G, Judd S, Letter AJ, Alexandrov AV, Howard G, Nahab F, y col. Adherence to a Mediterranean diet and risk of incident cognitive impairment. *Neurology* 2013;80:1684-1692.
- (226) Koyama A, Houston DK, Simonsick EM, Lee JS, Ayonayon HN, Shahar DR, y col. Association between the Mediterranean diet and cognitive decline in a biracial population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015 Jul 3;70(3):352-357.
- (227) Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvado J, San Julián B, y col. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1318-1325.
- (228) Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, San Julian B, Sanchez Tainta A. Virgin olive oil supplementation and long-term cognition: the Predimed-Navarra randomized, trial. *J Nutr Health Aging* 2013;17(6):544-552.
- (229) Galbete C, Toledo E, Toledo JB, Bes-Rastrollo M, Buil-Cosiales P, Marti A, y col. Mediterranean diet and cognitive function: the SUN project. *J Nutr Health Aging* 2015 Mar;19(3):305-312.
- (230) Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, Corella D, de la Torre R, Martínez-Gonzalez MA, y col. Mediterranean diet and age-related cognitive decline: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015 May 11.
- (231) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975 Nov;12(3):189-198.
- (232) Solomon PR, Hirschhoff A, Kelly B, Relin M, Brush M, DeVaux RD, y col. A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1998 Mar;55(3):349-355.
- (233) Freedman M, Leach L, Kaplan E, Shulman KI, Delis DC. Clock drawing: A neuropsychological analysis. New York: Oxford University Press 1994.
- (234) Appel L, Van Horn L. Did the PREDIMED trial test a Mediterranean diet? *N Engl J Med* 2013;368(14):1353-4.
- (235) Berr C, Portet F, Carriere I, Akbaraly T, Feart C, Gourlet V. Olive oil and cognition: Results from the Three-City Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;28(4):357-364.
- (236) Bowman GL, Silbert LC, Howieson D, Dodge HH, Traber MG, Frei B, y col. Nutrient biomarker patterns, cognitive function, and MRI measures of brain aging. *Neurology* 2012;78:241-249.
- (237) Kalmijn S, van Boxtel M, Ocke M, Verschuren W, Kromhout D, Launer L. Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology* 2004;62(2):275-280.
- (238) Wang W, Shinto L, Connor W, Quinn J. Nutritional biomarkers in Alzheimer's disease: The association between carotenoids, n-3 fatty acids, and dementia severity. *J Alzh Dis* 2008;13(1):31-38.
- (239) Ashby-Mitchell K, Peeters A, Anstey KJ. Role of dietary pattern analysis in determining cognitive status in elderly Australian adults. *Nutrients* 2015 Feb 4;7(2):1052-1067.
- (240) Krikorian R, Nash T, Shidler M, Shukitt-Hale B, Joseph J. Concord grape juice supplementation improves memory function in older adults with mild cognitive impairment. *Br J Nutr* 2010;103:730-734.
- (241) Sánchez-Villegas A, Galbete C, Martínez-González MA, Martínez JA, Razquin C, Salas-Salvado J, y col. The effect of the Mediterranean diet on plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels: the PREDIMED-NAVARRA randomized trial. *Nutr Neurosci* 2011 Sep;14(5):195-201.
- (242) Molteni R, Barnard RJ, Ying Z, Roberts CK, Gómez-Pinilla F. A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning. *Neuroscience* 2002 7/19;112(4):803-814.
- (243) Williams CM, El Mohsen MA, Vauzour D, Rendeiro C, Butler LT, Ellis JA, y col. Blueberry-induced changes in spatial working memory correlate with changes in hippocampal CREB phosphorylation and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels. *Free Radic Biol Med* 2008;45(3):295-305.

- (244) Thompson PD, Buchner D, Piña IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, y col. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: A statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003;107(24):3109-3116.
- (245) Haskell W, Lee IM, Pate R, Powell K, Blair S, Franklin B, y col. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39 (8):1423-1434.
- (246) Organización Mundial de la Salud (OMS). Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. 2010.
- (247) Subirats Bayego E, Subirats Vila G, Soteras Martinez I. Exercise prescription: indications, dosage and side effects. *Med Clin (Barc)* 2012 Jan 21;138(1):18-24.
- (248) Hillman CH, Erickson KI, Kramer AF. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:58-65.
- (249) Corder K, Brage S, Ekelund U. Accelerometers and pedometers: methodology and clinical application. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007 Sep;10(5):597-603.
- (250) Wilder RP, Greene JA, Winters KL, Long WB,3rd, Gubler K, Edlich RF. Physical fitness assessment: an update. *J Long Term Eff Med Implants* 2006;16(2):193-204.
- (251) Prince SA, Adamo KB, Hamel ME, Hardt J, Connor Gorber S, Tremblay M. A comparison of direct versus self-report measures for assessing physical activity in adults: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2008 Nov 6;5:56-5868-5-56.
- (252) The IPAQ group. International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)-2002. Disponible en:<https://sites.google.com/site/theipaq/>. Acceso Junio, 2014.
- (253) Craig CL, Marshall AL, Sjoström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, y col. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003 Aug;35(8):1381-1395.
- (254) Roman Vinas B, Ribas Barba L, Ngo J, Serra Majem L. Validity of the international physical activity questionnaire in the Catalan population (Spain). *Gac Sanit* 2013 May-Jun;27(3):254-257.
- (255) Maddison R, Ni Mhurchu C, Jiang Y, Vander Hoorn S, Rodgers A, Lawes CM, y col. International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) and New Zealand Physical Activity Questionnaire (NZPAQ): a doubly labelled water validation. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2007 Dec 3;4:62.
- (256) Caspersen CJ, Bloemberg BP, Saris WH, Merritt RK, Kromhout D. The prevalence of selected physical activities and their relation with coronary heart disease risk factors in elderly men: the Zutphen Study, 1985. *Am J Epidemiol* 1991 Jun 1;133(11):1078-1092.
- (257) Taylor HL, Jacobs DR,Jr, Schucker B, Knudsen J, Leon AS, Debacker G. A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *J Chronic Dis* 1978;31(12):741-755.
- (258) Paffenbarger RS,Jr, Wing AL, Hyde RT. Physical activity as an index of heart attack risk in college alumni. *Am J Epidemiol* 1978 Sep;108(3):161-175.
- (259) Godin G, Shephard RJ. A simple method to assess exercise behavior in the community. *Can J Appl Sport Sci* 1985 Sep;10(3):141-146.
- (260) Um H, Kang E, Koo J, Kim H, Jin-Lee, Kim E, y col. Treadmill exercise represses neuronal cell death in an aged transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurosci Res* 2011 2;69(2):161-173.
- (261) Cotman CW, Berchtold NC, Christie L. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci* 2007 9;30(9):464-472.

- (262) Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, Sosunov AA, Hen R, McKhann GM, y col. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 March 27;104(13):5638-5643.
- (263) Clark PJ, Brzezinska WJ, Puchalski EK, Krone DA, Rhodes JS. Functional analysis of neurovascular adaptations to exercise in the dentate gyrus of young adult mice associated with cognitive gain. *Hippocampus* 2009;19:937-950.
- (264) Defina L, Willis B, Radford N, Gao A, Leonard D, Haskell W, y col. The association between midlife cardiorespiratory fitness levels and later-life dementia: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013;158(3):162-8.
- (265) Verdelho A, Madureira S, Ferro JM, Baezner H, Blahak C, Poggesi A, y col. Physical activity prevents progression for cognitive impairment and vascular dementia. *Stroke* 2012;43:3331-3335.
- (266) Podewils L, Guallar E, Kuller L, Fried L, Lopez O, Carlson M, y col. Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: Findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. *Am J Epidemiol* 2005;161(7):639-651.
- (267) Boyle P, Buchman A, Wilson R, Leurgans S, Bennett D. Association of muscle strength with the risk of Alzheimer disease and the rate of cognitive decline in community-dwelling older persons. *Arch Neurol* 2009;66(11):1339-1344.
- (268) Larson E, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, y col. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 2006;144(2):73-81.
- (269) Rovio S, Kareholt I, Helkala E, Viitanen M, Tuomilehto J, Nissinen A, y col. Leisure time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2005;17:194-194.
- (270) Tolppanen AM, Solomon A, Kulmala J, Kareholt I, Ngandu T, Rusanen M, y col. Leisure-time physical activity from mid- to late life, body mass index, and risk of dementia. *Alzheimers Dement* 2015 Apr;11(4):434-443.
- (271) Sattler C, Erickson K, Toro P, Schroeder J. Physical fitness as a protective factor for cognitive impairment in a prospective population-based study in Germany. *J Alzheimers Dis* 2011;26(4):709-18.
- (272) Carlson M, Helms M, Steffens D, Burke J, Potter G, Plassman B. Midlife activity predicts risk of dementia in older male twin pairs. *Alzheimers Dement* 2008;4(5):324-331.
- (273) Ravaglia G, Forti P, Lucicesare A, Pisacane N, Rietti E, Bianchin M, y col. Physical activity and dementia risk in the elderly - Findings from a prospective Italian study. *Neurology* 2008;70(19):1786-1794.
- (274) Verghese J, Lipton R, Katz M, Hall C, Derby C, Kuslansky G, y col. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348(25):2508-2516.
- (275) Wilson R, Bennett D, Bienias J, Aggarwal N, de Leon C, Morris M. Cognitive activity and incident AD in a population-based sample of older persons. *Neurology* 2002;59(12):1910-1914.
- (276) Geda Y, Roberts R, Knopman D, Christianson T, Pankratz V, Ivnik R. Physical exercise, aging, and mild cognitive impairment. A population-based study. *Arch Neurol* 2010;67(1):80-86.
- (277) Erickson KI, Raji CA, Lopez OL, Becker JT, Rosano C, Newman AB, y col. Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood. *Neurology* 2010;75:1415-1422.
- (278) Grande G, Vanacore N, Maggiore L, Cucumo V, Ghirelli R, Galimberti D, y col. Physical activity reduces the risk of dementia in mild cognitive impairment subjects: A cohort study. *J Alzheimers Dis* 2014;39(00004):833-839.
- (279) Vidoni ED, Honea RA, Billinger SA, Swerdlow RH, Burns JM. Cardiorespiratory fitness is associated with atrophy in Alzheimer's and aging over 2 years. *Neurobiol Aging* 2012;33:1624-1632.
- (280) Tarumi T, Gonzales MM, Fallow B, Nualnim N, Pyron M, Tanaka H, y col. Central artery stiffness, neuropsychological function, and cerebral perfusion in sedentary and endurance-trained middle-aged adults. *J Hypertens* 2013;31:2400-2409.

- (281) Akazawa N, Choi Y, Miyaki A, Sugawara J, Ajisaka R, Maeda S. Aerobic exercise training increases cerebral blood flow in postmenopausal women. *Artery Res* 2012;6:124-129.
- (282) Burdette JH, Laurienti PJ, Espeland MA, Morgan A, Telesford Q, Vechlekar CD, y col. Using network science to evaluate exercise-associated brain changes in older adults. *Front Aging Neurosci* 2010;2(23):1-10.
- (283) Wendel-Vos GC, Schuit AJ, Feskens EJ, Boshuizen HC, Verschuren WM, Saris WH, y col. Physical activity and stroke. A meta-analysis of observational data. *Int J Epidemiol* 2004 Aug;33(4):787-798.
- (284) Tong L, Shen H, Perreau VM, Balazs R, Cotman CW. Effects of exercise on gene-expression profile in the rat hippocampus. *Neurobiol Dis* 2001;8(6):1046-1056.
- (285) Voss MW, Erickson KI, Prakash RS, Chaddock L, Kim JS, Alves H, y col. Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults. *Brain, Behaviour and Immunity* 2013;28:90-99.
- (286) Adlard P, Perreau V, Pop V, Cotman C. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2005;25(17):4217-4221.
- (287) Costa DA, Cracchiolo JR, Bachstetter AD, Hughes TF, Bales KR, Paul SM, y col. Enrichment improves cognition in AD mice by amyloid-related and unrelated mechanisms. *Neurobiol Aging* 2007;28(6):831-844.
- (288) Lazarov O, Robinson J, Tang Y, Hairston IS, Korade-Mirnic Z, Lee VM-, y col. Environmental enrichment reduces A $\beta$  levels and amyloid deposition in transgenic mice. *Cell* 2005;120(5):701-713.
- (289) Liang K, Mintun M, Fagan A, Goate A, Bugg J, Holtzman D. Exercise and Alzheimer's disease biomarkers in cognitively normal older adults. *Ann Neurol* 2010;68(3):311-318.
- (290) Head D, Bugg J, Goate A, Fagan A, Mintun M, Benzinger T, y col. Exercise engagement as a moderator of the effects of APOE genotype on amyloid deposition. *Arch Neurol* 2012;69(5):636-43.
- (291) Landau SM, Marks SM, Mormino EC, Rabinovici GD, Oh H, O'Neil JP, y col. Association of lifetime cognitive engagement and low beta-amyloid deposition. *Arch Neurol* 2012;69:623-629.
- (292) Vemuri P, Lesnick T, Przybelski S, Knopman D, Roberts R, Lowe V, y col. Effect of lifestyle activities on Alzheimer disease biomarkers and cognition. *Ann Neurol* 2012;72(5):730-8.
- (293) Okonkwo OC, Schultz SA, Oh JM, Larson J, Edwards D, Cook D, y col. Physical activity attenuates age-related biomarker alterations in preclinical AD. *Neurology* 2014 Nov 4;83(19):1753-1760.
- (294) Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A, y col. Aerobic exercise improves cognition for older adults with glucose intolerance, a risk factor for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010;22(2):569-579.
- (295) Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment. A controlled trial. *Arch Neurol* 2010;67(1):71-79.
- (296) Um H, Kang E, Leem Y, Cho I, Yang C, Chae K, y col. Exercise training acts as a therapeutic strategy for reduction of the pathogenic phenotypes for Alzheimer's disease in an NSE/APPsw-transgenic model. *Int J Mol Med* 2008;22(4):529-539.
- (297) Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: A systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(10):1563-1569.
- (298) Lin F, Friedman E, Quinn J, Chen DG, Mapstone M. Effect of leisure activities on inflammation and cognitive function in an aging sample. *Arch Gerontol Geriatr* 2012;54:e398-e404.
- (299) Vaynman S, Ying Z, Wu A, Gomez-Pinilla F. Coupling energy metabolism with a mechanism to support brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity. *Neuroscience* 2006;139(4):1221-1234.

- (300) Coelho F, Gomes de Melo Gobbi, Sebastião, Andreatto CA, Almeida Corazza D, Pedroso R, Santos Galduróz R. Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a systematic review of experimental studies in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2013;56(1):10-15.
- (301) Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, y col. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *PNAS* 2011;108(7):3017-3022.
- (302) Ruscheweyh R, Willemer C, Krüger K, Duning T, Warnecke T, Sommer J, y col. Physical activity and memory functions: An interventional study. *Neurobiol Aging* 2011 7;32(7):1304-1319.
- (303) Gómez-Pinilla F, Vaynman S, Ying Z. Brain-derived neurotrophic factor functions as a metabotrophin to mediate the effects of exercise on cognition. *Eur J Neurosci* 2008;28(11):2278-2287.
- (304) Stewart R, Richards M, Brayute C, Mann A. Vascular risk and cognitive impairment in an older, British, African-Caribbean population. *J Am Geriatr Soc* 2001;49(3):263-269.
- (305) Barnes DE, Blackwell T, Stone KL, Goldman SE, Hillier T, Yaffe K. Cognition in Older Women: The Importance of Daytime Movement. *J Am Geriatr Soc* 2008 09;56(9):1658-1664.
- (306) Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Hu L, Morris KS, y col. Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus* 2009;19:1030-1039.
- (307) Middleton L, Barnes D, Lui L, Yaffe K. Physical activity over the life course and its association with cognitive performance and impairment in old age. *J Am Geriatr Soc* 2010;58(7):1322-1326.
- (308) Rosano C, Venkatraman VK, Guralnik J, Newman AB, Glynn NW, Launer L, y col. Psychomotor speed and functional brain MRI 2 years after completing a physical activity treatment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65:639-647.
- (309) Verstynen TD, Lynch B, Miller DL, Voss MW, Prakash RS, Chaddock L, y col. Caudate nucleus volume mediates the link between cardiorespiratory fitness and cognitive flexibility in older adults. *J Aging Res* 2012;2012:939285.
- (310) Weinstein AM, Voss MW, Prakash S, Chaddock L, Szabo A, White SM, y col. The association between aerobic fitness and executive function is mediated by prefrontal cortex volume. *Brain Behav Immun* 2012;26:811-819.
- (311) Hayes SM, Forman DE, Verfaellie M. Cardiorespiratory fitness is associated with cognitive performance in older but not younger adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2014 Dec 20.
- (312) Kooistra M, Boss HM, van der Graaf Y, Kappelle LJ, Biessels GJ, Geerlings MI, y col. Physical activity, structural brain changes and cognitive decline. The SMART-MR study. *Atherosclerosis* 2014 May;234(1):47-53.
- (313) Zhu N, Jacobs DR, Jr, Schreiner PJ, Yaffe K, Bryan N, Launer LJ, y col. Cardiorespiratory fitness and cognitive function in middle age: the CARDIA study. *Neurology* 2014 Apr 15;82(15):1339-1346.
- (314) Steinberg SI, Sammel MD, Harel BT, Schembri A, Policastro C, Bogner HR, y col. Exercise, sedentary pastimes, and cognitive performance in healthy older adults. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2015 May;30(3):290-298.
- (315) Ho S, Woo J, Sham A, Chan S, Yu A. A 3-year follow-up study of social, lifestyle and health predictors of cognitive impairment in a Chinese older cohort. *Int J Epidemiol* 2001;30(6):1389-1396.
- (316) Schuit A, Feskens E, Launer L, Kromhout D. Physical activity and cognitive decline, the role of the apolipoprotein e4 allele. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(5):772-777.
- (317) Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, Lui L, Covinsky K. A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women - Women who walk. *Arch Intern Med* 2001;161(14):1703-1708.
- (318) Lytle M, Bilt JV, Pandav R, Dodge H, Ganguli M. Exercise level and cognitive decline - The MoVIES project. *Alz Dis Assoc Disord* 2004;18(2):57-64.

- (319) van Gelder BM, Tijhuis MAR, Kalmijn S, Giampaoli S, Nissinen A, Kromhout D. Physical activity in relation to cognitive decline in elderly men. *Neurology* 2004;63:2316-2321.
- (320) Etgen T, Sander D, Huntgeburth U, Poppert H, Förstl H, Bickel H. Physical activity and incident cognitive impairment in elderly persons. *Arch Intern Med* 2010;170(2):186-193.
- (321) Jedrzejewski MK, Ewbank DC, Wang H, Trojanowski JQ. Exercise and cognition: Results from the National Long Term Care Survey. *Alzheimers Dement* 2010 11;6(6):448-455.
- (322) Richards M, Hardy R, Wadsworth M. Does active leisure protect cognition? Evidence from a national birth cohort. *Soc Sci Med* 2003;56(4):785-792.
- (323) Weuve J, Kang J, Manson J, Breteler M, Ware J, Grodstein F. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA* 2004;292(12):1454-1461.
- (324) Bosma H, van Boxtel M, Ponds R, Jelicic M, Houx P, Metsemakers J. Engaged lifestyle and cognitive function in middle and old-aged, non-demented persons: a reciprocal association? *Z Gerontol Geriat* 2002;35(6):575-581.
- (325) Pizzie R, Hindman H, Roe CM, Head D, Grant E, Morris JC, y col. Physical activity and cognitive trajectories in cognitively normal adults: The Adult Children Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2013.
- (326) Barnes DE, Yaffe K, Satariano W, Tager I. A longitudinal study of cardiorespiratory fitness and cognitive function in healthy older adults. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(4):459-465.
- (327) Middleton L, Manini T, Simonsick E, Harris T, Barnes D, Tylavsky F, y col. Activity energy expenditure and incident cognitive impairment in older adults. *Arch Intern Med* 2011;171(14):1251-7.
- (328) Blondell SJ, Hammersley-Mather R, Veerman JL. Does physical activity prevent cognitive decline and dementia?: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health* 2014 May 27;14(1):510.
- (329) Klusmann V, Evers A, Schwarzer R, Schlattmann P, Reischies F. Complex mental and physical activity in older women and cognitive performance: A 6-month randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65A(6):680-688.
- (330) Liu-Ambrose T, Nagamatsu LS, Graf P, Beattie BL, Ashe MC, Handy TC. Resistance training and executive functions. *Arch Intern Med* 2010;170(2):170-178.
- (331) Muscari A, Giannoni C, Pierpaoli L, Berzigotti A, Maietta P, Foschi E, y col. Chronic endurance exercise training prevents aging-related cognitive decline in healthy older adults: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010;25(10):1055-64.
- (332) Kim SH, Kim M, Ahn YB, Lim HK, Kang SG, Cho JH, y col. Effect of dance exercise on cognitive function in elderly patients with metabolic syndrome: a pilot study. *J Sports Sci Med* 2011;10:671-678.
- (333) Lam LCW, Chau RCM, Wong BML, Fung AWT, Lui VWC, Tam CCW, y col. Interim follow-up of a randomized controlled trial comparing Chinese style mind body (Tai Chi) and stretching exercises on cognitive function in subjects at risk of progressive cognitive decline. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;26(7):733-740.
- (334) Nouchi R, Taki Y, Takeuchi H, Sekiguchi A, Hashizume H, Nozawa T, y col. Four weeks of combination exercise training improved executive functions, episodic memory, and processing speed in healthy elderly people: evidence from a randomized controlled trial. *Age (Dordr)* 2014 Apr;36(2):787-799.
- (335) Voss MW, Prakash RS, Erickson KI, Basak C, Chaddock L, Kim JS, y col. Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults. *Front Aging Neurosci* 2010;2:32.
- (336) Lautenschlager N, Cox K, Flicker L, Foster J, van Bockxmeer F, Xiao J. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease - A randomized trial. *JAMA* 2008;300(9):1027-1037.
- (337) Colcombe SJ, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: A meta-analytic study. *Psychol Sci* 2003;14(2):125-130.

- (338) Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, Cooper H, Strauman TA, Welsh-Bohmer K, y col. Aerobic exercise and neurocognitive performance: A meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom Med* 2010;72(3):239-252.
- (339) Young J, Angevaren M, Rusted J, Tabet N. Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Apr 22;4:CD005381.
- (340) Paterson D, Warburton D. Physical activity and functional limitations in older adults: a systematic review related to Canada's Physical Activity Guidelines. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2010;7(1):38.
- (341) Sofi F, Valecchi D, Bacci D, Abbate R, Gensini GF, Casini A, y col. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2011;269(1):107-117.
- (342) Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982;140:566-572.
- (343) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, text revision (DSM-IV-TR). Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2000.
- (344) Estudio Multi-Caso Control (MCC). Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (CFCA). 2008; Disponible en: [http://mccspain.org/sites/default/files/Cuestionario%20alimentario\\_09Nov09.pdf](http://mccspain.org/sites/default/files/Cuestionario%20alimentario_09Nov09.pdf).
- (345) Garcia-Closas R, Garcia-Closas M, Kogevinas M, Malats N, Silverman D, Serra C, y col. Food, nutrient and heterocyclic amine intake and the risk of bladder cancer. *Eur J Cancer* 2007 Jul;43(11):1731-1740.
- (346) Calvert C, Cade J, Barrett JH, Woodhouse A. Using cross-check questions to address the problem of mis-reporting of specific food groups on Food Frequency Questionnaires. UKWCS Steering Group. United Kingdom Women's Cohort Study Steering Group. *Eur J Clin Nutr* 1997 Oct;51(10):708-712.
- (347) Farran A, Zamora R, Cervera P. Tablas de composición de alimentos CESNID. Taules de composició dels aliments CESNID. Barcelona: McGraw Hill-Interamericana de España S.A.; 2003.
- (348) Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Base de datos española de composición de alimentos (BEDCA). 2007; Disponible en: [www.bedca.net](http://www.bedca.net).
- (349) Agence Nationale de Sécurité Sanitaire, Alimentation, Environnement, Travail. Table CIQUAL 2012. Composition nutritionnelle des aliments. 2012; Disponible en: <http://www.afssa.fr/TableCIQUAL/index.htm>.
- (350) McCance, Widdowson's. The composition of foods, 6th edition. Food Standards Agency. Cambridge: RSC Publishing; 2006.
- (351) Slimani N, Deharveng G, Unwin I, Southgate DA, Vignat J, Skeie G, y col. 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 Sep;61(9):1037-1056.
- (352) US Department of Agriculture. Composition of Foods, Raw, Processed, Prepared. US Department of Agriculture National Nutrient Database for Standard Reference. 2011;24.
- (353) Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. Tablas de composición de alimentos. 10th ed. Madrid: Pirámide; 2006.
- (354) Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 1997 Apr;65(4 Suppl):1220S-1228S.
- (355) Willett W. Nutritional Epidemiology. Nueva York: Oxford University Press; 1998.
- (356) Dapcich V, Salvador G, Ribas L, Pérez C, Aranceta J, Serra-Majem L, y col. Guía de la alimentación saludable. Madrid: Sociedad Española de Nutrición Comunitaria; 2004.

- (357) Scarmeas N, Luchsinger JA, Stern Y, Gu Y, He J, DeCarli C, y col. Mediterranean diet and magnetic resonance imaging-assessed cerebrovascular disease. *Ann Neurol* 2011;69(2):257-268.
- (358) IPAQ. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) – short and long forms. 2005; Disponible en: <https://sites.google.com/site/theipaq/scoring-protocol>.
- (359) Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. *Neuropsychological Assessment* (5<sup>th</sup> ed.). New York: Oxford University Press; 2012.
- (360) Rami L, Molinuevo JL, Sanchez-Valle R, Bosch B, Villar A. Screening for amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease with M@T (Memory Alteration Test) in the primary care population. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007 Apr;22(4):294-304.
- (361) Benedet ML, Alejandre MA. *Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense*. Madrid: TEA Ediciones S.A.; 1998.
- (362) Buschke H. Cued recall in amnesia. *J Clin Neuropsychol* 1984 Nov;6(4):433-440.
- (363) Peña-Casanova J, Gramunt-Fombuena N, Quiñones-Úbeda S, Sánchez-Benavides G, Aguilar M, Badenes D, y col. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for the Rey-Osterrieth Complex Figure (Copy and Memory), and Free and Cued Selective Reminding Test. *Arch Clin Neuropsychol* 2009;24:371.
- (364) Palomo R, Casals-Coll M, Sanchez-Benavides G, Quintana M, Manero RM, Rognoni T, y col. Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA young adults project): norms for the Rey-Osterrieth Complex Figure (copy and memory) and Free and Cued Selective Reminding Test. *Neurologia* 2013 May;28(4):226-235.
- (365) Rey A. *Test de copia y de reproducción de memoria de figuras geométricas complejas* (9<sup>a</sup> edición). Madrid: TEA Ediciones S.A.; 2009.
- (366) Wechsler D. *WAIS-III. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-III* (2<sup>a</sup> edición). Madrid: TEA Ediciones; 2001.
- (367) Peña-Casanova J, Quinones-Ubeda S, Gramunt-Fombuena N, Quintana-Aparicio M, Aguilar M, Badenes D, y col. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal fluency tests. *Arch Clin Neuropsychol* 2009 Jun;24(4):395-411.
- (368) Reitan RM, Wolfson D. *The Halstead-Reitan neuropsychological test battery. Theory and clinical interpretation* (2nd edition). Tucson; 1985.
- (369) Peña-Casanova J, Quinones-Ubeda S, Quintana-Aparicio M, Aguilar M, Badenes D, Molinuevo JL, y col. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal span, visuospatial span, letter and number sequencing, trail making test, and symbol digit modalities test. *Arch Clin Neuropsychol* 2009 Jun;24(4):321-341.
- (370) Golden CJ. *Stroop, test de colores y palabras* (5<sup>a</sup> edición). Madrid: TEA Ediciones S.A.; 2007.
- (371) Rognoni T, Casals-Coll M, Sanchez-Benavides G, Quintana M, Manero RM, Calvo L, y col. Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA young adults project): norms for Stroop Color-Word Interference and Tower of London-Drexel University tests. *Neurologia* 2013 Mar;28(2):73-80.
- (372) Peña-Casanova J, Quinones-Ubeda S, Gramunt-Fombuena N, Quintana M, Aguilar M, Molinuevo JL, y col. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the Stroop color-word interference test and the Tower of London-Drexel. *Arch Clin Neuropsychol* 2009 Jun;24(4):413-429.
- (373) Wilson BA, Alderman N, Burgess PW, Emslie H, Evans JJ. *Behavioral assessment of the Dysexecutive syndrome*. London: Pearson; 1996.
- (374) Hollingshead AB. Four factor index of social status. *Yale Journal of Sociology* 2011;8:21-53.
- (375) Blázquez L, De Juan D, Ruiz-Martínez J., Emparanza JI, Saenz A, Otaegui D, y col. Genes related to iron metabolism and susceptibility to Alzheimer's disease in Basque population. *Neurobiol Aging* 2007;28(12):1941.

- (376) Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, y col. Magnitud y manejo de la hipercolesterolemia en la población adulta de España, 2008-2010: el estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol* 2012;65 (6):551-558.
- (377) Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Villar Álvarez F, Lobos-Bejarano M, Torcal Laguna J, Orozco-Beltrán D, y col. Recomendaciones preventivas cardiovasculares PAPPS del 2009. 2009; Disponible en:<http://www.papps.org/upload/file/09%20PAPPS%20ACTUALIZACION%202009.pdf>.
- (378) National Cholesterol Education Program (NCEP). Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:19-2486.
- (379) Rubio MA, Salas-Salvadó J, Barbany M, Moreno B, Aranceta J, Bellido D, y col. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes* 2007;7-48.
- (380) Organización Mundial de la Salud. OMS-WHO. Programme of Nutrition, Family and Reproductive Health. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. WHO 1998 Geneva, 3-5 June, 1997.
- (381) Instituto Nacional de Estadística y Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta Nacional de Salud. 2006; Disponible en:<http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p419&file=inebase>.
- (382) Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI): A new instrument for psychiatric research and practice. *Psychiatry Res* 1989;28 (2):193-213.
- (383) Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983 Jun;67(6):361.
- (384) Terol MC, López-Roig S, Rodríguez-Marín J, Martín-Aragón M, Pastor MA, Reig MT. Propiedades psicométricas de la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HAD) en población española. *Ansiedad y Estrés* 2007;13:163-176.
- (385) Eustat - Euskal Estatistika Erakundea - Instituto Vasco de Estadística (Gobierno Vasco). Población de la C.A. de Euskadi por año de nacimiento, según el territorio histórico y el sexo. 2014; Disponible en:[http://www.eustat.es/elementos/ele0011400/ti\\_Poblacin\\_de\\_la\\_CA\\_de\\_Euskadi\\_por\\_ao\\_de\\_nacimiento\\_seg\\_n\\_el\\_territorio\\_histrico\\_y\\_elsexo\\_2014/tbl0011424\\_c.html#axzz3S5Fdr1ko](http://www.eustat.es/elementos/ele0011400/ti_Poblacin_de_la_CA_de_Euskadi_por_ao_de_nacimiento_seg_n_el_territorio_histrico_y_elsexo_2014/tbl0011424_c.html#axzz3S5Fdr1ko), Feb 2015.
- (386) Kester M, van der Flier W, Mandic G, Blankenstein M, Scheltens P, Muller M. Joint effect of hypertension and APOE genotype on CSF biomarkers for Alzheimer's disease. *J Alzh Dis* 2010;20(4):1083-1090.
- (387) Nation DA, Edland SD, Bondi MW, Salmon DP, Delano-Wood L, Peskind ER, y col. Pulse pressure is associated with Alzheimer biomarkers in cognitively normal older adults. *Neurology* 2013 Dec 3;81(23):2024-2027.
- (388) Dumurgier J, Paquet C, Peoc'h K, Lapalus P, Mouton-Liger F, Benisty S, y col. CSF Abeta(1-42) levels and glucose metabolism in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011;27(4):845-851.
- (389) Ouwens DM, van Duinkerken E, Schoonenboom SN, Herzfeld de Wiza D, Klein M, van Golen L, y col. Cerebrospinal fluid levels of Alzheimer's disease biomarkers in middle-aged patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2014 Oct;57(10):2208-2214.
- (390) Mitrushina M, Boone KB, Razani J, D'Elia LF. Handbook of normative data for neuropsychological assessment. 2<sup>nd</sup> edition. Nueva York: Oxford University Press; 2005.
- (391) Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary. 3rd edition. Nueva York: Oxford University Press; 2006.
- (392) del Campo M, Mollenhauer B, Bertolotto A, Engelborghs S, Hampel H, Simonsen AH, y col. Recommendations to standardize preanalytical confounding factors in Alzheimer's and Parkinson's disease cerebrospinal fluid biomarkers: an update. *Biomark Med* 2012 Aug;6(4):419-430.

- (393) Mozaffarian D, Wu JHY. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(20):2047-2067.
- (394) Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, y col. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324(17):1149-55.
- (395) Verhaar MC, Stroes E, Rabelink TJ. Folates and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:6-13.
- (396) Misirli G, Benetou V, Lagiou P, Bamia C, Trichopoulos D, Trichopoulou A. Relation of the traditional Mediterranean diet to cerebrovascular disease in a Mediterranean population. *Am J Epidemiol* 2012;176(12):1185.
- (397) Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003;348:1215-1222.
- (398) Gardener H, Scarmeas N, Gu Y, Boden Albala B. Mediterranean diet and white matter hyperintensity volume in the Northern Manhattan Study. *Arch Neurol* 2012;69(2):251-256.
- (399) Mosconi L, Murray J, Tsui WH, Li Y, Davies M, Williams S, y col. Mediterranean diet and magnetic resonance imaging-assessed brain atrophy in cognitively normal individuals at risk for Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis* 2014;1 (1):23-32.
- (400) Gons R, Tuladhar A, de Laat K, van Norden A, van Dijk E, Norris D, y col. Physical activity is related to the structural integrity of cerebral white matter. *Neurology* 2013;81:971-976.
- (401) Sen A, Gider P, Cavalieri M, Freudenberger P, Farzi A, Schallert M, y col. Association of cardiorespiratory fitness and morphological brain changes in the elderly: results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Neurodegenerative Dis* 2012;10:135-137.
- (402) Tseng BY, Gundapuneedi T, Khan MA, Diaz-Arrastia R, Levine BD, Lu H, y col. White matter integrity in physically fit older adults. *Neuroimage* 2013 11/15;82(0):510-516.
- (403) Colcombe SJ, Erickson KI, Raz N, Webb AG, Cohen NJ, McAuley E, y col. Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:176-180.
- (404) Bugg JM, Head D. Exercise moderates age-related atrophy of the medial temporal lobe. *Neurobiol Aging* 2011;32:506-514.
- (405) Rovio S, Spulber G, Nieminen LJ, Niskanen E, Winblad B, Tuomilehto J, y col. The effect of midlife physical activity on structural brain changes in the elderly. *Neurobiol Aging* 2010;31:1927-1936.
- (406) Burns JM, Cronk BB, Anderson HS, Donnelly JE, Thomas GP, Harsha A, y col. Cardiorespiratory fitness and brain atrophy in early Alzheimer disease. *Neurology* 2008;1:210-216.
- (407) Honea RA, Thomas GP, Harsha A, Anderson HS, Donnelly JE, Brooks WM, y col. Cardiorespiratory fitness and preserved medial temporal lobe volume in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;23:188-197.
- (408) Walhovd KB, Storsve AB, Westlye LT, Drevon CA, Fjell AM. Blood markers of fatty acids and vitamin D, cardiovascular measures, body mass index, and physical activity relate to longitudinal cortical thinning in normal aging. *Neurobiol Aging* 2014 May;35(5):1055-1064.
- (409) Smith JC, Nielson KA, Woodard JL, Seidenberg M, Durgerian S, Hazlett KE, y col. Physical activity reduces hippocampal atrophy in elders at genetic risk for Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2014 Apr 23;6:61.
- (410) Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, Kim JS, Prakash R, McAuley E, y col. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:1166-1170.
- (411) Marks B, Katz L, Styner M, Smith J. Aerobic fitness and obesity: relationship to cerebral white matter integrity in the brain of active and sedentary older adults. *Br J Sports Med* 2011;15:1208-1215.





**Anexos**



## Anexo I. Consentimiento informado

### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA FORMAR PARTE EN EL PGA

**Investigador/Responsable clínico:** Dr. Pablo Martínez-Lage.

**TÍTULO DEL PROYECTO:** Caracterización de la enfermedad de alzhéimer pre-clínica y prodrómica. Estudio piloto longitudinal en una cohorte de personas con riesgo aumentado de padecer enfermedad de alzhéimer.

He leído la información escrita en el documento “*Información al Voluntario*” o me ha sido leída adecuadamente. Todas mis preguntas sobre el estudio y mi participación en el mismo han sido contestadas.

Marque uno de los siguientes:

- He leído toda la información contenida en el documento “*Información al Voluntario*”.
- La información contenida en el documento “*Información al Voluntario*” me ha sido leída por

\_\_\_\_\_

Todas las preguntas que me surgieron fueron contestadas por:

\_\_\_\_\_

Autorizo el uso y difusión de mis respuestas a las entidades mencionadas y para los fines indicados en el documento “*Información al Voluntario*”.

La firma de este consentimiento no implica la renuncia a ningún derecho legal.

Acepto, de forma voluntaria, participar en este estudio de investigación coordinado por Fundación CITA-alzhéimer Fundazioa.

Comprendo que puedo retirar mi consentimiento cuando quiera y sin tener que dar explicaciones.

Entiendo que tengo derecho, y se me dará, una copia de este “*Consentimiento Informado*”.

Presto libremente mi conformidad para participar en el Programa de Investigación, en las siguientes condiciones:

- Doy mi consentimiento para que mis DATOS CLÍNICOS sean utilizados para investigación.
- Dono mis MUESTRAS DE SANGRE y doy el consentimiento para que sean utilizadas en investigación.
- Doy mi consentimiento para que se me realicen estudios de RESONANCIA MAGNÉTICA con fines de investigación.
- Doy mi consentimiento para que se me realicen estudios de Tomografía de Emisión de Positrones (PET) con fines de investigación.

He sido informado de los objetivos y posibles beneficios, para la investigación de la realización de una punción lumbar para obtención de líquido cefalorraquídeo. Se me han descrito los posibles riesgos asociados al procedimiento y:

- Doy mi consentimiento para la realización de una punción lumbar y dono mi muestra de LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO y doy consentimiento, para que sea utilizada en investigación.
- NO doy mi consentimiento para la realización de una punción lumbar.

Nombre y apellidos del Voluntario:

\_\_\_\_\_

Investigador:

\_\_\_\_\_

Firma del Voluntario: \_\_\_\_\_

Firma del Investigador: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA OBTENCIÓN DE MUESTRAS DEL  
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**Investigador/Responsable clínico:** Dr. Pablo Martínez-Lage.

**TÍTULO DEL PROYECTO:** Caracterización de la enfermedad de alzhéimer pre-clínica y prodrómica. Estudio piloto longitudinal en una cohorte de personas con riesgo aumentado de padecer enfermedad de alzhéimer.

Yo \_\_\_\_\_ con DNI \_\_\_\_\_ declaro bajo mi responsabilidad que he leído el documento “*Información al Voluntario*” y se me ha hecho entrega de una copia. Se me han explicado las características y el objetivo del estudio, así como los posibles beneficios y riesgos que puedo esperar, los derechos que puedo ejercitar y las previsiones sobre el tratamiento de datos y muestras. Se me ha dado tiempo y oportunidad para realizar preguntas, que han sido respondidas a mi entera satisfacción.

Sé que se mantendrá en secreto mi identidad y que se identificarán mis muestras con un sistema de codificación. Soy libre de revocar mi consentimiento en cualquier momento y por cualquier motivo, sin tener que dar explicación y sin que repercuta negativamente sobre cualquier tratamiento médico presente o futuro.

Yo doy mi consentimiento para que se utilicen mis muestras y los datos asociados como parte de **este proyecto de investigación**. Consiento en participar voluntariamente y renuncio a reclamar cualquier beneficio económico por mi participación en el estudio.

Por la presente, afirmo haber sido advertido sobre la posibilidad de recibir información relativa a mi salud, derivada de los análisis que se realicen sobre las muestras biológicas que he donado.

- YO SOLICITO INFORMACION
- YO **NO** QUIERO RECIBIR INFORMACIÓN

Si hubiera excedente de la muestra, afirmo haber sido advertido sobre las opciones de destino al finalizar el proyecto de investigación. En este sentido:

- SOLICITO LA DESTRUCCIÓN DE LA MUESTRA EXCEDENTE
- NO** SOLICITO LA DESTRUCCIÓN DE LA MUESTRA EXCEDENTE

Fecha: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_                      Firma del Voluntario: \_\_\_\_\_

Constato que he explicado las características del proyecto de investigación y las condiciones de conservación y seguridad que se aplicarán a la muestra y a los datos conservados.

Nombre del Investigador o la persona designada para proporcionar la información:

Fecha: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_                      Firma: \_\_\_\_\_

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA DONACIÓN  
DE MUESTRAS AL BIOBANCO BIODONOSTIA PARA LA INVESTIGACIÓN**

**Investigador/Responsable clínico:** Dr. Pablo Martínez-Lage.

**TÍTULO DEL PROYECTO:** Caracterización de la enfermedad de alzhéimer pre-clínica y prodrómica. Estudio piloto longitudinal en una cohorte de personas con riesgo aumentado de padecer enfermedad de alzhéimer.

Yo \_\_\_\_\_ con DNI \_\_\_\_\_, por la presente, afirmo haber obtenido información adecuada sobre la posibilidad de transferir y almacenar la muestra junto con la información clínica relacionada al Biobanco. Por la presente, afirmo haber obtenido información adecuada sobre la finalidad de la **conservación**, el lugar de conservación, así como sobre la seguridad y garantías de cumplimiento de la legalidad vigente y de la posibilidad de ceder a terceros las muestras para futuros proyectos de investigación, que cumplan con las exigencias éticas y legales aplicables.

Yo **DOY** mi consentimiento para que Fundación CITA-alzhéimer Fundazioa transfiera mis muestras y los datos de salud relevantes (excepto los que me identifiquen) de la patología o proceso (\_\_\_\_\_), al Biobanco.

Se me ha advertido sobre la posibilidad de consentir en donar la muestra y los datos asociados de forma anonimizada:

- DESEO QUE LAS MUESTRAS Y DATOS ESTÉN CODIFICADOS<sup>1</sup>  
 DESEO QUE LAS MUESTRAS Y DATOS ESTÉN ANONIMIZADOS<sup>2</sup>

Se me ha advertido sobre la posibilidad de recibir información relativa a mi salud derivada de futuros análisis genéticos o de otro tipo que pudieran realizarse sobre mi muestra biológica (si la muestra donada se ha codificado).

- YO SOLICITO INFORMACIÓN  
 YO NO QUIERO RECIBIR INFORMACIÓN

Se me ha informado que el presente consentimiento será custodiado en las instalaciones de Fundación CITA-alzhéimer Fundazioa, así como de la aplicación de lo dispuesto en la Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, sobre Protección de Datos de Carácter Personal y normativa de desarrollo.

Fecha: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Firma del Voluntario: \_\_\_\_\_

Constato que he explicado las características de las condiciones de conservación y seguridad que se aplicarán a la muestra y a los datos clínicos conservados.

Nombre del investigador / clínico:

Fecha: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

<sup>1</sup> Un dato es codificado, cuando se ha sustituido o desligado la información que identifica a esa persona, mediante un código que permite la operación inversa.

<sup>2</sup> Un dato es anonimizado, cuando se ha sustituido o desligado la información que identifica a esa persona, mediante un código que NO permite la operación inversa.

## Anexo II. Ley Orgánica de Protección de Datos

### LEY ORGÁNICA DE PROTECCIÓN DE DATOS

*En cumplimiento de lo dispuesto por la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99 de 13 de diciembre (LOPD) y de la nueva ley de Servicios de la Sociedad de la Información y de Comercio Electrónico 34/02 de 11 de Julio (LSSICE) le informamos que:*

- Los datos personales recogidos se incorporarán a un fichero de datos propiedad exclusiva de Fundación CITA-alzhéimer Fundazioa inscrito en el Registro General de Protección de Datos. Estos datos serán únicamente accesibles por Fundación CITA-alzhéimer Fundazioa y, en ningún caso, serán cedidos a terceros.
- Fundación CITA-alzhéimer Fundazioa garantiza que la recogida y tratamiento de los datos facilitados por sus participantes se efectúan bajo niveles de seguridad que impiden la pérdida o manipulación de los datos.
- Dichos datos serán utilizados con el consentimiento expresado por usted, a través de la aceptación del presente documento, en su caso, para la comunicación vía correo electrónico de cursos y nuevos proyectos que puedan ser de su interés, informándole, a su vez, de que dicho consentimiento podrá ser revocado en cualquier momento.
- Fundación CITA-alzhéimer Fundazioa con C.I.F. G-20999421, con domicilio en Paseo de Mikeletegi 71, Bajo, 20009 Donostia, como destinatario de sus datos personales y responsable del fichero, le garantiza el ejercicio de los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición. Para ejercitar estos derechos deberá enviar una solicitud por escrito a la dirección: Paseo de Mikeletegi 71, Bajo, 20009 Donostia.
- De igual modo, Fundación CITA-alzhéimer Fundazioa, se compromete en la utilización de los datos incluidos en el fichero, a respetar su confidencialidad y a utilizarlos exclusivamente de acuerdo con la finalidad indicada.

Acepto que mis datos personales se guarden y se utilicen en la base de datos de Fundación CITA-alzhéimer Fundazioa.

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre y apellidos: \_\_\_\_\_

DNI: \_\_\_\_\_

Firma:

---

### Anexo III. Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (CFCA)

#### CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS (CFCA)

**CÓDIGO DE VOLUNTARIO:**

**FECHA:**

#### INSTRUCCIONES

- En este cuestionario, vamos a preguntarle sobre sus hábitos alimentarios durante **el último año**.
- Aunque sus hábitos hayan podido cambiar durante este tiempo, por favor, intente recordar, **en término medio**, cada cuánto comía cada alimento.
- **No deje preguntas en blanco:**
  - Si no está seguro, dé una respuesta aproximada.
  - Si no comía algunos de los alimentos, marque la casilla “*Nunca o menos de 1 vez por mes*”.
- Para cada alimento, tenga en cuenta cuándo lo comía **sólo y cuándo combinado o mezclado con otros alimentos** (por ejemplo, huevos en la tortilla, pollo en la paella, legumbres y embutidos en potajes, jamón en bocadillos, etc.).
- En su respuesta, incluya alimentos comidos, tanto en casa, como en el trabajo, como en restaurantes, etc.
- Cuando en algún alimento se indique “*en temporada*”, como en el caso de helados y algunas frutas, indique la frecuencia de **consumo durante la temporada**.
- Si es necesario, puede pedir la ayuda de un familiar o amigo para contestar el cuestionario. Sin embargo, **usted siempre debe participar en las respuestas**.

**A. Preguntas de hábitos generales**

**1.1.** ¿Cuántas veces comes al día? Incluyendo desayuno, meriendas/snacks, comida, y cena.

□□□ veces

**1.2.** Por favor, díganos con qué frecuencia come los siguientes tipos de alimentos, tomando en cuenta desayuno, comida, cena y merienda/snack.

		Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
1	Carne, incluyendo aves, carne de vaca o cerdo, cordero o cabra, y embutidos								
2	Pescado o mariscos frescos o congelados (no enlatados)								
3	Verduras, incluyendo ensaladas y platos de verduras cocinadas								
4	Legumbres								
5	Frutas frescas, excepto zumos								
6	Productos lácteos (leches, yogures, quesos) excepto postres								
7	Pan								
8	Pasta y arroz								

**1.3.** ¿Con qué frecuencia consume usted platos preparados o precocinados en casa, ya sea para la comida o para la cena?

- Nunca o menos de 1 vez por mes.....
- 1-3 por mes .....
- 1-2 por semana .....
- 3-4 por semana .....
- 5-6 por semana .....
- 1 por día .....
- 2-3 por día .....
- 4 o más por día .....

1.4. ¿Con qué frecuencia come en restaurantes, incluyendo comida y cena?

- Nunca o menos de 1 vez por mes.....
- 1-3 por mes .....
- 1-2 por semana .....
- 3-4 por semana .....
- 5-6 por semana .....
- 1 por día .....
- 2-3 por día .....
- 4 o más por día .....

1.5. ¿Sigue usted algún tipo de dieta especial, por ejemplo, dieta adelgazante, baja en grasa, etc.?

- SI ¿Cuál? \_\_\_\_\_
- NO

### **B. Preguntas detalladas**

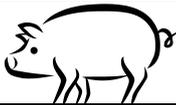
*Por favor, díganos lo que más se aproxima a la frecuencia media con la que solía comer cada alimento, en la cantidad especificada.*

#### **2.1 AVES Y HUEVOS**

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Pollo o pavo (1 pieza o ración de 100-150g: 1 pata grande, 1 pechuga)								
Pato (ración de 100-150g) o aves de caza: faisán, perdiz, codornices, etc. (1 pieza)								
Huevos, claras de huevo: fritos, duros, tortilla (uno)								

#### **2.2 CERDO**

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Carne de cerdo (excluya hamburguesas, salchichas, embutidos, bacon, tocino) (1 pieza o ración de 100-150g; 3-4 lomos)								

**2.3 TERNERA, BUEY, VACA O RES**

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Carne de ternera, buey, vaca, res, caballo o potro (1 pieza o ración de 100-150g; 1 filete)								

**2.4 OTROS PLATOS DE CARNE (CERDO Y TERNERA)**

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Salchichas frescas, butifarras, morcillas, chistorra (una)								
Hamburguesas ternera (2 pequeñas ó 1 grande, 130g)								
Hamburguesa cerdo (2 pequeñas ó 1 grande, 130g)								
Albóndigas de cerdo (4 unidades de 25-30g)								
Albóndigas de ternera (4 unidades de 25-30g)								

**2.5 CORDERO O CABRITO**

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Carne de cordero o cabrito (1 pieza o ración de 100-150g: 3-4 costillas o chuletillas, 4-5 trozos en guiso)								

**2.6 OTRAS CARNES Y VÍSCERAS**

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Conejo o liebre (1 pieza o ración de 100-150g)								
Hígado de ternera, cerdo o pollo (1 ración: 1 filete)								
Otras vísceras: sesos, mollejas, callos, lengua, etc. (1 ración)								
Bacon, tocino o panceta (2 lonchas)								

### 3.1 PESCADO Y MARISCOS

Ahora voy a preguntarle sobre su consumo de pescado fresco o congelado. Por el momento, no me interesa el consumo de pescado enlatado o salazones. Eso se lo preguntaré luego.

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Pescado blanco: merluza, lenguado, besugo, mero, pescadilla, etc. (1 pieza o ración de 100-150g: 2 trocitos, 1 filete, 1 pieza pequeña)								
Pescado azul: sardinas, atún, caballa, bonito, salmón, etc. (1 pieza o ración de 100-150g: 6-8 anchoas, 6-8 sardinas)								

¿Cómo suele cocinar habitualmente el pescado?

- A la plancha o sartén .....
- Frito .....
- Rebozado, empanado o enharinado .....
- Guisado, estofado, en paella, en salsa, cocido o hervido .....
- Al horno o asado .....
- A la brasa, barbacoa, cocinado en contacto directo con fuego .....
- Otros (especificar): .....

### 3.2 OTROS PESCADOS Y MARISCOS

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Mejillones, almejas, ostras, lapas y similares (6 unidades)								
Pulpo, calamares (6-8 aros de bar, 6-8 chipirones pequeños) o sepia (1 ración)								
Gambas, langostinos y similares (3-4 unidades)								

**4. PRECOCINADOS, PREELABORADOS Y OTROS**

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

 	Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Jamón dulce, York o cocido, pavo (1-2 lonchas)								
Jamón salado: serrano o país, ibérico (2-3 lonchas), cecina (4-5 lonchas)								
Fuet, salchichón, chorizo curado, lomo embuchado, cabeza de jabalí (4-5 lonchas)								
Otros embutidos: butifarra, mortadela, salami (4-5 lonchas), sobrasada (1 loncha)								
Frankfurt y similares (uno)								
Patés, foie gras (1 ración de 25-50g: equivale a 2 mantequillas individuales)								
Croquetas, buñuelos o sushi (3-4 unidades)								
Palitos o delicias de pescado fritas (3-4 unidades)								
Empanadillas, dumplings, san jacobos (2-3 unidades)								
Bocadillos tipo doner, shawarma, kebab o similar (uno)								
Pescado en salazón: bacalao, anchoas, boquerones, salmón ahumado, etc. (1 ración, lata o bote pequeño, 3 lonchas)								
Pescado en conserva: sardinas, atún, arenque, etc. (1 lata peq)								
Mariscos y otros pescados en conserva: berberechos, mejillones, pulpo, etc. (1 lata)								
Gulas (125g, 1 paquete) o surimi (2 barritas)								
Preelaborados de soja: seitán, tofu, salchichas y hamburguesas de tofu, soja y/o seitán (1-2 unidades, 100g)								

## 5. VERDURAS Y LEGUMBRES

Ahora vamos a preguntarle sobre **verduras y legumbres**. Piense tanto cuando las comía solas como mezclados en potajes, cocidos, fabada, sopas, arroces, pisto o sanfaina, tortillas, etc.

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Lechuga (1 plato)								
Vegetales de hoja verde: escarola, endivias, etc. crudas (1 plato)								
Tomate crudo (uno mediano, 6-8 cherry)								
Pepinos (medio)								
Cebolla (media)								
Espárragos (3-4 unidades, 6-8 puntas)								
Zanahoria, remolacha (1 unidad)								
Judías verdes (1 plato)								
Espinacas, acelgas, berros, cardo, borraja, apio (1 plato)								
Col, coliflor, brócoli, coles de Bruselas, repollo, berzas (1 plato)								
Berenjenas, calabacines (1 plato, ½ unidad)								
Pimientos rojos frescos (uno), piquillos (4 u.)								
Pimientos verdes (uno)								
Champiñones o setas (shitake) (1 plato pequeño, 6-8 champis)								
Maíz, natural o en lata (1 plato pequeño ó 1 lata)								
Alcachofa (una ración: 4 unidades)								
Calabaza (1 plato pequeño)								
Puré de verduras (1 plato)								
Gazpacho, en temporada (1 plato soper o taza)								
Rábanos (3-4 unidades), nabo (1 u.)								
Boniato, en temporada (uno)								
Puerro, palmito (1 u.)								
Guisantes (1 plato)								
Lentejas, garbanzo, judías pintas o blancas (1 plato soper)								
Habas (1 plato soper)								
Brotos de soja (1 cucharada)								

**6. FRUTAS Y FRUTOS SECOS**

Le preguntaremos ahora por su consumo de frutas y frutos secos, excluyendo los zumos naturales.

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Naranja, pomelo (una), mandarinas (dos)								
Plátano, plátano macho (uno)								
Manzana (una)								
Pera (una)								
Uva (1 racimo mediano o plato de postre)								
Kiwi (uno)								
Piña (1 rodaja)								
Fresas o fresas (1 plato de postre o taza), granada (1 u.), en temporada								
Cerezas o picotas, en temporada (1 plato de postre o taza)								
Melocotón, nectarina (uno), albaricoques, paraguayos (2-3), en temporada								
Higos frescos, en temporada (3-4 unidades)								
Sandía, melón, en temporada (1 tajada o porción mediana)								
Ciruella, níspero, en temporada (una)								
Mango o papaya, caqui, chirimoya, en temporada (uno)								
Aguacate (uno)								
Frutas en almibar: peras, piña (2 mitades/rodajas), compota manzana comercial (1 u.)								
Otras frutas frescas (especificar):								
Aceitunas, encurtidos, guindillas (1 ración, aprox. 10)								
Frutos secos: almendras, cacahuetes, avellanas, nueces, sésamo (1 ración, 10-30g, un puñado)								
Frutas desecadas: ciruela, albaricoque, dátiles, higos (3-4 unidades), uvas pasas (10 u.)								

Cuando come manzana, ¿con qué frecuencia se come la piel?

- |                                |                          |
|--------------------------------|--------------------------|
| 1. Nunca o casi nunca          | <input type="checkbox"/> |
| 2. Algunas veces               | <input type="checkbox"/> |
| 3. Aprox. la mitad de veces    | <input type="checkbox"/> |
| 4. La mayor parte de las veces | <input type="checkbox"/> |
| 5. Siempre                     | <input type="checkbox"/> |

Cuando come otras frutas (melocotón, peras, etc.), ¿con qué frecuencia se come la piel?

1. Nunca o casi nunca
2. Algunas veces
3. Aprox. la mitad de veces
4. La mayor parte de las veces
5. Siempre

## 7. PRODUCTOS LÁCTEOS

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Leche desnatada (1 vaso o taza, 200ml), en polvo (2 cucharadas, 20g)								
Leche semidesnatada (normal, w3, sin lactosa) (1 vaso o taza, 200ml)								
Leche entera, pasteurizada (1 vaso o taza, 200ml), en polvo (2 cucharadas, 20g)								
Leche condensada (1 cuchara)								
Leche de soja, arroz, almendra, avena (1 vaso)								
Yogurt descremado (uno)								
Yogurt sin descremar o entero (con o sin lactosa) (uno)								
Requesón, mató, cuajada (1 tajada o ración, 1 unidad)								
Queso blanco o fresco: de Burgos, queso light (1 tajada o ración de 50g)								
Queso cremoso (mascarpone) o en porciones (1 porción, 25 g, 1 quesito)								
Queso curado o semicurado: idiazabal, cabra, manchego, bola, gruyère (1 tajada de 50g)								
Queso azul, roquefort, cabrales (1 tajada o ración de 50g)								
Natillas, flan, pudín, crema catalana, yogurt/mousse de chocolate (1 unidad o ración)								
Batidos de leche: chocolate, vainilla, etc. (1 vaso o botellín)								
Helados cremosos y comerciales (1 u. o 2 pequeñas, 1 bola de cucurucho o corte)								
Yogurt de soja (1 u.)								
Actimel (0% y normal) (1 u.)								
Danacol o benecol (1 u.)								

**8. PAN, CEREALES Y SIMILARES**

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Pan blanco (1 panecillo ó 2 rodajas de pan de barra ó 1 rodaja pan payés/de pueblo (40g), 4 biscotes ó 2 de pan de molde) (con o sin sal)								
Pan integral (1 panecillo ó 2 rodajas de pan de barra ó 1 rodaja pan payés/de pueblo (40g), 4 biscotes ó 2 de pan de molde) (con o sin sal)								
Cereales normales (1 bol o tazón, 3 cucharadas)								
Cereales integrales (centeno, cebada, avena, etc.), muesli (1 bol o tazón, 3 cucharadas)								
Flautas, roscos, rosquilletas, picos, palitos y similares (3-4 unidades)								
Flautas, roscos, rosquilletas, picos, palitos y similares integrales (3-4 u.)								
Patatas: cocidas, asadas, puré, papas arrugadas (1 patata mediana)								
Patatas fritas (no "chips") (1 ración o medio plato)								
Arroz (1 plato)								
Pasta (espagueti, macarrones, cus cus, etc.) sin salsa (1 plato)								
Pasta (espagueti, macarrones, cus cus, etc.) con salsa de tomate (1 plato)								
Pasta (espagueti, macarrones, cus cus, etc.) con salsa de tomate y carne								
Pasta (espagueti, macarrones, cus cus, etc.) con otra salsa (1 plato)								
Raviolis, canelones, lasaña (1 plato, 3 canelones)								
Pizza (1 ración o trozo, ¼ de pizza mediana)								
Empanada, quiche (1 ración o trozo)								

## 9. SALSAS Y OTROS CONDIMENTOS

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Sopas y cremas de sobre (1 plato sobero, 200-250g)								
Mayonesa, salsonesa, ali-oli (1 cuchara, 1 sobre individual)								
Mayonesa Light o ligera (1 cuchara de sopa)								
Salsa de tomate (media taza, 4 cucharadas) - no en pasta								
Nata o crema de leche (media taza, 4 cucharadas) – no en pasta								
Picantes: Tabasco, pimienta, guindilla, mojo, etc. (media cucharadita)								
Otras salsas: ketchup, bechamel, curry, tartara, barbacoa, etc. (1 cuchara de sopa)								
Sal (1 pizca o pellizco)								
Ajo (1 diente)								
Salsa de soja (1 cucharada)								

## 10. ACEITES Y GRASAS

Nos interesa saber qué tipo de condimentos utiliza para sus comidas en casa, ya sea para cocinar como para condimentar ensaladas, verduras, etc.

¿Con qué frecuencia comía o utilizaba para cocinar o aliñar los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Aceite de oliva añadido al pan o comidas (1 cucharada, 10g)								
Aceite de girasol, maíz o soja, añadido al pan o comidas (1 cucharada)								
Mantequilla (light o normal) añadida al pan o comidas (10g, 1 cucharada o untada, 1 individual)								
Margarina añadida al pan o comidas (1 cucharada o untada)								
Manteca de cerdo añadida al pan o comidas (1 cucharada o untada)								

¿Con qué clase de aceite o grasa se cocinaban o freían habitualmente sus comidas? Si es más de un tipo, especificar qué porcentaje aproximado se utilizaba de cada uno; si se utilizaba más de un tipo, marque todos los que utilizaban):

- |  |  | % Aceite de oliva
- |  |  | % Aceite de semillas (girasol, maíz, o soja)
- |  |  | % Mezcla de aceite de oliva y de semillas
- |  |  | % Mantequilla
- |  |  | % Margarina
- |  |  | % Manteca
- No sabe

¿Se solían utilizar los restos de aceite o grasa de la sartén para hacer salsa o para cocinar?

- Sí
- No
- No sabe

**11. DULCES, PASTELES Y OTROS APERITIVOS Y SNACKS SALADOS**

¿Con qué frecuencia comía los siguientes alimentos?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día
Galletas sin chocolate tipo María, galletas sin azúcar, barquillo (4-5 galletas)								
Galletas sin chocolate tipo María integrales, enerzona, bicenturi, artiach (4-5 galletas), digestives (2-3 galletas), barritas de cereales o energéticas (1 u.)								
Galletas con chocolate (2-3 galletas dobles, 4-5 no dobles), cereales de chocolate (1 taza)								
Croissant, donut, ensaimada, napolitana, bollo de leche (uno ó 2 minis), hojaldres/palmeritas (4 u.)								
Magdalena (una), bizcocho (casero o normal) (1 trozo)								
Pastel, tarta (1 trozo)								
Churros, porras o masa frita (1 ración, 4-5 unidades), rosquillas (2 unidades)								
Chocolate, bombones (1 barrita ó 2 bombones ó 2 onzas)								
Chocolate en polvo (1 cucharada de postre)								
Mermelada (“diet” y normal, confitura, miel (1 cucharada de sopa, 20g, una individual)								
Azúcar en café, postres, zumos, infusiones, etc. (1 cucharadita, ½ sobre), chucherías/caramelos (uno)								
Sacarina (1 pastilla)								
Otros edulcorantes (1 pastilla)								
Turrón, en temporada (1-2 trozos)								
Mantecados, polvorones, mazapán, panellets, en temporada (1 u.), pastas de té, galletas de mantequilla o almendras (2 u.)								
Bolsa de patatas fritas o “chips” (con o sin sal), palomitas, galletitas saladas (1 bolsa pequeña, 50-60g), tortitas de maíz o arroz (8 u.)								

**12. BEBIDAS**

¿Con qué frecuencia bebía (producto)?

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2-3 por día	4 o más por día
Refrescos con gas: Coca-cola, Pepsi, naranja, limón, tónica, aquarius, isostar, nestea (1 lata, botella pequeña o vaso, 200ml)								
Refrescos con gas Light o bajos en calorías o azúcar (1 lata, botella pequeña o vaso, 200ml)								
Zumo de naranja natural (1 vaso, 200ml)								
Zumo de otras frutas naturales: fresa, mango, papaya, etc. (1 vaso, 200ml)								
Zumo de frutas envasado sin gas (1 lata o vaso, 200ml)								
Zumo de tomate (1 lata o vaso, 200ml)								
Horchata, en temporada (1 vaso, 200ml)								
Gaseosa (1 vaso, 200ml)								
Agua con gas o sifón (1 vaso o botellín, 200ml)								
Agua embotellada, mineral (1 vaso, botellín, 200ml)								
Agua municipal/de grifo (1 vaso, 200ml)								
Infusiones (1 vaso)								

**13. CAFÉ**

A continuación, me gustaría hacerle algunas preguntas sobre su consumo de café. Me interesaría hacerle las preguntas de café descafeinado y café normal por separado.

**A- Café Normal**

¿Tomó usted alguna vez al menos una taza de **café normal** por semana durante al menos un año o más?

- SI  
 NO [pasar a página siguiente]

¿A qué edad empezó a tomar al menos una taza de **café normal** por semana?

|\_|\_| años

¿Qué edad tenía usted la última vez que tomó **café normal**?

|\_|\_| años

Por favor intente recordar sus hábitos de beber **café normal** durante la mayor parte de su vida adulta. Esto puede ser distinto a lo que usted hace ahora. ¿Cuántas tazas de café tomaba habitualmente por día o semana?

|\_|\_| tazas por día  
|\_|\_| tazas por semana

No Sabe

¿El **café normal** que tomaba en casa está preparado principalmente con agua del grifo o embotellada o disuelto en leche?

- Agua municipal/del grifo  
 Embotellada o no municipal  
 Sólo con leche  
 No sabe

### **B- Café Descafeinado**

¿Tomó usted alguna vez al menos una taza de **café descafeinado** por semana durante al menos un año o más?

- SI  
 NO [*pasar a página siguiente*]

¿A qué edad empezó a tomar al menos una taza de **café descafeinado** por semana?

|\_|\_| años

¿Qué edad tenía usted la última vez que tomó **café descafeinado**?

|\_|\_| años

Por favor intente recordar sus hábitos de beber **café descafeinado** durante la mayor parte de su vida adulta. Esto puede ser distinto a lo que usted hace ahora. ¿Cuántas tazas de café tomaba habitualmente por día o semana?

|\_|\_| tazas por día  
|\_|\_| tazas por semana

No Sabe

¿El **café descafeinado** que tomaba en casa está preparado principalmente con agua del grifo o embotellada o disuelto en leche?

- Agua municipal/del grifo  
 Embotellada o no municipal  
 Sólo con leche  
 No sabe

**14. ÚLTIMAS PREGUNTAS**

1.- ¿Hay algún alimento que consumía más de una vez por mes y que no figura en este cuestionario?

- Sí  
 NO (salte a la pregunta número 2)

Si su respuesta es “Sí”, especifique qué alimento y con qué frecuencia lo consumía:

	Nunca o menos de 1 vez por mes	1 vez por mes	2-3 por mes	1-2 por semana	3-4 por semana	5-6 por semana	1 por día	2 o más por día

2.- ¿Ha hecho alguna vez algún cambio importante en su alimentación por razones de salud o por alguna otra razón en los últimos 5 años, es decir, aumento o disminución de un alimento o grupo de alimentos, tal y como pescados, carnes, frutas, vegetales, cereales, aceites y grasas, sal, dulces, agua, suplementos u otros?

- Sí  
 NO

	<i>Aumento del consumo</i>	<i>Sin cambio</i>	<i>Disminución del consumo</i>	<i>No consume este alimento</i>
Carnes				
Embutidos				
Aves				
Pescado y mariscos				
Legumbres				
Pan				
Arroz				
Pasta				
Fruta fresca				
Verduras				
Aceites, margarinas, mantequilla				
Otro (especificar)				
Otro (especificar)				

**15. SUPLEMENTOS DE VITAMINAS/MINERALES Y PRODUCTOS NUTRICIONALES**

Durante este último año ¿ha tomado usted durante más de un mes, pastillas, cápsulas o comprimidos de vitaminas/minerales o productos nutricionales?

SÍ  ¿Qué cantidad y durante cuánto tiempo? (Tabla entera)  
NO

Antes de este último año, ¿tomó usted durante más de un mes, pastillas, cápsulas o comprimidos de vitaminas/minerales o productos nutricionales?

SÍ  ¿Durante cuánto tiempo? (Sólo la parte B de la tabla)  
NO  (Salte a la página siguiente)

	A. ¿Cuántas pastillas?				B. ¿Durante cuántos años?				
	Ninguna	1-3 por semana	4-6 por semana	Cada día	Menos de un año	1-2 años	3-4 años	5-9 años	10 o más años
Complejos multivitamínicos									
Complejos minerales									
Complejos multivit-min									
Vitamina C									
Vitamina A									
Vitamina E									
Vitamina D									
Ácido fólico									
Complejo vitamínico B									
Hierro									
Calcio									
Cinc									
Selenio									
Ácidos grasos Omega-3									
Otros (especificar):									

Especifique la marca o marcas de suplementos de vitaminas o minerales que tomaba:

---

**16. CONSUMO DE BEBIDAS ALCOHÓLICAS**

A continuación, me gustaría preguntarle su consumo de bebidas alcohólicas. Estamos interesados en el consumo actual y en el consumo cuando usted tenía 30-40 años.

	En la actualidad, ¿con qué frecuencia bebe?	¿Cuál era la frecuencia de consumo en el pasado, entre los 30- 40 años?
Vino blanco o rosado (1 copa, 100 ml)	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día
Vino tinto (1 copa, 100 ml)	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día
Cerveza con alcohol (1 caña, botellín o lata, 250 ml)	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día
Cerveza sin alcohol (1 caña, botellín o lata, 250 ml)	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día

<p>Champán, cava (1 copa, 100 ml) o sidra (1 culín)</p>	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día
<p>Vino dulce, jerez, vermut o similar (1 copa o vasito)</p>	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día
<p>Brandy, coñac o carajillo, ginebra, ron, whisky, orujo, vodka, aguardiente, licores, anisetes, pacharán (1 copa)</p>	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día	<input type="checkbox"/> Nunca o menos de 1 vez por mes <input type="checkbox"/> 1-3 por mes <input type="checkbox"/> 1-2 por semana <input type="checkbox"/> 3-4 por semana <input type="checkbox"/> 5-6 por semana <input type="checkbox"/> 1 por día <input type="checkbox"/> 2-3 por día <input type="checkbox"/> 4 o más por día

## Anexo IV. Alimentos incluidos en cada grupo de alimento

**Tabla 1.** Alimentos considerados en los índices de adherencia a dieta mediterránea

Índice de adherencia	Grupo de alimentos	Alimentos
Trichopoulou, PREDIMED, BC-dMed	Vegetales	Lechuga, vegetales de hoja verde, tomate, pepino, cebolla, rábano, nabo, espárragos, zanahoria, remolacha, vainas/judías verdes, espinaca, acelga, berro, borraja, apio, coliflor, berza, brócoli, coles de Bruselas, berenjena, calabacín, calabaza, puerro, pimientos rojos, pimientos verdes, champiñones, setas, alcachofas, gazpacho, puré de verduras
Trichopoulou, PREDIMED, BC-dMed	Legumbres	Guisantes, lentejas, garbanzos, alubias, habas
Trichopoulou	Frutas y frutos secos	Naranja, pomelo, mandarina, plátano, manzana, pera, uva, kiwi, piña, fresas, ciruelas, cerezas, albaricoque, nectarina, paraguay, melocotón, níspero, granada, higo, melón, sandía, mango, papaya, caqui, chirimoya, zumo de naranja natural, zumo de otras frutas natural Nueces, almendras, pistachos, avellanas, anacardos, pipas y similares
Trichopoulou	Cereales	Pan blanco (incluyendo tostadas y pan de molde), pan integral (incluyendo tostadas y pan de molde), cereales de desayuno, cereales de desayuno integrales, muesli, flautas, flautas integrales, arroz, pasta, raviolis, canelones, lasaña, pizza, empanada, quiche
Trichopoulou, PREDIMED, BC-dMed	Pescado	Pescado blanco, pescado azul, mejillones, almejas, ostras, lapas, pulpo, calamar, chipirón, gambas, langostinos, langosta y similares
Trichopoulou, PREDIMED, BC-dMed	Carnes rojas y embutidos/carnes procesadas	Cerdo, ternera, caballo, cordero, salchichas, hamburguesas, albóndigas, hígado, otras vísceras, beicon, tocino, jamón curado, chorizo, lomo, cecina, otros embutidos, salchichas Frankfurt, paté, foie gras
Trichopoulou	Lácteos	Leche desnatada, leche semidesnatada, leche entera, leche en polvo, leche condensada, yogurt desnatado, yogurt entero, cuajada, queso fresco, queso bajo en grasa, queso cremoso, queso de untar, queso semicurado, queso curado, queso azul, roquefort, cabrales, natillas, flan, pudín, mousse de chocolate, batidos, helados
Trichopoulou	Alcohol	Vino blanco, vino rosado, vino tinto, cerveza, champán, cava, sidra, vino dulce, vermut o similar, bebidas espirituosas
PREDIMED, BC-dMed	Aceite de oliva	Aceite de oliva
PREDIMED, BC-dMed	Frutas	Naranja, pomelo, mandarina, plátano, manzana, pera, uva, kiwi, piña, fresas, ciruelas, cerezas, albaricoque, nectarina, paraguay, melocotón, níspero, granada, higo, melón, sandía, mango, papaya, caqui, chirimoya, zumo de naranja natural, zumo de otras frutas natural
PREDIMED	Frutos secos	Nueces, almendras, pistachos, avellanas, anacardos, pipas y similares
PREDIMED	Mantequilla, margarina o nata	Mantequilla, margarina, nata
PREDIMED	Bebidas con gas s y/o azucaradas	Refrescos

PREDIMED, BC-dMed	Vino	Vino blanco, vino rosado, vino tinto
PREDIMED	Repostería comercial (galletas, flanes, dulce o pasteles)	Natillas, flan, pudín, mousse de chocolate, galletas, galletas integrales, galletas de chocolate, galletas de mantequilla, cereales de chocolate, bollería, magdalenas, bizcocho, pastas, pasteles, churros, turrón, mazapán, polvorones y similares
PREDIMED	Preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas	Pollo, pavo, conejo  Cerdo, ternera, caballo, salchichas, hamburguesas, albóndigas,
BC-dMed	Pan blanco y arroz o pan integral	Pan blanco (incluyendo tostadas y pan de molde), arroz  Pan integral (incluyendo tostadas y pan de molde)

Abreviaturas: PREDIMED, Prevención con Dieta Mediterránea; BC-dMed, Cuestionario Breve de dieta mediterránea.

## Anexo V. Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ)

### CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA

**CÓDIGO DE VOLUNTARIO:**

**FECHA:**

Estamos interesados en saber acerca de su hábito de actividad física. Para ello, este cuestionario incluye una serie de preguntas referentes a la actividad física realizada en los últimos 7 días.

Por favor piense en aquellas actividades que usted hace como parte del trabajo, en el jardín/huerta y en casa, para ir de un sitio a otro, y en su tiempo libre. Las actividades se clasifican en vigorosas y moderadas. Actividades vigorosas son las que requieren un esfuerzo físico fuerte y le hacen respirar mucho más fuerte que lo normal. Actividades moderadas son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado y le hacen respirar algo más fuerte que lo normal.

#### PARTE 1: ACTIVIDAD FÍSICA RELACIONADA CON EL TRABAJO

La primera sección se refiere a la actividad física laboral. Esto incluye trabajos con salario, agrícola, trabajo voluntario, clases, y cualquier otra clase de trabajo sin salario que usted hizo fuera de su casa. No incluya trabajos domésticos tales como limpiar la casa, trabajar en el jardín, mantenimiento general, y el cuidado de su familia. Estas actividades serán preguntadas en la PARTE 3.

1. ¿Tiene usted actualmente un trabajo o hace algún trabajo sin salario fuera de su casa?

Sí

No Pase a la PARTE 2

2. Durante los últimos 7 días, ¿cuántos días realizó usted actividades físicas vigorosas, durante al menos 10 minutos continuos como levantar objetos pesados, excavar, construcción pesada o subir escaleras de forma continuada, como parte de su trabajo? (sólo trabajos relacionados con la construcción, bomberos, etc.).

\_\_\_\_\_ días por semana

Ninguna actividad física vigorosa relacionada con el trabajo Pase a la pregunta 4

3. Cada uno de esos días, ¿durante cuántos minutos realizó actividades físicas vigorosas como parte de su trabajo?

\_\_\_\_\_ minutos por día

4. Nuevamente, durante los últimos 7 días, ¿cuántos días hizo usted actividades físicas moderadas durante al menos 10 minutos continuos, como cargar cosas ligeras como parte de su trabajo? (Trabajos repetitivos de manipulación de cargas, trabajos de mecánico, trabajos de repartidores). Por favor, no incluya caminar, que se recogerá en la pregunta 6.

\_\_\_\_\_ días por semana

No actividad física moderada relacionada con el trabajo Pase a la pregunta 6

5. Cada uno de esos días, ¿durante cuántos minutos realizó actividades físicas moderadas como parte de su trabajo?

\_\_\_\_\_ minutos por día

6. Durante los últimos 7 días, ¿cuántos días caminó usted durante al menos 10 minutos continuos como parte de su trabajo? Por favor, no incluya ninguna caminata que usted hizo para desplazarse de o a su trabajo, ya que se recogerá en la PARTE 2.

\_\_\_\_\_ días por semana

Ninguna caminata relacionada con trabajo Pase a la PARTE 2

7. Cada uno de esos días, ¿durante cuántos minutos caminó como parte de su trabajo?

\_\_\_\_\_ minutos por día

---

PARTE 2: ACTIVIDAD FÍSICA RELACIONADA CON TRANSPORTE

Ahora le voy a preguntar sobre la forma en la que se desplazó de un sitio a otro durante los últimos 7 días, esto es, los desplazamientos al trabajo, a hacer la compra, al cine, etc.

8. Durante los últimos 7 días, ¿cuántos días viajó en un vehículo de motor (tren, autobús, coche, moto)?

\_\_\_\_\_ días por semana

No viajó en vehículo de motor Pase a la pregunta 10

9. Cada uno de esos días ¿durante cuántos minutos anduvo en un vehículo de motor?

\_\_\_\_\_ minutos por día

10. Durante los últimos 7 días, ¿cuántos días montó usted en bicicleta, durante al menos 10 minutos continuos, para ir de un lugar a otro? Por favor, no incluya bicicleta estática, ni spinning, ya que se recogerá en la pregunta 22.

\_\_\_\_\_ días por semana

No montó en bicicleta de un sitio a otro Pase a la pregunta 12

11. Cada uno de esos días, ¿durante cuántos minutos montó en bicicleta para desplazarse de un lugar a otro?

\_\_\_\_\_ minutos por día

12. Durante los últimos 7 días, ¿cuántos días caminó usted durante al menos 10 minutos continuos para ir de un sitio a otro? Por favor, no incluya caminatas, como salir a dar un paseo o ir al monte, ya que se recogerán como actividades de ocio en la PARTE 4.

\_\_\_\_\_ días por semana

No caminatas de un sitio a otro Pase a la PARTE 3

13. Cada uno de esos días ¿durante cuántos minutos caminó para desplazarse de un lugar a otro?

\_\_\_\_\_ minutos por día

PARTE 3: TRABAJO DE LA CASA, MANTENIMIENTO DE LA CASA Y CUIDADO DE LA FAMILIA

A continuación le voy a preguntar acerca de las actividades domésticas que realizó en su casa, terraza, jardín, etc.

14. Durante los últimos 7 días, ¿cuántos días realizó actividades físicas vigorosas durante al menos 10 minutos continuos, como levantar objetos pesados, cortar madera o excavar en el jardín de su casa? (trabajos duros, propios de caserío).

\_\_\_\_\_ días por semana

Ninguna actividad física vigorosa en el jardín o patio Pase a la pregunta 16

15. Cada uno de esos días, ¿durante cuántos minutos realizó actividades físicas vigorosas en el jardín?

\_\_\_\_\_ minutos por día

16. Durante los últimos 7 días, ¿cuántos días hizo usted actividades físicas moderadas durante al menos 10 minutos continuos, tales como cargar objetos livianos, barrer, lavar ventanas y rastrillar en el jardín o terraza?

\_\_\_\_\_ días por semana

Ninguna actividad física moderada en el jardín o patio Pase a la pregunta 18

17. Cada uno de esos días ¿durante cuántos minutos realizó actividades físicas moderadas en el jardín?

\_\_\_\_\_ minutos por día

18. Durante los últimos 7 días, ¿cuántos días hizo usted actividades físicas moderadas durante al menos 10 minutos continuos, tales como cargar objetos livianos, lavar ventanas, estregar pisos y barrer dentro de su casa? Por favor, incluya el tiempo de trabajo de ama de casa, pero no incluya actividades como planchar o cocinar.

\_\_\_\_\_ días por semana  
 Ninguna actividad física moderada dentro de la casa Pase a la PARTE 4

19. Cada uno de esos días, ¿durante cuántos minutos realizó actividades físicas moderadas dentro de su casa?  
\_\_\_\_\_ minutos por día

#### PARTE 4: ACTIVIDADES FÍSICAS DE RECREACIÓN, DEPORTE Y TIEMPO LIBRE

La siguiente sección se refiere a las actividades físicas que realizó en su tiempo de ocio, sin incluir ninguna que ya haya mencionado.

20. Durante los últimos 7 días, ¿cuántos días caminó/anduvo durante al menos 10 minutos continuos como parte de su tiempo libre (paseos, ir al monte, golf, etc.)? Sin incluir lo mencionado hasta ahora.  
\_\_\_\_\_ días por semana  
 Ninguna caminata en tiempo libre Pase a la pregunta 22

21. Cada uno de esos días, ¿durante cuántos minutos caminó como parte de su tiempo libre?  
\_\_\_\_\_ minutos por día

22. Durante los últimos 7 días, ¿cuántos días hizo usted actividades físicas vigorosas durante al menos 10 minutos continuos, tales como aeróbicos, correr, pedalear rápido en bicicleta, pala o nadar rápido en su tiempo libre?  
\_\_\_\_\_ días por semana  
 Ninguna actividad física vigorosa en tiempo libre Pase a la pregunta 24

23. Cada uno de esos días, ¿durante cuántos minutos realizó actividades físicas vigorosas como parte de su tiempo libre?  
\_\_\_\_\_ minutos por día

24. Durante los últimos 7 días, ¿cuántos días hizo usted actividades físicas moderadas durante al menos 10 minutos continuos, tales como pedalear en bicicleta a paso regular, piscina de mantenimiento, yoga, pilates, gimnasia de mantenimiento o musculación, en su tiempo libre?  
\_\_\_\_\_ días por semana  
 Ninguna actividad física moderada en tiempo libre

25. Cada uno de esos días ¿durante cuántos minutos realizó actividades físicas moderadas como parte de su tiempo libre?  
\_\_\_\_\_ minutos por día

#### PARTE 5: TIEMPO DEDICADO A ESTAR SENTADO(A)

Las últimas preguntas se refieren al tiempo que usted permanece sentado(a) en el trabajo, la casa, estudiando, y en su tiempo libre. Esto incluye tiempo sentado(a) en un escritorio, visitando amigos(as), leyendo o permanecer sentado(a) o acostado(a) mirando la televisión. No incluya el tiempo que permanece sentado(a) en un vehículo de motor que ya haya mencionado anteriormente.

26. Durante los últimos 7 días, ¿Cuánto tiempo permaneció sentado(a) en un día en la semana?  
\_\_\_\_\_ minutos por día  
 No sabe/No está seguro(a)

27. Durante los últimos 7 días, ¿Cuánto tiempo permaneció sentado(a) en un día del fin de semana?  
\_\_\_\_\_ minutos por día  
 No sabe/No está seguro(a)

---

## **Anexo VI. Cuestionarios de funciones cognitivas**

### **Test de Alteración de la Memoria (TAM)**

Constituye un test de cribado de memoria global formado por cinco subtest: memoria inmediata o codificación, orientación temporal, memoria remota semántica, memoria de evocación libre o recuerdo libre y memoria de evocación con pistas o recuerdo facilitado.

### **Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC)**

Se trata de recordar y reconocer una lista de palabras presentada como lista de la compra. Es un instrumento que evalúa la memoria episódica y la capacidad de aprendizaje.

### **Test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke (FCSRT)**

Este test consiste en el aprendizaje guiado, por claves semánticas, de 16 palabras escritas en cuatro láminas, y en su evocación inmediata y diferida, tanto de forma espontánea, como de forma facilitada con administración de pistas semánticas. Con esta prueba, se mide la memoria episódica.

### **Figura Compleja de Rey (FCR)**

Es una prueba que consiste en copiar y después reproducir de memoria un dibujo geométrico complejo, a los 3 minutos y a los 30 minutos de la realización de la primera copia. Se evalúan posibles trastornos neurológicos relacionados con problemas de carácter perceptivo, constructivo y mnésico.

### **Subtest de Letras y Números (incluido en WAIS-III)**

Se trata de repetir una secuencia de letras y números aplicando un orden concreto (primero, los números en orden ascendente y, luego, las letras en orden alfabético). Es una prueba válida para la evaluación de la atención y memoria de trabajo.

### **Test de fluencia verbal fonética**

Se trata de producir oralmente tantos nombres de animales, como sea posible, en un minuto, y tantas palabras que empiecen con la letra P, como sea posible, durante un minuto. Proporciona información sobre la producción verbal, la memoria semántica, el lenguaje y las funciones ejecutivas.

### **Test de rastreo *Trail Making* (TMT)**

TMT-A: se trata de unir con una línea, en orden creciente, números del 1 al 25 insertados en unos círculos en una lámina. Se evalúan especialmente la velocidad de rastreo visuomotor y la habilidad motora.

TMT-B: se trata de unir con una línea, en orden creciente y alternante, números del 1 al 25 y letras de la A a la L (1-A-2-B, etc.). Se evalúan especialmente la atención alternante y la secuenciación alternante, además del componente de velocidad de procesamiento de la información.

### **Test Stroop, test de colores y palabras**

La prueba consta de tres láminas:

Palabras: se deben leer las palabras “ROJO”, “VERDE” y “AZUL” ordenadas al azar que suman un total de 100 palabras.

Colores: se deben decir los colores de las tintas de una lista de 100 elementos iguales impresos en tinta azul, rojo o verde.

Palabras y Colores: se deben decir los colores de la tinta con la que están escritas las palabras “ROJO”, “VERDE” y “AZUL” en una lista de 100 palabras.

Es una prueba de atención selectiva, funciones ejecutivas y flexibilidad cognitiva (resistencia a la interferencia).

### **Subtest del mapa del Zoo de BADS**

Se trata de visitar diferentes puntos en un mapa de un zoo, siguiendo una secuencia ordenada, bajo ciertas restricciones de paso, marcando su recorrido entre puntos con lápices de diferentes colores. Es una prueba válida para la evaluación de la capacidad de planificación y resolución de problemas, así como la flexibilidad para modificar la conducta en función de los errores cometidos en la realización del subtest.

### **Clave de Números (incluido en WAIS-III)**

En este test hay una serie de números (del 1 al 9) emparejados cada uno con un símbolo jeroglífico distinto. Mediante la ayuda de una clave, se debe escribir el símbolo que corresponde a cada número. Es una prueba válida para la evaluación de la atención, velocidad de procesamiento, velocidad psicomotora, memoria a corto plazo, aprendizaje incidental y recuerdo visual.

## Anexo VII. Tablas suplementarias de los resultados de la Hipótesis 1

**Tabla S.H1. 1.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y niveles del péptido  $\beta$ -amiloide en LCR

Variabes en el Modelo A	Variabes de confusión de $\beta$ A	Variabes de confusión de la AdMed-T
AdMed-T <sup>a</sup> $\beta$ A Edad Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	ApoE4 TA sistólica TA diastólica	IPS Educación Consumo de suplementos Tipo de fumador Hipertensión

<sup>a</sup> La variable AdMed-T está ajustada por energía (kcal/día).

Abreviaturas:  $\beta$ A, péptido  $\beta$ -amiloide; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; TA, tensión arterial; IPS, Índice de Posición Social.

**Tabla S.H1. 2.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y niveles del péptido  $\beta$ -amiloide en LCR: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	813,83	728,66	899,00	0,000	832,97	749,84	916,10	0,000
AdMed-T: Alta	38,08	-41,19	117,36	0,346	28,89	-48,06	105,84	0,462
AdMed-T: Moderada	57,15	-14,28	128,59	0,117	45,62	-23,85	115,09	0,198
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-2,83	-6,90	1,24	0,173	-1,45	-5,46	2,56	0,478
Género: Mujer	-3,78	-63,21	55,65	0,901	-28,73	-87,82	30,35	0,341
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-94,16	-162,95	-25,37	<b>0,007</b>	-92,26	-158,90	-25,62	<b>0,007</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Si	11,62	-64,59	87,83	0,765	6,95	-66,91	80,82	0,854
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
TA diastólica	-	-	-	-	-7,48	-11,47	-3,50	<b>0,000</b>

Variable dependiente:  $\beta$ A en LCR (pg/ml); Modelo A, AIC: 2806,72, BIC:2833,35; Modelo B, AIC: 2795,61, BIC: 2825,56.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; TA, tensión arterial;  $\beta$ A, péptido  $\beta$ -amiloide; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H1. 3.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y niveles del péptido  $\beta$ -amiloide en LCR: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	844,44	751,66	937,21	0,000
AdMed-T: Alta	37,85	-41,50	117,21	0,350
AdMed-T: Moderada	34,80	-36,36	105,95	0,338
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-1,28	-5,37	2,82	0,541
Género: Mujer	-22,01	-82,45	38,44	0,475
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-80,59	-148,49	-12,69	<b>0,020</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	1,63	-72,34	75,59	0,966
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
TA diastólica	-7,63	-11,65	-3,61	<b>0,000</b>
IPS	-2,02	-4,06	0,02	0,052
Consumo de suplementos: Sí	-27,32	-93,98	39,33	0,422
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-19,88	-102,02	62,25	0,635
Tabaco: Ex fumador	-3,03	-66,85	60,80	0,926
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente:  $\beta$ A en LCR (pg/ml). Modelo C, AIC: 2799,45, BIC: 2842,71.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; TA, tensión arterial; IPS, Índice de Posición Social;  $\beta$ A, péptido  $\beta$ -amiloide; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H1. 4.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y niveles del péptido  $\beta$ -amiloide en LCR

Variables en el Modelo A	Variables confusoras de $\beta$ A	Variables confusoras de la AdMed-PRED
AdMed-PRED	ApoE4	Género
$\beta$ A	TA sistólica	Consumo de suplementos
Edad	TA diastólica	Tipo de fumador
Género		Obesidad
ApoE4		Circunferencia cintura
Antecedente familiar demencia		TA diastólica
		HDL
		HADS-Ansiedad
		HADS-Depresión

Abreviaturas:  $\beta$ A, péptido  $\beta$ -amiloide; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla S.H1. 5.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y niveles del péptido  $\beta$ -amiloide en LCR: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	820,10	727,43	912,77	0,000	838,81	748,74	928,88	0,000
AdMed-PRED: Alta	9,99	-84,66	104,63	0,836	-1,58	-93,23	90,07	0,973
AdMed-PRED: Moderada	37,34	-39,62	114,30	0,342	29,31	-45,18	103,79	0,441
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-2,54	-6,68	1,60	0,228	-1,12	-5,18	2,95	0,591
Género: Mujer	3,57	-57,36	64,51	0,909	-22,08	-82,43	38,27	0,473
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-94,22	-163,98	-24,47	<b>0,008</b>	-91,84	-159,26	-24,43	<b>0,008</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	14,02	-63,43	91,47	0,723	8,52	-66,37	83,42	0,824
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
TA diastólica	-	-	-	-	-7,80	-11,83	-3,77	<b>0,000</b>

Variable dependiente:  $\beta$ A en LCR (pg/ml); Modelo A, AIC: 2770,20, BIC:2796,71; Modelo B, AIC: 2758,28, BIC: 2788,10.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p<0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; TA, tensión arterial;  $\beta$ A, péptido  $\beta$ -amiloide; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H1. 6.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y niveles del péptido  $\beta$ -amiloide en LCR: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	823,44	718,76	928,13	0,000
AdMed-PRED: Alta	5,59	-91,37	102,55	0,910
AdMed-PRED: Moderada	35,70	-40,06	111,47	0,356
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-1,45	-5,67	2,78	0,503
Género: Mujer	-0,53	-68,43	67,36	0,988
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-92,85	-161,98	-23,73	<b>0,008</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	10,13	-65,62	85,88	0,793
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
TA diastólica	-8,06	-12,16	-3,96	<b>0,000</b>
Consumo de suplementos: Sí	-15,08	-82,82	52,66	0,663
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-12,95	-96,37	70,46	0,761
Tabaco: Ex fumador	11,00	-54,89	76,90	0,743
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	2,37	-0,64	5,37	0,122
HDL	0,06	-1,81	1,93	0,952
HADS-Ansiedad	0,97	-10,71	12,64	0,871
HADS-Depresión	-2,82	-17,12	11,48	0,699

Variable dependiente:  $\beta$ A en LCR (pg/ml). Modelo C, AIC: 2768,99, BIC: 2822,00.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p<0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión;  $\beta$ A, péptido  $\beta$ -amiloide; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H1. 7.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y niveles de la proteína *tau* en LCR

Variables en el Modelo A	Variables confusoras de <i>tau</i>	Variables confusoras de la AdMed-PRED
AdMed-PRED <i>Tau</i> Edad Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Edad Glucosa Hipertensión TA sistólica	Género Consumo de suplementos Tipo de fumador Obesidad Circunferencia cintura TA diastólica HDL HADS-Ansiedad HADS-Depresión

Abreviaturas: *tau*, proteína *tau*; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla S.H1. 8.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y niveles de la proteína *tau* en LCR: Modelos A y B

	Modelos A y B			<i>p</i> <sup>a</sup>
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	203,37	169,06	237,68	0,000
AdMed-PRED: Alta	4,22	-30,82	39,26	0,813
AdMed-PRED: Moderada	-0,76	-29,26	27,73	0,958
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	4,71	3,18	6,24	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-2,41	-24,96	20,15	0,835
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	26,16	0,33	51,98	<b>0,047</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Si	16,85	-11,83	45,52	0,249
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: *Tau* en LCR (pg/ml); Modelo A y B, AIC: 2366,74, BIC:2393,25.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; *tau*, proteína *tau*; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H1. 9.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y niveles de la proteína *tau* en LCR: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	209,10	169,14	249,05	0,000
AdMed-PRED: Alta	-0,05	-37,45	37,36	0,998
AdMed-PRED: Moderada	-4,01	-33,01	24,98	0,786
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	4,99	3,39	6,59	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-2,08	-27,31	23,15	0,872
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	29,50	3,14	55,86	<b>0,028</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	14,09	-14,75	42,93	0,338
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Consumo de suplementos: Sí	-4,47	-30,32	21,38	0,735
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-12,47	-44,14	19,19	0,440
Tabaco: Ex fumador	4,87	-20,16	29,91	0,703
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	-9,14	-45,55	27,28	0,623
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
TA diastólica	-1,19	-2,76	0,39	0,139
HDL	-0,37	-1,06	0,32	0,293
HADS-Ansiedad	2,41	-2,04	6,85	0,288
HADS-Depresión	-1,77	-7,22	3,69	0,526

Variable dependiente: *Tau* en LCR (pg/ml). Modelo C, AIC: 2376,85, BIC: 2429,86.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; *tau*, proteína *tau*; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H1. 10.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y niveles de la proteína *tau* fosforilada en LCR

Variabes en el Modelo A	Variabes confusoras de <i>p-tau</i>	Variabes confusoras de la AdMed-PRED
AdMed-PRED <i>p-Tau</i> Edad Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Edad Diabetes	Género Consumo de suplementos Tipo de fumador Obesidad Circunferencia cintura TA diastólica HDL HADS-Ansiedad HADS-Depresión

Abreviaturas: *p-tau*, proteína *tau* fosforilada; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla S.H1. 11.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y niveles de la proteína *tau* fosforilada en LCR: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	39,85	34,33	45,38	0,000	38,43	32,79	44,06	0,000
AdMed-PRED: Alta	1,38	-4,26	7,02	0,632	1,96	-3,66	7,57	0,494
AdMed-PRED: Moderada	-0,29	-4,88	4,30	0,900	0,25	-4,33	4,82	0,916
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	0,67	0,42	0,92	<b>0,000</b>	0,65	0,41	0,90	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-0,35	-3,98	3,29	0,852	0,26	-3,38	3,90	0,889
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	4,87	0,71	9,03	<b>0,022</b>	5,42	1,27	9,57	<b>0,011</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	2,66	-1,96	7,28	0,260	2,82	-1,76	7,39	0,228
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Diabetes: Sí	-	-	-	-	9,15	0,41	17,88	<b>0,040</b>
Diabetes: No	-	-	-	-	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: *p-Tau* en LCR (pg/ml); Modelo A, AIC: 1625,46, BIC:1651,97; Modelo B, AIC: 1623,29, BIC: 1653,11.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; *p-tau*, proteína *tau* fosforilada; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H1. 12.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y niveles de la proteína *tau* fosforilada en LCR: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	40,28	33,88	46,67	0,000
AdMed-PRED: Alta	1,00	-4,86	6,87	0,737
AdMed-PRED: Moderada	-0,52	-5,11	4,07	0,823
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	0,73	0,48	0,99	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-1,18	-5,29	2,93	0,573
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	6,37	2,15	10,59	<b>0,003</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	2,04	-2,54	6,61	0,382
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Diabetes: Sí	11,78	2,86	20,69	<b>0,010</b>
Diabetes: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Consumo de suplementos: Sí	-1,06	-5,15	3,04	0,613
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-1,70	-6,73	3,34	0,509
Tabaco: Ex fumador	0,48	-3,50	4,46	0,813
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,12	-0,31	0,06	0,193
TA diastólica	-0,25	-0,50	0,00	0,051
HDL	-0,02	-0,13	0,09	0,731
HADS-Ansiedad	0,35	-0,36	1,06	0,331
HADS-Depresión	-0,26	-1,13	0,60	0,554

Variable dependiente: *p-Tau* en LCR (pg/ml). Modelo C, AIC: 1631,36, BIC: 1687,68.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; *p-tau*, proteína *tau* fosforilada; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H1. 13.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y niveles de la proteína *tau* en LCR

Variables en el Modelo A	Variables confusoras de <i>tau</i>	Variables confusoras de la AdMed-BC
AdMed-BC <i>Tau</i> Edad Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Edad Glucosa Hipertensión TA sistólica	Género Educación Actividad física Consumo de suplementos Tipo de fumador Obesidad Circunferencia cintura Hipertensión TA sistólica TA diastólica HDL Triglicéridos HADS-Ansiedad HADS-Depresión

Abreviaturas: *tau*, proteína *tau*; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla S.H1. 14.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y niveles de la proteína *tau* en LCR: Modelos A y B

	Modelos A y B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Lím. inferior	Lím. superior	
(Intersección)	205,01	171,73	238,29	0,000
AdMed-BC: Alta	-4,50	-34,82	25,82	0,771
AdMed-BC: Moderada	-1,50	-29,61	26,62	0,917
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	4,74	3,23	6,25	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-1,48	-23,91	20,96	0,897
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	25,69	-0,20	51,58	0,052
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Si	17,42	-11,21	46,04	0,233
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: *Tau* en LCR (pg/ml); Modelo A y B, AIC: 2366,77, BIC:2393,28.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; *tau*, proteína *tau*; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H1. 15.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y niveles de la proteína *tau* en LCR: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	218,32	170,37	266,26	0,000
AdMed-BC: Alta	-9,38	-41,80	23,04	0,571
AdMed-BC: Moderada	-6,27	-35,02	22,48	0,669
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	5,03	3,45	6,60	<b>0,000</b>
Género: Mujer	3,73	-22,58	30,04	0,781
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	30,24	3,92	56,56	<b>0,024</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	13,66	-15,01	42,32	0,350
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	1,42	-1,71	4,56	0,373
AF: Alta	-4,42	-42,54	33,71	0,820
AF: Moderada	-10,67	-46,21	24,88	0,556
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Consumo de suplementos: Sí	-5,94	-31,69	19,81	0,651
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-17,19	-49,49	15,11	0,297
Tabaco: Ex fumador	6,00	-18,62	30,63	0,633
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	-12,81	-49,36	23,75	0,492
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
TA diastólica	-1,39	-3,00	0,23	0,092
HDL	-0,25	-1,00	0,50	0,519
Triglicéridos	0,14	-0,10	0,38	0,257
HADS-Ansiedad	2,34	-2,12	6,80	0,304
HADS-Depresión	-2,16	-7,66	3,34	0,442

Variable dependiente: *Tau* en LCR (pg/ml). Modelo C, AIC: 2382,04, BIC: 2448,30.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; AF, actividad física; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; *tau*, proteína *tau*; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H1. 16.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y niveles de la proteína *tau* fosforilada en LCR

Variables en el Modelo A	Variables confusoras de <i>p-tau</i>	Variables confusoras de la AdMed-BC
AdMed-BC <i>p-Tau</i> Edad Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Edad Diabetes	Género Educación Actividad física Consumo de suplementos Tipo de fumador Obesidad Circunferencia cintura Hipertensión TA sistólica TA diastólica HDL Triglicéridos HADS-Ansiedad HADS-Depresión

Abreviaturas: *p-tau*, proteína *tau* fosforilada; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla S.H1. 17.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y niveles de la proteína *tau* fosforilada en LCR: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	40,00	34,63	45,37	0,000	39,28	33,92	44,64	0,000
AdMed-BC: Alta	-0,51	-5,40	4,39	0,840	-0,72	-5,57	4,12	0,770
AdMed-BC: Moderada	-0,21	-4,74	4,33	0,929	-0,71	-5,23	3,80	0,757
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	0,68	0,44	0,92	<b>0,000</b>	0,66	0,42	0,91	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-0,11	-3,73	3,51	0,951	0,63	-3,02	4,28	0,735
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	4,75	0,58	8,93	<b>0,026</b>	5,25	1,09	9,41	<b>0,013</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	2,81	-1,80	7,43	0,232	2,94	-1,64	7,51	0,208
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Diabetes: Sí	-	-	-	-	9,10	0,36	17,84	<b>0,041</b>
Diabetes: No	-	-	-	-	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: *p-Tau* en LCR (pg/ml); Modelo A, AIC: 1625,94, BIC:1652,45; Modelo B, AIC: 1623,82, BIC: 1653,64.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; *p-tau*, proteína *tau* fosforilada; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H1. 18.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y niveles de la proteína *tau* fosforilada en LCR: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	42,47	34,79	50,15	0,000
AdMed-BC: Alta	-2,02	-7,20	3,16	0,445
AdMed-BC: Moderada	-1,94	-6,60	2,72	0,414
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	0,74	0,48	0,99	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-0,27	-4,54	4,00	0,900
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	6,19	1,98	10,41	<b>0,004</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	2,08	-2,49	6,64	0,372
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Diabetes: Sí	12,15	2,89	21,41	<b>0,010</b>
Diabetes: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	0,07	-0,43	0,57	0,785
AF: Alta	-0,76	-6,85	5,34	0,808
AF: Moderada	-2,23	-7,91	3,46	0,443
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Consumo de suplementos: Sí	-0,88	-4,98	3,21	0,673
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-1,95	-7,11	3,21	0,460
Tabaco: Ex fumador	0,89	-3,05	4,82	0,659
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,13	-0,32	0,05	0,163
TA diastólica	-0,25	-0,51	0,01	0,055
HDL	-0,02	-0,15	0,10	0,699
Triglicéridos	0,01	-0,03	0,05	0,796
HADS-Ansiedad	0,33	-0,38	1,04	0,361
HADS-Depresión	-0,38	-1,25	0,50	0,400

Variable dependiente: *p-Tau* en LCR (pg/ml). Modelo C, AIC: 1638,09, BIC: 1707,67.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; AF, actividad física; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; *p-tau*, proteína *tau* fosforilada; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H1. 19.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el ratio proteína *tau*/β-amiloide en LCR: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,20	0,12	0,27	0,000
AdMed-T: Alta	0,01	-0,05	0,07	0,826
AdMed-T: Moderada	0,04	-0,01	0,09	0,161
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	0,01	0,01	0,01	<b>0,000</b>
Género: Mujer	0,01	-0,03	0,06	0,630
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,10	0,05	0,15	<b>0,000</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,03	-0,02	0,09	0,248
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IPS	0,00	0,00	0,00	0,150
Consumo de suplementos: Sí	0,00	-0,05	0,05	0,991
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,00	-0,06	0,06	0,969
Tabaco: Ex fumador	0,00	-0,05	0,05	0,994
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Hipertensión: Sí	0,05	0,00	0,09	0,063
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: *Tau*/βA en LCR. Modelo C, AIC: -170,84, BIC: -127,58.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; *tau*, proteína *tau*; βA, péptido β-amiloide; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H1. 20.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el ratio proteína *tau* fosforilada/β-amiloide en LCR: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,04	0,03	0,05	0,000
AdMed-T: Alta	0,00	-0,01	0,01	0,972
AdMed-T: Moderada	0,00	0,00	0,01	0,291
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	0,001	0,00	0,00	<b>0,000</b>
Género: Mujer	0,00	-0,01	0,01	0,723
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,02	0,01	0,03	<b>0,000</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,00	0,00	0,01	0,317
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IPS	0,00	0,00	0,00	0,106
Consumo de suplementos: Sí	0,00	-0,01	0,01	0,944
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,00	-0,01	0,01	0,935
Tabaco: Ex fumador	0,00	-0,01	0,01	0,904
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Hipertensión: Sí	0,00	0,00	0,01	0,221
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: *p-Tau*/βA en LCR. Modelo C, AIC: -916,38, BIC: -873,12.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; *p-tau*, proteína *tau* fosforilada; βA, péptido β-amiloide; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H1. 21.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el ratio proteína *tau*/β-amiloide en LCR: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,24	0,16	0,32	0,000
AdMed-PRED: Alta	0,01	-0,06	0,08	0,798
AdMed-PRED: Moderada	-0,03	-0,09	0,02	0,276
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	0,01	0,01	0,01	<b>0,000</b>
Género: Mujer	0,01	-0,04	0,06	0,717
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,11	0,06	0,16	<b>0,000</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,03	-0,03	0,08	0,371
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Hipertensión: Sí	0,05	0,00	0,10	<b>0,038</b>
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Consumo de suplementos: Sí	-0,01	-0,06	0,04	0,778
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-0,02	-0,08	0,04	0,608
Tabaco: Ex fumador	-0,00	-0,05	0,04	0,845
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,001	0,00	0,00	<b>0,043</b>
HDL	-0,00	0,00	0,00	0,172
HADS-Ansiedad	0,00	0,00	0,01	0,280
HADS-Depresión	-0,00	-0,01	0,01	0,713

Variable dependiente: *Tau*/βA en LCR. Modelo C, AIC: -163,69, BIC: -110,67.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; *tau*, proteína *tau*; βA, péptido β-amiloide; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H1. 22.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el ratio proteína *tau* fosforilada/β-amiloide en LCR: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,05	0,04	0,07	0,000
AdMed-PRED: Alta	0,00	-0,01	0,01	0,887
AdMed-PRED: Moderada	-0,01	-0,02	0,00	0,175
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	0,002	0,00	0,00	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-0,00	-0,01	0,01	0,882
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,02	0,01	0,03	<b>0,000</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,00	-0,01	0,01	0,579
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Consumo de suplementos: Sí	-0,00	-0,01	0,01	0,852
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-0,00	-0,01	0,01	0,603
Tabaco: Ex fumador	0,00	-0,01	0,01	0,912
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	0,000	0,00	0,00	<b>0,008</b>
TA diastólica	0,00	0,00	0,00	0,114
HDL	0,00	0,00	0,00	0,229
HADS-Ansiedad	0,00	0,00	0,00	0,290
HADS-Depresión	0,00	0,00	0,00	0,867

Variable dependiente: *p-Tau*/βA en LCR. Modelo C, AIC: -902,25, BIC: -849,24.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; *p-tau*, proteína *tau* fosforilada; βA, péptido β-amiloide; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H1. 23.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el ratio proteína  $\tau$ / $\beta$ -amiloide en LCR: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,27	0,17	0,37	0,000
AdMed-BC: Alta	-0,02	-0,09	0,04	0,469
AdMed-BC: Moderada	-0,01	-0,07	0,04	0,668
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	0,01	0,01	0,01	<b>0,000</b>
Género: Mujer	0,01	-0,04	0,07	0,595
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,11	0,06	0,16	<b>0,000</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,03	-0,03	0,09	0,286
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	0,00	-0,01	0,01	0,838
AF: Alta	-0,05	-0,12	0,02	0,184
AF: Moderada	-0,04	-0,11	0,03	0,269
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Consumo de suplementos: Sí	-0,00	-0,05	0,04	0,858
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-0,02	-0,09	0,04	0,474
Tabaco: Ex fumador	-0,00	-0,05	0,04	0,919
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,001	0,00	0,00	<b>0,031</b>
Hipertensión: Sí	0,04	-0,01	0,09	0,098
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
HDL	-0,00	0,00	0,00	0,313
Triglicéridos	0,00	0,00	0,00	0,494
HADS-Ansiedad	0,00	0,00	0,01	0,336
HADS-Depresión	-0,00	-0,01	0,01	0,487

Variable dependiente:  $\tau$ / $\beta$ A en LCR. Modelo C, AIC: -156,03, BIC: -89,77.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; AF, actividad física; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión;  $\tau$ , proteína  $\tau$ ;  $\beta$ A, péptido  $\beta$ -amiloide; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H1. 24.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el ratio proteína *tau* fosforilada/ $\beta$ -amiloide en LCR: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,06	0,04	0,07	0,000
AdMed-BC: Alta	-0,01	-0,02	0,00	0,262
AdMed-BC: Moderada	-0,00	-0,01	0,01	0,581
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	0,002	0,00	0,00	<b>0,000</b>
Género: Mujer	0,00	-0,01	0,01	0,908
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,02	0,01	0,03	<b>0,000</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,00	-0,01	0,01	0,419
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	0,00	0,00	0,00	0,950
AF: Alta	-0,01	-0,02	0,00	0,231
AF: Moderada	-0,01	-0,02	0,00	0,221
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Consumo de suplementos: Sí	0,00	-0,01	0,01	0,978
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-0,00	-0,01	0,01	0,528
Tabaco: Ex fumador	0,00	-0,01	0,01	0,994
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,001	0,00	0,00	<b>0,006</b>
TA diastólica	0,00	0,00	0,00	0,165
HDL	0,00	0,00	0,00	0,312
Triglicéridos	0,00	0,00	0,00	0,723
HADS-Ansiedad	0,00	0,00	0,00	0,394
HADS-Depresión	0,00	0,00	0,00	0,603

Variable dependiente: *p-Tau*/ $\beta$ A en LCR. Modelo C, AIC: -894,05, BIC: -827,78.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; AF, actividad física; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; *p-tau*, proteína *tau* fosforilada;  $\beta$ A, péptido  $\beta$ -amiloide; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

## Anexo VIII. Tablas suplementarias de los resultados de la Hipótesis 2

**Tabla S.H2. 1.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el Mini-Examen del Estado Mental

VARIABLES EN EL MODELO A	VARIABLES CONFUSORAS DEL MMSE	VARIABLES CONFUSORAS DE LA ADMED-T
AdMed-T <sup>a</sup>	Edad	IPS
MMSE	ApoE4	Educación
Edad	Antec. familiar demencia	Consumo de suplementos
Género	IPS	Tipo de fumador
ApoE4	Educación	Hipertensión
Antecedente familiar demencia	Vocabulario WAIS III	

<sup>a</sup> La variable AdMed-T está ajustada por energía (kcal/día).

Abreviaturas: MMSE, Mini-Examen del Estado Mental; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos.

**Tabla S.H2. 2.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el Mini-Examen del Estado Mental: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	28,49	28,15	28,84	0,000	28,47	28,14	28,80	0,000
AdMed-T: Alta	0,07	-0,24	0,39	0,647	0,07	-0,24	0,37	0,660
AdMed-T: Moderada	0,05	-0,24	0,33	0,739	-0,02	-0,29	0,26	0,915
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,02	-0,04	-0,01	<b>0,008</b>	-0,03	-0,05	-0,01	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-0,03	-0,26	0,21	0,828	0,03	-0,20	0,26	0,805
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,21	-0,06	0,48	0,134	0,20	-0,06	0,46	0,137
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Si	0,16	-0,13	0,46	0,273	0,18	-0,11	0,46	0,224
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	0,39	0,23	0,54	<b>0,000</b>

Variable dependiente: MMSE. Modelo A, AIC: 1102,67, BIC: 1133,65; Modelo B, AIC: 1082,16, BIC: 1117,01.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos (*p*<0,05); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; MMSE, Mini-Examen del Estado Mental; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 3.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el Mini-Examen del Estado Mental: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	28,53	28,13	28,93	0,000
AdMed-T: Alta	0,10	-0,21	0,41	0,512
AdMed-T: Moderada	0,02	-0,26	0,29	0,910
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,03	-0,05	-0,01	<b>0,001</b>
Género: Mujer	0,01	-0,23	0,25	0,933
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,21	-0,05	0,46	0,119
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,23	-0,06	0,51	0,117
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,32	0,14	0,50	<b>0,000</b>
Educación	0,03	-0,01	0,07	0,097
Consumo de suplementos: Sí	0,15	-0,10	0,41	0,241
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-0,23	-0,54	0,09	0,161
Tabaco: Ex fumador	-0,33	-0,59	-0,08	<b>0,010</b>
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Hipertensión: Sí	0,09	-0,16	0,34	0,466
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: MMSE. Modelo C, AIC: 1080,27, BIC: 1134,48.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; MMSE, Mini-Examen del Estado Mental; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 4.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el Mini-Examen del Estado Mental

Variables en el Modelo A	Variables confusoras del MMSE	Variables confusoras de la AdMed-PRED
AdMed-PRED	Edad	Género
MMSE	ApoE4	Consumo de suplementos
Edad	Antec. familiar demencia	Tipo de fumador
Género	IPS	Obesidad
ApoE4	Educación	Circunferencia cintura
Antecedente familiar demencia	Vocabulario WAIS III	TA diastólica
		HDL
		HADS-Ansiedad
		HADS-Depresión

Abreviaturas: MMSE, Mini-Examen del Estado Mental; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla S.H2. 5.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el Mini-Examen del Estado Mental: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	28,68	28,31	29,05	0,000	28,65	28,29	29,01	0,000
AdMed-PRED: Alta	-0,01	-0,38	0,37	0,970	-0,05	-0,41	0,32	0,806
AdMed-PRED: Moderada	-0,21	-0,52	0,10	0,177	-0,23	-0,52	0,07	0,134
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,02	-0,04	0,00	<b>0,014</b>	-0,03	-0,05	-0,01	<b>0,001</b>
Género: Mujer	-0,03	-0,27	0,21	0,796	0,02	-0,22	0,25	0,889
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,21	-0,06	0,48	0,127	0,20	-0,06	0,46	0,126
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,12	-0,18	0,41	0,442	0,13	-0,16	0,41	0,384
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	0,40	0,25	0,56	<b>0,000</b>

Variable dependiente: MMSE. Modelo A, AIC: 1087,57, BIC: 1118,44; Modelo B, AIC: 1064,88, BIC: 1099,60.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; MMSE, Mini-Examen del Estado Mental; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 6.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el Mini-Examen del Estado Mental: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	28,85	28,44	29,27	0,000
AdMed-PRED: Alta	-0,02	-0,40	0,36	0,911
AdMed-PRED: Moderada	-0,25	-0,55	0,05	0,102
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,03	-0,05	-0,01	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-0,03	-0,30	0,24	0,830
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,21	-0,05	0,48	0,109
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,17	-0,12	0,45	0,261
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,41	0,25	0,56	<b>0,000</b>
Consumo de suplementos: Sí	0,13	-0,13	0,39	0,319
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-0,25	-0,57	0,08	0,133
Tabaco: Ex fumador	-0,39	-0,65	-0,12	<b>0,004</b>
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	-0,13	-0,48	0,23	0,488
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
TA diastólica	0,00	-0,02	0,02	0,970
HDL	0,00	-0,01	0,01	0,791
HADS-Ansiedad	-0,01	-0,05	0,04	0,809
HADS-Depresión	-0,01	-0,06	0,05	0,855

Variable dependiente: MMSE. Modelo C, AIC: 1070,31, BIC: 1135,90.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; MMSE, Mini-Examen del Estado Mental; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 7.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el Mini-Examen del Estado Mental

Variables en el Modelo A	Variables confusoras del MMSE	Variables confusoras de la AdMed-BC
AdMed-BC MMSE Edad Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Edad ApoE4 Antec. familiar demencia IPS Educación Vocabulario WAIS III	Género Educación Actividad física Consumo de suplementos Tipo de fumador Obesidad Circunferencia cintura Hipertensión TA sistólica TA diastólica HDL Triglicéridos HADS-Ansiedad HADS-Depresión

Abreviaturas: MMSE, Mini-Examen del Estado Mental; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla S.H2. 8.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el Mini-Examen del Estado Mental: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	28,57	28,23	28,91	0,000	28,55	28,23	28,88	0,000
AdMed-BC: Alta	0,08	-0,24	0,40	0,641	-0,02	-0,33	0,30	0,920
AdMed-BC: Moderada	-0,13	-0,42	0,17	0,402	-0,15	-0,44	0,14	0,307
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,02	-0,04	0,00	<b>0,014</b>	-0,03	-0,05	-0,01	<b>0,001</b>
Género: Mujer	-0,05	-0,29	0,19	0,688	0,01	-0,23	0,25	0,937
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,22	-0,05	0,49	0,111	0,21	-0,05	0,47	0,113
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Si	0,16	-0,14	0,45	0,294	0,16	-0,12	0,45	0,261
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	0,39	0,23	0,55	<b>0,000</b>

Variante dependiente: MMSE. Modelo A, AIC: 1080,98, BIC: 1111,80; Modelo B, AIC: 1060,62, BIC: 1095,29.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; MMSE, Mini-Examen del Estado Mental; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 9.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el Mini-Examen del Estado Mental: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	28,88	28,37	29,40	0,000
AdMed-BC: Alta	0,01	-0,32	0,33	0,977
AdMed-BC: Moderada	-0,10	-0,39	0,19	0,504
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,03	-0,05	-0,01	<b>0,002</b>
Género: Mujer	0,01	-0,26	0,28	0,938
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,23	-0,04	0,49	0,090
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,23	-0,06	0,51	0,122
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,33	0,15	0,51	<b>0,000</b>
Educación	0,03	-0,01	0,06	0,169
AF: Alta	-0,34	-0,73	0,05	0,087
AF: Moderada	-0,30	-0,66	0,05	0,095
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Consumo de suplementos: Sí	0,13	-0,13	0,39	0,326
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-0,22	-0,55	0,10	0,181
Tabaco: Ex fumador	-0,35	-0,61	-0,09	<b>0,008</b>
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	-0,06	-0,43	0,31	0,753
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Hipertensión: Sí	0,09	-0,17	0,34	0,490
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
HDL	0,00	-0,01	0,01	0,719
Triglicéridos	0,00	0,00	0,00	0,437
HADS-Ansiedad	-0,01	-0,06	0,04	0,680
HADS-Depresión	-0,01	-0,07	0,05	0,718

Variable dependiente: MMSE. Modelo C, AIC: 1069,60, BIC: 1150,50.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AF, actividad física; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; MMSE, Mini-Examen del Estado Mental; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 10.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el índice de memoria global

Variables en el Modelo A	Variables confusoras del IMG	Variables confusoras de la AdMed-T
AdMed-T <sup>a</sup> IMG <sup>b</sup> Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Género IPS Educación Vocabulario WAIS III	IPS Educación Consumo de suplementos Tipo de fumador Hipertensión

<sup>a</sup> La variable AdMed-T está ajustada por energía (kcal/día); <sup>b</sup> La variable IMG está ajustada por edad (años).

Abreviaturas: IMG, índice de memoria global; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos.

**Tabla S.H2. 11.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el índice de memoria global: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,12	-0,06	0,30	0,191	0,10	-0,07	0,27	0,251
AdMed-T: Alta	-0,01	-0,18	0,16	0,909	-0,03	-0,18	0,13	0,737
AdMed-T: Moderada	0,04	-0,12	0,19	0,637	-0,02	-0,17	0,12	0,777
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	0,21	0,09	0,34	<b>0,001</b>	0,26	0,14	0,38	<b>0,000</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,06	-0,09	0,20	0,455	0,05	-0,08	0,19	0,429
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Si	0,01	-0,14	0,17	0,860	0,04	-0,11	0,18	0,627
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	0,27	0,19	0,35	<b>0,000</b>

Variable dependiente: IMG. Modelo A, AIC: 644,01, BIC:671,90; Modelo B, AIC: 605,78, BIC: 636,38.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos (*p*<0,05); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IMG, índice de memoria global; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 12.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el índice de memoria global: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,04	-0,17	0,25	0,709
AdMed-T: Alta	-0,02	-0,18	0,14	0,793
AdMed-T: Moderada	-0,03	-0,17	0,12	0,707
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	0,27	0,14	0,40	<b>0,000</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,05	-0,09	0,19	0,461
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,04	-0,11	0,18	0,623
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,26	0,16	0,35	<b>0,000</b>
IPS	-0,00	-0,01	0,00	0,569
Consumo de suplementos: Sí	0,00	-0,13	0,14	0,953
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,07	-0,09	0,24	0,386
Tabaco: Ex fumador	0,06	-0,07	0,20	0,346
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Hipertensión: Sí	0,03	-0,10	0,16	0,657
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: IMG. Modelo C, AIC: 614,92, BIC: 664,83.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IPS, Índice de Posición Social; IMG, índice de memoria global; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 13.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el índice de memoria a corto plazo

Variables en el Modelo A	Variables confusoras del IMCP	Variables confusoras de la AdMed-T
AdMed-T <sup>a</sup>	IPS	IPS
IMCP <sup>b</sup>	Educación	Educación
Género	Vocabulario WAIS III	Consumo de suplementos
ApoE4		Tipo de fumador
Antecedente familiar demencia		Hipertensión

<sup>a</sup> La variable AdMed-T está ajustada por energía (kcal/día); <sup>b</sup> La variable IMCP está ajustada por edad (años).

Abreviaturas: IMCP, índice de memoria a corto plazo; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos.

**Tabla S.H2. 14.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el índice de memoria a corto plazo: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,01	-0,20	0,21	0,941	-0,02	-0,21	0,17	0,855
AdMed-T: Alta	-0,05	-0,24	0,13	0,583	-0,06	-0,24	0,12	0,505
AdMed-T: Moderada	-0,00	-0,17	0,17	0,986	-0,06	-0,22	0,10	0,477
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	0,16	0,02	0,30	<b>0,023</b>	0,21	0,08	0,35	<b>0,002</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,02	-0,18	0,14	0,796	-0,03	-0,18	0,13	0,745
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,06	-0,12	0,23	0,519	0,08	-0,09	0,24	0,344
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	0,29	0,20	0,38	<b>0,000</b>

Variable dependiente: IMCP. Modelo A, AIC: 731,64, BIC:758,60; Modelo B, AIC: 696,27, BIC: 727,10.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p<0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IMCP, índice de memoria a corto plazo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 15.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el índice de memoria a corto plazo: Modelo C

	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	-0,13	-0,37	0,10	0,260
AdMed-T: Alta	-0,06	-0,24	0,12	0,511
AdMed-T: Moderada	-0,06	-0,22	0,10	0,477
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	0,23	0,09	0,37	<b>0,002</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,04	-0,19	0,12	0,637
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,08	-0,08	0,25	0,328
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,30	0,20	0,40	<b>0,000</b>
IPS	0,00	0,00	0,01	0,492
Consumo de suplementos: Sí	0,03	-0,12	0,19	0,657
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,13	-0,06	0,31	0,178
Tabaco: Ex fumador	0,11	-0,04	0,26	0,168
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Hipertensión: Sí	0,07	-0,08	0,21	0,363
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: IMCP. Modelo C, AIC: 691,36, BIC: 745,53.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p<0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IPS, Índice de Posición Social; IMCP, índice de memoria a corto plazo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 16.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el índice de memoria a largo plazo

Variables en el Modelo A	Variables confusoras del IMLP	Variables confusoras de la AdMed-T
AdMed-T <sup>a</sup>	Género	IPS
IMLP <sup>b</sup>	IPS	Educación
Género	Educación	Consumo de suplementos
ApoE4	Vocabulario WAIS III	Tipo de fumador
Antecedente familiar demencia	HADS-Ansiedad	Hipertensión

<sup>a</sup> La variable AdMed-T está ajustada por energía (kcal/día); <sup>b</sup> La variable IMLP está ajustada por edad (años).

Abreviaturas: IMLP, índice de memoria a largo plazo; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla S.H2. 17.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el índice de memoria a largo plazo: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,36	0,14	0,58	0,001	0,35	0,14	0,56	0,001
AdMed-T: Alta	-0,13	-0,33	0,07	0,219	-0,11	-0,30	0,09	0,281
AdMed-T: Moderada	0,00	-0,18	0,18	0,978	-0,02	-0,20	0,15	0,784
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	0,17	0,02	0,32	<b>0,028</b>	0,19	0,05	0,34	<b>0,010</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,01	-0,18	0,16	0,910	0,01	-0,15	0,18	0,899
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,04	-0,14	0,23	0,641	0,03	-0,15	0,21	0,723
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	0,26	0,17	0,36	<b>0,000</b>
HADS-Ansiedad	-	-	-	-	0,03	0,01	0,06	<b>0,003</b>

Variable dependiente: IMLP. Modelo A, AIC: 780,10, BIC:807,05; Modelo B, AIC: 751,65, BIC: 786,34.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IMLP, índice de memoria a largo plazo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 18.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el índice de memoria a largo plazo: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,27	0,01	0,52	0,039
AdMed-T: Alta	-0,10	-0,29	0,10	0,339
AdMed-T: Moderada	-0,03	-0,20	0,15	0,781
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	0,21	0,06	0,37	<b>0,008</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,00	-0,16	0,17	0,982
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,03	-0,15	0,21	0,712
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,26	0,15	0,37	<b>0,000</b>
HADS-Ansiedad	0,03	0,01	0,06	<b>0,004</b>
Educación	-0,00	-0,02	0,02	0,964
Consumo de suplementos: Sí	-0,01	-0,17	0,16	0,935
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,11	-0,09	0,31	0,279
Tabaco: Ex fumador	0,07	-0,09	0,24	0,373
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Hipertensión: Sí	0,05	-0,11	0,20	0,534
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: IMLP. Modelo C, AIC: 759,33, BIC: 814,37.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IMLP, índice de memoria a largo plazo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 19.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el índice de función ejecutiva

Variables en el Modelo A	Variables confusoras del IFE	Variables confusoras de la AdMed-T
AdMed-T <sup>a</sup>	IPS	IPS
IFE <sup>b</sup>	Educación	Educación
Género	Vocabulario WAIS III	Consumo de suplementos
ApoE4	HADS-Ansiedad	Tipo de fumador
Antecedente familiar demencia	HADS-Depresión	Hipertensión

<sup>a</sup> La variable AdMed-T está ajustada por energía (kcal/día); <sup>b</sup> La variable IFE está ajustada por edad (años).

Abreviaturas: IFE, índice de función ejecutiva; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla S.H2. 20.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el índice de de función ejecutiva: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i>	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	-0,02	-0,17	0,13	0,779	-0,03	-0,17	0,12	0,701
AdMed-T: Alta	0,05	-0,09	0,19	0,478	0,03	-0,11	0,16	0,703
AdMed-T: Moderada	0,05	-0,07	0,18	0,405	0,00	-0,12	0,12	0,997
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	-0,07	-0,18	0,03	0,180	-0,04	-0,14	0,06	0,407
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,05	-0,07	0,17	0,414	0,04	-0,07	0,15	0,472
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,05	-0,08	0,18	0,445	0,07	-0,06	0,19	0,281
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	0,19	0,12	0,26	<b>0,000</b>
HADS-Depresión	-	-	-	-	-0,02	-0,04	0,00	<b>0,021</b>

Variable dependiente: IFE. Modelo A, AIC: 518,30, BIC:545,23; Modelo B, AIC: 486,49, BIC: 521,15.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IFE, índice de función ejecutiva; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 21.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el índice de de función ejecutiva: Modelo C

	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	-0,05	-0,23	0,12	0,548
AdMed-T: Alta	0,01	-0,12	0,15	0,875
AdMed-T: Moderada	-0,02	-0,14	0,10	0,731
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	-0,04	-0,14	0,07	0,495
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,05	-0,07	0,16	0,424
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,06	-0,07	0,18	0,359
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,19	0,11	0,27	<b>0,000</b>
HADS-Depresión	-0,02	-0,04	0,00	<b>0,018</b>
Educación	-0,00	-0,02	0,01	0,810
Consumo de suplementos: Sí	-0,01	-0,12	0,10	0,882
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-0,01	-0,15	0,12	0,856
Tabaco: Ex fumador	0,10	-0,01	0,21	0,078
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Hipertensión: Sí	0,01	-0,10	0,11	0,893
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: IFE. Modelo C, AIC: 492,20, BIC: 546,19.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IFE, índice de función ejecutiva; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 22.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el índice de velocidad de procesamiento

Variables en el Modelo A	Variables confusoras del IVP	Variables confusoras de la AdMed-T
AdMed-T <sup>a</sup> IVP <sup>b</sup> Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Vocabulario WAIS III HADS-Ansiedad	IPS Educación Consumo de suplementos Tipo de fumador Hipertensión

<sup>a</sup> La variable AdMed-T está ajustada por energía (kcal/día); <sup>b</sup> La variable IVP está ajustada por edad (años).

Abreviaturas: IVP, índice de velocidad de procesamiento; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IPS, Índice de Posición Social.

**Tabla S.H2. 23.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el índice de velocidad de procesamiento: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i>	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,45	0,28	0,63	0,000	0,44	0,27	0,61	0,000
AdMed-T: Alta	-0,05	-0,21	0,11	0,557	-0,07	-0,23	0,09	0,391
AdMed-T: Moderada	-0,03	-0,17	0,12	0,710	-0,07	-0,21	0,08	0,366
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	-0,01	-0,13	0,11	0,872	0,02	-0,10	0,14	0,732
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,06	-0,08	0,19	0,412	0,04	-0,09	0,18	0,534
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,03	-0,18	0,12	0,653	-0,01	-0,16	0,13	0,863
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	0,12	0,04	0,20	<b>0,003</b>
HADS-Ansiedad	-	-	-	-	-0,02	-0,04	0,00	<b>0,049</b>

Variable dependiente: IVP. Modelo A, AIC: 616,71, BIC:643,64; Modelo B, AIC: 607,09, BIC: 641,89.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos (*p*<0,05); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IVP, índice de velocidad de procesamiento; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 24.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el índice de velocidad de procesamiento: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,48	0,28	0,69	0,000
AdMed-T: Alta	-0,08	-0,23	0,08	0,346
AdMed-T: Moderada	-0,07	-0,21	0,07	0,342
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	0,04	-0,08	0,17	0,487
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,06	-0,07	0,19	0,382
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,02	-0,17	0,12	0,748
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,20	0,11	0,29	<b>0,000</b>
HADS-Ansiedad	-0,02	-0,04	0,00	<b>0,040</b>
Educación	-0,03	-0,05	-0,02	<b>0,000</b>
Consumo de suplementos: Sí	-0,10	-0,23	0,04	0,154
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-0,16	-0,32	0,00	0,051
Tabaco: Ex fumador	-0,02	-0,14	0,11	0,813
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Hipertensión: Sí	0,04	-0,08	0,17	0,497
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: IVP. Modelo C, AIC: 597,54, BIC: 651,68.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IVP, índice de velocidad de procesamiento; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 25.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el índice de memoria global

Variables en el Modelo A	Variables confusoras del IMG	Variables confusoras de la AdMed-PRED
AdMed-PRED IMG <sup>a</sup> Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Género IPS Educación Vocabulario WAIS III	Género Consumo de suplementos Tipo de fumador Obesidad Circunferencia cintura TA diastólica HDL HADS-Ansiedad HADS-Depresión

<sup>a</sup> La variable IMG está ajustada por edad (años).

Abreviaturas: IMG, índice de memoria global; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla S.H2. 26.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el índice de memoria global: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,19	-0,01	0,38	0,068	0,16	-0,03	0,35	0,096
AdMed-PRED: Alta	-0,09	-0,29	0,10	0,352	-0,13	-0,32	0,05	0,163
AdMed-PRED: Moderada	-0,06	-0,22	0,10	0,475	-0,08	-0,23	0,08	0,316
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	0,22	0,09	0,35	<b>0,001</b>	0,26	0,14	0,38	<b>0,000</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,05	-0,09	0,20	0,476	0,05	-0,08	0,19	0,434
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,01	-0,15	0,17	0,903	0,03	-0,12	0,18	0,683
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	0,28	0,20	0,36	<b>0,000</b>

Variable dependiente: IMG. Modelo A, AIC: 635,99, BIC: 662,76; Modelo B, AIC: 594,22, BIC: 625,69.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IMG, índice de memoria global; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 27.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el índice de memoria global: Modelo C

	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,09	-0,12	0,31	0,404
AdMed-PRED: Alta	-0,14	-0,34	0,05	0,151
AdMed-PRED: Moderada	-0,08	-0,23	0,08	0,323
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	0,30	0,16	0,44	<b>0,000</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,04	-0,10	0,18	0,561
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,04	-0,11	0,18	0,642
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,27	0,19	0,36	<b>0,000</b>
Consumo de suplementos: Sí	0,03	-0,11	0,16	0,697
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,06	-0,11	0,23	0,470
Tabaco: Ex fumador	0,06	-0,08	0,20	0,389
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	0,00	-0,01	0,01	0,756
TA diastólica	-0,00	-0,01	0,00	0,395
HDL	-0,00	-0,01	0,00	0,173
HADS-Ansiedad	0,01	-0,01	0,03	0,388
HADS-Depresión	-0,01	-0,04	0,02	0,393

Variable dependiente: IMG. Modelo C, AIC: 605,58, BIC: 666,82.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IMG, índice de memoria global; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 28.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el índice de memoria a corto plazo

Variables en el Modelo A	Variables confusoras del IMCP	Variables confusoras de la AdMed-PRED
AdMed-PRED IMCP <sup>a</sup> Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	IPS Educación Vocabulario WAIS III	Género Consumo de suplementos Tipo de fumador Obesidad Circunferencia cintura TA diastólica HDL HADS-Ansiedad HADS-Depresión

<sup>a</sup> La variable IMCP está ajustada por edad (años).

Abreviaturas: IMCP, índice de memoria a corto plazo; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla S.H2. 29.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el índice de memoria a corto plazo: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,04	-0,18	0,26	0,751	0,01	-0,20	0,22	0,929
AdMed-PRED: Alta	-0,06	-0,28	0,16	0,589	-0,10	-0,31	0,11	0,358
AdMed-PRED: Moderada	-0,05	-0,23	0,13	0,570	-0,07	-0,24	0,10	0,409
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	0,17	0,03	0,31	<b>0,021</b>	0,21	0,07	0,35	<b>0,002</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,02	-0,18	0,14	0,772	-0,03	-0,18	0,13	0,737
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,05	-0,12	0,23	0,541	0,07	-0,09	0,24	0,380
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	0,29	0,20	0,38	<b>0,000</b>

Variable dependiente: IMCP. Modelo A, AIC: 719,07, BIC: 746,91; Modelo B, AIC: 684,57, BIC: 714,26.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos (*p*<0,05); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IMCP, índice de memoria a corto plazo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 30.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el índice de memoria a corto plazo: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	-0,11	-0,35	0,13	0,376
AdMed-PRED: Alta	-0,09	-0,31	0,13	0,408
AdMed-PRED: Moderada	-0,06	-0,24	0,11	0,480
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	0,27	0,11	0,43	<b>0,001</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,04	-0,20	0,11	0,572
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,08	-0,09	0,25	0,352
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,29	0,20	0,38	<b>0,000</b>
Consumo de suplementos: Sí	0,05	-0,10	0,20	0,515
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,12	-0,07	0,30	0,220
Tabaco: Ex fumador	0,10	-0,06	0,25	0,221
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	0,00	-0,01	0,01	0,819
TA diastólica	-0,00	-0,01	0,01	0,659
HDL	-0,00	-0,01	0,00	0,080
HADS-Ansiedad	0,01	-0,01	0,04	0,388
HADS-Depresión	-0,00	-0,03	0,03	0,904

Variable dependiente: IMCP. Modelo C, AIC: 692,49, BIC: 754,02.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IMCP, índice de memoria a corto plazo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 31.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el índice de memoria a largo plazo

Variabes en el Modelo A	Variabes confusoras del IMLP	Variabes confusoras de la AdMed-PRED
AdMed-PRED	Género	Género
IMLP <sup>a</sup>	IPS	Consumo de suplementos
Género	Educación	Tipo de fumador
ApoE4	Vocabulario WAIS III	Obesidad
Antecedente familiar demencia	HADS-Ansiedad	Circunferencia cintura
		TA diastólica
		HDL
		HADS-Ansiedad
		HADS-Depresión

<sup>a</sup> La variable IMLP está ajustada por edad (años).

Abreviaturas: IMLP, índice de memoria a largo plazo; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad.

**Tabla S.H2. 32.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el índice de memoria a largo plazo: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,34	0,10	0,57	0,006	0,33	0,11	0,56	0,004
AdMed-PRED: Alta	-0,14	-0,38	0,10	0,244	-0,14	-0,37	0,09	0,235
AdMed-PRED: Moderada	0,01	-0,18	0,21	0,914	-0,00	-0,19	0,18	0,984
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	0,18	0,03	0,33	<b>0,022</b>	0,20	0,05	0,35	<b>0,009</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,01	-0,18	0,16	0,926	0,01	-0,15	0,18	0,897
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,05	-0,14	0,24	0,603	0,04	-0,14	0,22	0,677
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	0,26	0,17	0,36	<b>0,000</b>
HADS-Ansiedad	-	-	-	-	0,03	0,01	0,05	<b>0,011</b>

Variable dependiente: IMLP. Modelo A, AIC: 768,28, BIC: 795,12; Modelo B, AIC: 740,02, BIC: 775,57.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IMLP, índice de memoria a largo plazo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 33.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el índice de memoria a largo plazo: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,24	-0,02	0,51	0,069
AdMed-PRED: Alta	-0,14	-0,38	0,10	0,256
AdMed-PRED: Moderada	0,01	-0,18	0,20	0,948
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	0,25	0,07	0,42	<b>0,005</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,01	-0,18	0,16	0,915
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,05	-0,14	0,23	0,617
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,26	0,16	0,36	<b>0,000</b>
HADS-Ansiedad	0,03	0,00	0,06	<b>0,033</b>
Consumo de suplementos: Sí	0,00	-0,17	0,17	1,000
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,12	-0,08	0,32	0,256
Tabaco: Ex fumador	0,07	-0,09	0,24	0,391
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	-0,01	-0,23	0,22	0,943
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
TA diastólica	-0,00	-0,01	0,01	0,809
HDL	-0,00	-0,01	0,00	0,222
HADS-Depresión	-0,01	-0,04	0,03	0,752

Variable dependiente: IMLP. Modelo C, AIC: 751,74, BIC: 813,28.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; IMLP, índice de memoria a largo plazo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 34.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el índice de función ejecutiva

Variables en el Modelo A	Variables confusoras del IFE	Variables confusoras de la AdMed-PRED
AdMed-PRED IFE <sup>a</sup> Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	IPS Educación Vocabulario WAIS III HADS-Ansiedad HADS-Depresión	Género Consumo de suplementos Tipo de fumador Obesidad Circunferencia cintura TA diastólica HDL HADS-Ansiedad HADS-Depresión

<sup>a</sup> La variable IFE está ajustada por edad (años).

Abreviaturas: IFE, índice de función ejecutiva; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad.

**Tabla S.H2. 35.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el índice de función ejecutiva: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i>	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,01	-0,15	0,17	0,915	0,00	-0,15	0,16	0,985
AdMed-PRED: Alta	0,08	-0,09	0,24	0,359	0,02	-0,14	0,18	0,806
AdMed-PRED: Moderada	0,01	-0,13	0,14	0,911	-0,02	-0,14	0,11	0,813
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	-0,07	-0,18	0,04	0,196	-0,04	-0,15	0,06	0,392
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,05	-0,07	0,17	0,416	0,04	-0,07	0,16	0,459
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,03	-0,10	0,17	0,600	0,05	-0,07	0,17	0,425
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	0,18	0,11	0,25	<b>0,000</b>
HADS-Depresión	-	-	-	-	-0,02	-0,04	0,00	<b>0,023</b>

Variable dependiente: IFE. Modelo A, AIC: 507,74, BIC: 534,55; Modelo B, AIC: 478,38, BIC: 512,88.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IFE, índice de función ejecutiva; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 36.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el índice de función ejecutiva: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,02	-0,16	0,20	0,832
AdMed-PRED: Alta	-0,03	-0,19	0,13	0,708
AdMed-PRED: Moderada	-0,03	-0,16	0,10	0,607
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	-0,09	-0,21	0,03	0,157
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,05	-0,06	0,16	0,383
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,04	-0,09	0,16	0,550
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,17	0,10	0,24	<b>0,000</b>
HADS-Depresión	-0,01	-0,04	0,01	0,277
Consumo de suplementos: Sí	-0,02	-0,13	0,10	0,786
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-0,01	-0,15	0,13	0,882
Tabaco: Ex fumador	0,10	-0,02	0,21	0,099
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,00	-0,01	0,00	0,147
TA diastólica	-0,00	-0,01	0,00	0,560
HDL	0,00	0,00	0,00	0,794
HADS-Ansiedad	-0,01	-0,03	0,01	0,323

Variable dependiente: IFE. Modelo C, AIC: 483,08, BIC: 545,42.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; IFE, índice de función ejecutiva; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 37.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el índice de memoria global

Variables en el Modelo A	Variables confusoras del IMG	Variables confusoras de la AdMed-BC
AdMed-BC IMG <sup>a</sup> Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Género IPS Educación Vocabulario WAIS III	Género Educación Actividad física Consumo de suplementos Tipo de fumador Obesidad Circunferencia cintura Hipertensión TA sistólica TA diastólica HDL Triglicéridos HADS-Ansiedad HADS-Depresión

<sup>a</sup> La variable IMG está ajustada por edad (años).

Abreviaturas: IMG, índice de memoria global; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, escala Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla S.H2. 38.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el índice de memoria global: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,12	-0,06	0,30	0,202	0,10	-0,07	0,28	0,228
AdMed-BC: Alta	0,09	-0,08	0,26	0,305	0,01	-0,15	0,18	0,868
AdMed-BC: Moderada	-0,01	-0,17	0,15	0,865	-0,04	-0,19	0,11	0,567
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	0,20	0,07	0,33	<b>0,003</b>	0,25	0,13	0,37	<b>0,000</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,06	-0,09	0,20	0,447	0,06	-0,08	0,19	0,421
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,02	-0,14	0,17	0,843	0,03	-0,11	0,18	0,650
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	0,27	0,19	0,35	<b>0,000</b>

Variable dependiente: IMG. Modelo A, AIC: 631,78, BIC: 658,50; Modelo B, AIC: 593,22, BIC: 624,63.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IMG, índice de memoria global; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 39.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el índice de memoria global: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,04	-0,23	0,31	0,773
AdMed-BC: Alta	0,05	-0,12	0,22	0,542
AdMed-BC: Moderada	-0,03	-0,19	0,12	0,691
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	0,29	0,15	0,44	<b>0,000</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,06	-0,08	0,19	0,417
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,05	-0,10	0,20	0,514
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,24	0,14	0,33	<b>0,000</b>
Educación	0,01	-0,01	0,03	0,276
AF: Alta	-0,09	-0,30	0,11	0,359
AF: Moderada	-0,05	-0,23	0,14	0,622
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Consumo de suplementos: Sí	0,02	-0,12	0,15	0,789
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,09	-0,08	0,26	0,288
Tabaco: Ex fumador	0,05	-0,08	0,19	0,438
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	0,00	0,00	0,01	0,540
Hipertensión: Sí	0,05	-0,08	0,18	0,493
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
HDL	-0,00	-0,01	0,00	0,054
Triglicéridos	-0,001	0,00	0,00	<b>0,017</b>
HADS-Ansiedad	0,01	-0,01	0,04	0,323
HADS-Depresión	-0,01	-0,04	0,02	0,613

Variable dependiente: IMG. Modelo C, AIC: 604,79, BIC: 681,29.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AF, actividad física; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IMG, índice de memoria global; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 40.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el índice de memoria a corto plazo

Variables en el Modelo A	Variables confusoras del IMCP	Variables confusoras de la AdMed-BC
AdMed-BC IMCP <sup>a</sup> Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	IPS Educación Vocabulario WAIS III	Género Educación Actividad física Consumo de suplementos Tipo de fumador Obesidad Circunferencia cintura Hipertensión TA sistólica TA diastólica HDL Triglicéridos HADS-Ansiedad HADS-Depresión

<sup>a</sup> La variable IMCP está ajustada por edad (años).

Abreviaturas: IMCP, índice de memoria a corto plazo; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla S.H2. 41.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el índice de memoria a corto plazo: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i>	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	-0,01	-0,22	0,19	0,890	-0,03	-0,22	0,16	0,744
AdMed-BC: Alta	0,09	-0,10	0,28	0,360	0,02	-0,16	0,20	0,848
AdMed-BC: Moderada	-0,04	-0,21	0,14	0,678	-0,06	-0,23	0,11	0,479
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	0,15	0,01	0,30	<b>0,036</b>	0,20	0,07	0,34	<b>0,004</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,02	-0,19	0,14	0,762	-0,03	-0,18	0,12	0,716
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,06	-0,11	0,24	0,489	0,08	-0,09	0,24	0,353
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	0,28	0,19	0,37	<b>0,000</b>

Variable dependiente: IMCP. Modelo A, AIC: 715,72, BIC: 742,52; Modelo B, AIC: 681,85, BIC: 712,49.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IMCP, índice de memoria a corto plazo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 42.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el índice de memoria a corto plazo: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	-0,16	-0,46	0,14	0,302
AdMed-BC: Alta	0,07	-0,12	0,26	0,453
AdMed-BC: Moderada	-0,06	-0,23	0,11	0,512
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	0,26	0,10	0,42	<b>0,001</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,04	-0,19	0,12	0,638
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,09	-0,07	0,26	0,264
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,28	0,18	0,38	<b>0,000</b>
Educación	-0,00	-0,02	0,02	0,804
AF: Alta	-0,09	-0,32	0,14	0,438
AF: Moderada	-0,06	-0,27	0,15	0,577
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Consumo de suplementos: Sí	0,04	-0,11	0,19	0,629
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,15	-0,04	0,34	0,119
Tabaco: Ex fumador	0,09	-0,06	0,24	0,239
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	0,09	-0,13	0,31	0,410
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Hipertensión: Sí	0,08	-0,06	0,23	0,250
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
HDL	-0,004	-0,01	0,00	<b>0,033</b>
Triglicéridos	-0,001	0,00	0,00	<b>0,046</b>
HADS-Ansiedad	0,01	-0,01	0,04	0,300
HADS-Depresión	-0,00	-0,03	0,03	0,972

Variable dependiente: IMCP. Modelo C, AIC: 691,42, BIC: 768,25.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AF, actividad física; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IMCP, índice de memoria a corto plazo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 43.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el índice de memoria a largo plazo

Variables en el Modelo A	Variables confusoras del IMLP	Variables confusoras de la AdMed-BC
AdMed-BC IMLP <sup>a</sup> Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Género IPS Educación Vocabulario WAIS III HADS-Ansiedad	Género Educación Actividad física Consumo de suplementos Tipo de fumador Obesidad Circunferencia cintura Hipertensión TA sistólica TA diastólica HDL Triglicéridos HADS-Ansiedad HADS-Depresión

<sup>a</sup> La variable IMLP está ajustada por edad (años).

Abreviaturas: IMLP, índice de memoria a largo plazo; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad.

**Tabla S.H2. 44.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el índice de memoria a largo plazo: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i>	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,35	0,13	0,57	0,002	0,34	0,14	0,55	0,001
AdMed-BC: Alta	0,02	-0,18	0,23	0,835	0,01	-0,19	0,21	0,936
AdMed-BC: Moderada	-0,07	-0,26	0,12	0,485	-0,07	-0,25	0,11	0,462
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	0,16	0,01	0,32	<b>0,038</b>	0,19	0,04	0,34	<b>0,014</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,00	-0,18	0,17	0,966	0,01	-0,15	0,18	0,863
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,04	-0,15	0,23	0,668	0,03	-0,15	0,21	0,777
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	.	.	.	0,26	0,16	0,36	<b>0,000</b>
HADS-Ansiedad	-	.	.	.	0,03	0,01	0,06	<b>0,005</b>

Variable dependiente: IMLP. Modelo A, AIC: 766,73, BIC: 793,53; Modelo B, AIC: 738,17, BIC: 773,66.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IMLP, índice de memoria a largo plazo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 45.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el índice de memoria a largo plazo: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,42	0,09	0,74	0,012
AdMed-BC: Alta	0,05	-0,16	0,25	0,646
AdMed-BC: Moderada	-0,07	-0,25	0,12	0,465
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	0,21	0,04	0,39	<b>0,018</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,01	-0,15	0,18	0,878
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,04	-0,14	0,22	0,631
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,25	0,14	0,36	<b>0,000</b>
HADS-Ansiedad	0,03	0,00	0,06	<b>0,023</b>
Educación	-0,00	-0,03	0,02	0,693
AF: Alta	-0,31	-0,56	-0,07	<b>0,013</b>
AF: Moderada	-0,15	-0,37	0,08	0,202
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Consumo de suplementos: Sí	-0,02	-0,18	0,14	0,818
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,11	-0,10	0,31	0,309
Tabaco: Ex fumador	0,03	-0,13	0,19	0,696
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,00	-0,01	0,00	0,473
Hipertensión: Sí	0,08	-0,08	0,24	0,316
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
HDL	-0,00	-0,01	0,00	0,076
Triglicéridos	-0,001	0,00	0,00	<b>0,030</b>
HADS-Depresión	-0,01	-0,04	0,03	0,772

Variable dependiente: IMLP. Modelo C, AIC: 744,18, BIC: 821,02.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; AF, actividad física; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; IMLP, índice de memoria a largo plazo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 46.** Variables seleccionadas para el análisis de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el índice de velocidad de procesamiento

Variablen en el Modelo A	Variablen confusoras del IVP	Variablen confusoras de la AdMed-BC
AdMed-BC IVP <sup>a</sup> Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Vocabulario WAIS III HADS-Ansiedad	Género Educación Actividad física Consumo de suplementos Tipo de fumador Obesidad Circunferencia cintura Hipertensión TA sistólica TA diastólica HDL Triglicéridos HADS-Ansiedad HADS-Depresión

<sup>a</sup> La variable IMG está ajustada por edad (años).

Abreviaturas: IVP, índice de velocidad de procesamiento; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad.

**Tabla S.H2. 47.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el índice de velocidad de procesamiento: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i>	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,37	0,20	0,55	0,000	0,37	0,20	0,54	0,000
AdMed-BC: Alta	0,08	-0,09	0,24	0,360	0,05	-0,12	0,21	0,581
AdMed-BC: Moderada	0,06	-0,09	0,21	0,409	0,06	-0,09	0,20	0,465
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	-0,00	-0,13	0,12	0,947	0,02	-0,11	0,14	0,807
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,05	-0,08	0,19	0,436	0,05	-0,08	0,19	0,443
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,03	-0,18	0,12	0,701	-0,03	-0,17	0,12	0,726
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	0,12	0,04	0,20	<b>0,004</b>

Variable dependiente: IVP. Modelo A, AIC: 599,01, BIC: 626,78; Modelo B, AIC: 593,84, BIC: 624,45.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IVP, índice de velocidad de procesamiento; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 48.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el índice de velocidad de procesamiento: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,38	0,12	0,64	0,004
AdMed-BC: Alta	-0,06	-0,22	0,11	0,501
AdMed-BC: Moderada	-0,04	-0,19	0,10	0,566
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	0,01	-0,13	0,14	0,930
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,08	-0,05	0,21	0,246
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,02	-0,16	0,13	0,797
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,19	0,10	0,28	<b>0,000</b>
Educación	-0,04	-0,05	-0,02	<b>0,000</b>
AF: Alta	0,11	-0,09	0,31	0,273
AF: Moderada	0,06	-0,12	0,24	0,506
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Consumo de suplementos: Sí	-0,09	-0,22	0,04	0,179
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-0,13	-0,29	0,04	0,125
Tabaco: Ex fumador	-0,00	-0,13	0,13	0,953
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	0,07	-0,12	0,25	0,475
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Hipertensión: Sí	0,07	-0,06	0,19	0,282
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
HDL	0,00	0,00	0,00	0,675
Triglicéridos	-0,001	-0,00	0,00	<b>0,021</b>
HADS-Ansiedad	-0,01	-0,04	0,01	0,297
HADS-Depresión	0,00	-0,03	0,02	0,762

Variable dependiente: IVP. Modelo C, AIC: 587,40, BIC: 664,18.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AF, actividad física; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IVP, índice de velocidad de procesamiento; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 49.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el Test de Alteración de la Memoria: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	45,53	44,36	46,70	0,000
AdMed-T: Alta	0,75	-0,15	1,65	0,104
AdMed-T: Moderada	0,08	-0,74	0,89	0,852
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,13	-0,18	-0,07	<b>0,000</b>
Género: Mujer	0,74	0,02	1,45	<b>0,043</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,68	-0,08	1,44	0,080
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,53	-1,36	0,30	0,208
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,85	0,31	1,38	<b>0,002</b>
Educación	0,04	-0,06	0,15	0,425
Consumo de suplementos: Sí	-0,16	-0,91	0,60	0,684
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-0,56	-1,49	0,37	0,238
Tabaco: Ex fumador	0,06	-0,70	0,81	0,885
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Hipertensión: Sí	-0,09	-0,83	0,64	0,802
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: TAM. Modelo C, AIC: 1821,81, BIC: 1879,77.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TAM, Test de Alteración de la Memoria; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 50.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke-aprendizaje inmediato: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	42,82	41,43	44,21	0,000
AdMed-T: Alta	0,14	-0,94	1,22	0,797
AdMed-T: Moderada	0,27	-0,71	1,24	0,590
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,16	-0,22	-0,10	<b>0,000</b>
Género: Mujer	0,65	-0,20	1,50	0,132
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,03	-0,93	0,88	0,949
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,08	-1,07	0,91	0,874
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	1,34	0,71	1,97	<b>0,000</b>
Educación	0,03	-0,10	0,16	0,669
Consumo de suplementos: Sí	0,42	-0,48	1,32	0,360
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,81	-0,30	1,92	0,151
Tabaco: Ex fumador	0,73	-0,17	1,62	0,113
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Hipertensión: Sí	0,38	-0,49	1,26	0,389
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: FCSRT-aprendizaje inmediato. Modelo C, AIC: 1970,12, BIC: 2024,33.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; FCSRT, test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 51.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense-aprendizaje inmediato: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	47,87	44,90	50,85	0,000
AdMed-T: Alta	-0,45	-2,76	1,86	0,702
AdMed-T: Moderada	-1,14	-3,22	0,95	0,285
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,46	-0,60	-0,33	<b>0,000</b>
Género: Mujer	5,01	3,20	6,83	<b>0,000</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,31	-1,62	2,24	0,754
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,66	-1,46	2,77	0,543
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	3,10	1,76	4,44	<b>0,000</b>
Educación	0,30	0,02	0,57	<b>0,034</b>
Consumo de suplementos: Sí	-0,03	-1,95	1,89	0,976
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	1,27	-1,11	3,64	0,296
Tabaco: Ex fumador	0,22	-1,70	2,13	0,824
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Hipertensión: Sí	1,30	-0,57	3,17	0,173
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: TAVEC-aprendizaje inmediato. Modelo C, AIC: 2509,75, BIC: 2563,83.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 52.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense-recuerdo demorado: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	10,10	9,21	10,99	0,000
AdMed-T: Alta	0,14	-0,55	0,84	0,686
AdMed-T: Moderada	0,04	-0,59	0,66	0,909
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,15	-0,19	-0,11	<b>0,000</b>
Género: Mujer	1,70	1,15	2,24	<b>0,000</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,12	-0,46	0,70	0,691
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,29	-0,35	0,92	0,375
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,98	0,57	1,38	<b>0,000</b>
Educación	0,07	-0,02	0,15	0,110
Consumo de suplementos: Sí	0,06	-0,51	0,64	0,832
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,10	-0,61	0,81	0,779
Tabaco: Ex fumador	0,01	-0,57	0,58	0,986
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Hipertensión: Sí	0,56	0,00	1,12	0,051
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: TAVEC-recuerdo demorado. Modelo C, AIC: 1654,13, BIC: 1708,34.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 53.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y la Figura Compleja de Rey-30min: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	20,29	18,40	22,19	0,000
AdMed-T: Alta	-0,56	-2,03	0,92	0,459
AdMed-T: Moderada	-0,51	-1,84	0,82	0,456
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,28	-0,37	-0,20	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-1,79	-2,95	-0,63	<b>0,002</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,35	-1,59	0,88	0,576
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,03	-1,32	1,38	0,963
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	0,24	0,06	0,41	<b>0,008</b>
Vocabulario-WAIS III	1,68	0,83	2,54	<b>0,000</b>
Consumo de suplementos: Sí	-1,56	-2,78	-0,33	<b>0,013</b>
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-1,44	-2,96	0,08	0,062
Tabaco: Ex fumador	-0,52	-1,74	0,70	0,407
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Hipertensión: Sí	-0,43	-1,63	0,76	0,477
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: FCR-30min. Modelo C, AIC: 2184,39, BIC: 2238,56.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; FCR, Figura Compleja de Rey; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 54.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense-recuerdo a corto plazo: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	9,83	8,92	10,73	0,000
AdMed-T: Alta	0,16	-0,55	0,86	0,665
AdMed-T: Moderada	-0,23	-0,87	0,40	0,469
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,16	-0,20	-0,12	<b>0,000</b>
Género: Mujer	1,71	1,16	2,26	<b>0,000</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,03	-0,61	0,56	0,929
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,53	-0,11	1,17	0,104
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	1,02	0,61	1,43	<b>0,000</b>
IPS	-0,01	-0,03	0,01	0,395
Consumo de suplementos: Sí	0,01	-0,58	0,59	0,980
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,21	-0,51	0,93	0,567
Tabaco: Ex fumador	0,05	-0,53	0,63	0,865
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Hipertensión: Sí	0,74	0,17	1,31	<b>0,011</b>
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: TAVEC-recuerdo a corto plazo. Modelo C, AIC: 1663,19, BIC: 1717,40.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IPS, Índice de Posición Social; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 55.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y la Figura Compleja de Rey-3min: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	20,59	18,72	22,45	0,000
AdMed-T: Alta	-0,50	-1,96	0,95	0,498
AdMed-T: Moderada	-0,80	-2,10	0,51	0,231
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,23	-0,31	-0,14	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-2,20	-3,34	-1,05	<b>0,000</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,94	-2,16	0,27	0,129
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,43	-0,90	1,75	0,529
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	0,32	0,15	0,49	<b>0,000</b>
Vocabulario-WAIS III	1,52	0,67	2,37	<b>0,000</b>
Consumo de suplementos: Sí	-1,09	-2,30	0,12	0,078
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-1,14	-2,63	0,36	0,135
Tabaco: Ex fumador	-0,19	-1,40	1,01	0,753
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Hipertensión: Sí	-0,63	-1,81	0,54	0,290
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: FCR-3min. Modelo C, AIC: 2173,37, BIC: 2227,54.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; FCR, Figura Compleja de Rey; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 56.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke-recuerdo demorado: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	15,20	14,85	15,55	0,000
AdMed-T: Alta	0,01	-0,26	0,28	0,952
AdMed-T: Moderada	0,08	-0,17	0,32	0,546
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,03	-0,04	-0,01	<b>0,001</b>
Género: Mujer	0,08	-0,14	0,29	0,482
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,04	-0,27	0,19	0,744
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,04	-0,28	0,21	0,771
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,23	0,08	0,39	<b>0,004</b>
HADS-Ansiedad	0,04	0,01	0,07	<b>0,014</b>
IPS	-0,00	-0,01	0,00	0,249
Consumo de suplementos: Sí	0,12	-0,11	0,34	0,297
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,22	-0,06	0,49	0,128
Tabaco: Ex fumador	0,12	-0,10	0,34	0,291
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Hipertensión: Sí	0,11	-0,11	0,33	0,331
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: FCSRT-recuerdo demorado. Modelo C, AIC: 987,95, BIC: 1046,04.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IPS, Índice de Posición Social; FCSRT, test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 57.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y Letras y números de la WAIS III: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	9,69	8,95	10,43	0,000
AdMed-T: Alta	0,41	-0,16	0,99	0,161
AdMed-T: Moderada	0,31	-0,22	0,82	0,250
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,10	-0,13	-0,06	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-0,08	-0,53	0,37	0,736
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,18	-0,66	0,30	0,461
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,29	-0,24	0,81	0,288
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IPS	-0,04	-0,05	-0,02	<b>0,000</b>
Vocabulario-WAIS III	0,73	0,40	1,07	<b>0,000</b>
Consumo de suplementos: Sí	-0,03	-0,51	0,45	0,908
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,09	-0,51	0,68	0,777
Tabaco: Ex fumador	0,14	-0,34	0,62	0,573
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Hipertensión: Sí	0,38	-0,08	0,85	0,106
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: Letras y números WAIS III. Modelo C, AIC: 1518,31, BIC: 1572,35.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 58.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y la Fluencia verbal fonética: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	16,47	14,84	18,11	0,000
AdMed-T: Alta	0,24	-1,03	1,51	0,711
AdMed-T: Moderada	0,46	-0,68	1,61	0,428
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,16	-0,23	-0,08	<b>0,000</b>
Género: Mujer	1,04	0,04	2,03	<b>0,042</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,27	-0,79	1,34	0,617
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,13	-1,03	1,30	0,823
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	0,26	0,11	0,41	<b>0,001</b>
Vocabulario-WAIS III	1,82	1,08	2,56	<b>0,000</b>
Consumo de suplementos: Sí	-1,41	-2,47	-0,35	<b>0,009</b>
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,81	-0,50	2,12	0,224
Tabaco: Ex fumador	0,73	-0,32	1,79	0,174
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Hipertensión: Sí	0,75	-0,28	1,78	0,151
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: Fluencia verbal fonética. Modelo C, AIC: 2085,93, BIC: 2140,14.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 59.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el Mapa del zoo de BADS: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	9,75	8,31	11,19	0,000
AdMed-T: Alta	0,49	-0,63	1,61	0,387
AdMed-T: Moderada	-0,05	-1,06	0,96	0,924
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,08	-0,14	-0,01	<b>0,021</b>
Género: Mujer	-0,72	-1,59	0,16	0,110
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,67	-0,27	1,60	0,162
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	1,13	0,11	2,15	<b>0,030</b>
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IPS	-0,04	-0,07	-0,01	<b>0,008</b>
Vocabulario-WAIS III	0,69	0,03	1,34	<b>0,040</b>
Consumo de suplementos: Sí	-0,21	-1,14	0,72	0,652
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-0,75	-1,90	0,40	0,201
Tabaco: Ex fumador	0,14	-0,79	1,07	0,767
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Hipertensión: Sí	-0,10	-1,01	0,80	0,823
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: Mapa del zoo de BADS. Modelo C, AIC: 1993,81, BIC: 2048,02.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; BADS, batería de evaluación conductual del síndrome disejecutivo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 60.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el Stroop-índice de interferencia: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	-3,48	-6,19	-0,76	0,012
AdMed-T: Alta	0,12	-2,00	2,24	0,912
AdMed-T: Moderada	-0,12	-2,03	1,79	0,902
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,26	-0,37	-0,14	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-0,40	-2,04	1,25	0,637
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-1,08	-2,85	0,68	0,229
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	1,47	-0,47	3,40	0,137
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	0,49	0,27	0,71	<b>0,000</b>
HADS-Depresión	-0,35	-0,65	-0,06	<b>0,020</b>
Consumo de suplementos: Sí	2,03	0,29	3,77	<b>0,023</b>
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,49	-1,67	2,65	0,656
Tabaco: Ex fumador	1,53	-0,21	3,27	0,084
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Hipertensión: Sí	0,34	-1,36	2,04	0,693
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: Stroop-índice de interferencia. Modelo C, AIC: 2436,82, BIC: 2490,99.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 61.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y Clave de números de la WAIS III: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	70,88	65,91	75,85	0,000
AdMed-T: Alta	-1,50	-5,37	2,38	0,449
AdMed-T: Moderada	-1,83	-5,30	1,65	0,303
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-1,18	-1,41	-0,96	<b>0,000</b>
Género: Mujer	1,66	-1,38	4,69	0,285
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	1,39	-1,84	4,62	0,398
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-1,33	-4,88	2,22	0,462
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	1,42	0,97	1,88	<b>0,000</b>
Vocabulario-WAIS III	4,75	2,50	7,00	<b>0,000</b>
Consumo de suplementos: Sí	-0,21	-3,43	3,01	0,898
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-5,41	-9,40	-1,43	<b>0,008</b>
Tabaco: Ex fumador	0,34	-2,86	3,54	0,837
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Hipertensión: Sí	-0,99	-4,11	2,14	0,535
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: Clave de números WAIS III. Modelo C, AIC: 2865,70, BIC: 2920,74.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 62.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el Stroop-total colores: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	67,55	63,65	71,44	0,000
AdMed-T: Alta	-0,34	-3,37	2,70	0,828
AdMed-T: Moderada	-1,39	-4,12	1,34	0,320
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,78	-0,96	-0,61	<b>0,000</b>
Género: Mujer	3,89	1,52	6,25	<b>0,001</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,07	-2,46	2,60	0,955
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	1,05	-1,72	3,81	0,460
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	2,92	1,15	4,70	<b>0,001</b>
HADS-Depresión	-0,47	-0,89	-0,04	<b>0,033</b>
IPS	-0,08	-0,16	0,01	0,074
Consumo de suplementos: Sí	-1,10	-3,61	1,41	0,391
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-0,71	-3,81	2,40	0,655
Tabaco: Ex fumador	0,88	-1,62	3,38	0,490
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Hipertensión: Sí	2,49	0,06	4,93	<b>0,045</b>
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: Stroop-total colores. Modelo C, AIC: 2692,25, BIC: 2750,16.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IPS, Índice de Posición Social; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 63.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el test de rastreo *Trail Making-A*: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	29,70	25,20	34,21	0,000
AdMed-T: Alta	-0,40	-3,90	3,10	0,821
AdMed-T: Moderada	1,46	-1,69	4,61	0,364
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	0,71	0,51	0,90	<b>0,000</b>
Género: Mujer	2,67	-0,06	5,41	0,055
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-2,08	-5,00	0,85	0,165
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	2,89	-0,30	6,09	0,076
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IPS	0,13	0,05	0,22	<b>0,002</b>
Consumo de suplementos: Sí	3,85	0,95	6,75	<b>0,009</b>
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,95	-2,63	4,54	0,602
Tabaco: Ex fumador	-1,85	-4,73	1,03	0,208
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Hipertensión: Sí	1,35	-1,48	4,17	0,351
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: TMT-A. Modelo C, AIC: 2802,89, BIC: 2852,10.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; TMT, test de rastreo *Trail Making*; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 64.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el Test de Alteración de la Memoria: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	45,52	44,31	46,73	0,000
AdMed-PRED: Alta	-0,07	-1,17	1,04	0,902
AdMed-PRED: Moderada	-0,07	-0,95	0,80	0,869
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,13	-0,18	-0,08	<b>0,000</b>
Género: Mujer	1,00	0,19	1,81	<b>0,015</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,49	-0,28	1,25	0,215
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,48	-1,32	0,37	0,267
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,98	0,52	1,45	<b>0,000</b>
Consumo de suplementos: Sí	0,02	-0,74	0,78	0,953
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-0,38	-1,33	0,56	0,426
Tabaco: Ex fumador	0,02	-0,75	0,78	0,969
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	0,03	0,00	0,07	0,073
TA diastólica	-0,06	-0,10	-0,01	<b>0,013</b>
HDL	-0,01	-0,03	0,01	0,417
HADS-Ansiedad	0,03	-0,10	0,17	0,622
HADS-Depresión	-0,10	-0,26	0,06	0,226

Variable dependiente: TAM. Modelo C, AIC: 1805,44, BIC: 1871,73.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TAM, Test de Alteración de la Memoria; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 65.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke-aprendizaje inmediato: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	43,14	41,70	44,58	0,000
AdMed-PRED: Alta	0,19	-1,13	1,51	0,778
AdMed-PRED: Moderada	-0,39	-1,44	0,65	0,460
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,16	-0,22	-0,10	<b>0,000</b>
Género: Mujer	0,96	0,02	1,89	<b>0,045</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,13	-1,04	0,78	0,777
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,10	-1,10	0,91	0,851
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	1,52	0,97	2,07	<b>0,000</b>
Consumo de suplementos: Sí	0,36	-0,54	1,27	0,433
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,80	-0,31	1,92	0,159
Tabaco: Ex fumador	0,66	-0,25	1,58	0,157
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	0,40	-0,84	1,63	0,529
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
TA diastólica	0,02	-0,04	0,07	0,489
HDL	-0,02	-0,04	0,01	0,186
HADS-Ansiedad	-0,09	-0,25	0,07	0,257
HADS-Depresión	0,11	-0,08	0,30	0,263

Variable dependiente: FCSRT-aprendizaje inmediato. Modelo C, AIC: 1945,16, BIC: 2010,75.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; FCSRT, test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 66.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense-aprendizaje inmediato: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	48,89	45,80	51,98	0,000
AdMed-PRED: Alta	-2,42	-5,24	0,42	0,104
AdMed-PRED: Moderada	-1,40	-3,63	0,84	0,220
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,43	-0,57	-0,30	<b>0,000</b>
Género: Mujer	5,22	3,15	7,30	<b>0,000</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,26	-1,70	2,22	0,792
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,71	-1,45	2,87	0,519
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	0,33	0,05	0,61	<b>0,019</b>
Vocabulario-WAIS III	2,99	1,63	4,35	<b>0,000</b>
Consumo de suplementos: Sí	0,03	-1,92	1,98	0,977
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	1,29	-1,12	3,70	0,293
Tabaco: Ex fumador	0,36	-1,61	2,33	0,721
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	0,06	-0,03	0,15	0,215
TA diastólica	0,01	-0,11	0,13	0,883
HDL	0,01	-0,05	0,06	0,790
HADS-Ansiedad	0,01	-0,33	0,36	0,938
HADS-Depresión	-0,07	-0,48	0,35	0,751

Variable dependiente: TAVEC-aprendizaje inmediato. Modelo C, AIC: 2484,74, BIC: 2553,04.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 67.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense-recuerdo demorado: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	10,49	9,57	11,42	0,000
AdMed-PRED: Alta	-0,01	-0,86	0,85	0,988
AdMed-PRED: Moderada	0,16	-0,52	0,83	0,646
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,14	-0,18	-0,10	<b>0,000</b>
Género: Mujer	1,43	0,83	2,03	<b>0,000</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,14	-0,45	0,72	0,653
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,27	-0,38	0,91	0,419
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	1,11	0,75	1,46	<b>0,000</b>
Consumo de suplementos: Sí	0,05	-0,53	0,64	0,861
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,08	-0,64	0,80	0,834
Tabaco: Ex fumador	-0,08	-0,67	0,51	0,782
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	0,18	-0,62	0,98	0,656
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
TA diastólica	-0,01	-0,05	0,03	0,579
HDL	-0,00	-0,02	0,02	0,951
HADS-Ansiedad	0,06	-0,04	0,17	0,232
HADS-Depresión	-0,06	-0,18	0,07	0,368

Variable dependiente: TAVEC-recuerdo demorado. Modelo C, AIC: 1637,44, BIC: 1703,02.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 68.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense-recuerdo a corto plazo: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	10,00	9,06	10,94	0,000
AdMed-PRED: Alta	0,12	-0,74	0,99	0,779
AdMed-PRED: Moderada	0,25	-0,43	0,93	0,473
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,15	-0,19	-0,11	<b>0,000</b>
Género: Mujer	1,45	0,84	2,07	<b>0,000</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,06	-0,66	0,53	0,833
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,52	-0,14	1,17	0,122
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	1,10	0,74	1,46	<b>0,000</b>
Consumo de suplementos: Sí	0,00	-0,59	0,60	0,990
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,22	-0,51	0,96	0,548
Tabaco: Ex fumador	-0,03	-0,62	0,57	0,936
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	0,77	-0,04	1,58	0,061
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
TA diastólica	-0,01	-0,05	0,02	0,536
HDL	-0,00	-0,02	0,02	0,937
HADS-Ansiedad	0,07	-0,03	0,18	0,182
HADS-Depresión	-0,03	-0,15	0,10	0,662

Variable dependiente: TAVEC-recuerdo a corto plazo. Modelo C, AIC: 1648,59, BIC: 1714,18.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 69.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y la Figura Compleja de Rey-3min: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	19,51	17,60	21,41	0,000
AdMed-PRED: Alta	-0,20	-1,95	1,54	0,820
AdMed-PRED: Moderada	0,66	-0,72	2,03	0,349
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,25	-0,33	-0,16	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-1,98	-3,27	-0,70	<b>0,002</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-1,08	-2,29	0,13	0,080
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,45	-0,88	1,78	0,507
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	0,30	0,13	0,47	<b>0,001</b>
Vocabulario-WAIS III	1,52	0,68	2,35	<b>0,000</b>
Consumo de suplementos: Sí	-1,04	-2,24	0,17	0,092
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-0,98	-2,46	0,50	0,196
Tabaco: Ex fumador	-0,45	-1,67	0,77	0,473
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	0,03	-0,02	0,09	0,260
TA diastólica	-0,08	-0,15	-0,01	<b>0,030</b>
HDL	0,01	-0,03	0,04	0,729
HADS-Ansiedad	-0,13	-0,34	0,09	0,242
HADS-Depresión	0,18	-0,08	0,43	0,173

Variable dependiente: FCR-3min. Modelo C, AIC: 2138,19, BIC: 2207,44.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; FCR, Figura Compleja de Rey; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 70.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke-recuerdo demorado: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	15,36	15,00	15,72	0,000
AdMed-PRED: Alta	-0,04	-0,37	0,29	0,820
AdMed-PRED: Moderada	-0,12	-0,38	0,14	0,381
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,03	-0,04	-0,01	<b>0,001</b>
Género: Mujer	0,10	-0,15	0,34	0,434
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,05	-0,27	0,18	0,696
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,06	-0,31	0,20	0,666
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,29	0,16	0,43	<b>0,000</b>
HADS-Ansiedad	0,03	-0,01	0,07	0,210
Consumo de suplementos: Sí	0,11	-0,12	0,34	0,333
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,20	-0,09	0,48	0,172
Tabaco: Ex fumador	0,13	-0,10	0,36	0,285
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,01	-0,02	0,00	0,246
TA diastólica	0,01	-0,01	0,02	0,215
HDL	-0,00	-0,01	0,00	0,206
HADS-Depresión	0,03	-0,02	0,08	0,239

Variable dependiente: FCSRT-recuerdo demorado. Modelo C, AIC: 980,20, BIC: 1045,78.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos (*p*<0,05); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; FCSRT, test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 71.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y Letras y números de la WAIS III: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	10,44	9,67	11,20	0,000
AdMed-PRED: Alta	-0,12	-0,83	0,59	0,740
AdMed-PRED: Moderada	-0,20	-0,75	0,36	0,491
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,08	-0,12	-0,05	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-0,35	-0,87	0,17	0,187
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,14	-0,63	0,35	0,569
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,20	-0,34	0,73	0,476
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IPS	-0,04	-0,05	-0,02	<b>0,000</b>
Vocabulario-WAIS III	0,64	0,30	0,98	<b>0,000</b>
Consumo de suplementos: Sí	-0,02	-0,51	0,47	0,942
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,09	-0,51	0,69	0,769
Tabaco: Ex fumador	0,22	-0,28	0,71	0,389
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,02	-0,04	0,01	0,201
TA diastólica	0,01	-0,02	0,04	0,519
HDL	0,01	-0,01	0,02	0,424
HADS-Ansiedad	-0,03	-0,12	0,05	0,439
HADS-Depresión	0,04	-0,07	0,14	0,460

Variable dependiente: Letras y números WAIS III. Modelo C, AIC: 1507,12, BIC: 1577,36.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 72.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y la Fluencia verbal fonética: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	16,80	15,14	18,46	0,000
AdMed-PRED: Alta	-0,41	-1,93	1,12	0,602
AdMed-PRED: Moderada	0,79	-0,42	1,99	0,199
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,12	-0,19	-0,05	<b>0,001</b>
Género: Mujer	0,68	-0,44	1,80	0,234
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,29	-0,76	1,35	0,585
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,28	-0,88	1,44	0,634
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	0,27	0,12	0,42	<b>0,000</b>
Vocabulario-WAIS III	1,71	0,98	2,44	<b>0,000</b>
Consumo de suplementos: Sí	-1,53	-2,58	-0,48	<b>0,004</b>
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,74	-0,56	2,03	0,266
Tabaco: Ex fumador	0,83	-0,23	1,89	0,123
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,06	-0,10	-0,01	<b>0,028</b>
TA diastólica	0,02	-0,04	0,08	0,517
HDL	-0,02	-0,04	0,01	0,310
HADS-Ansiedad	0,03	-0,16	0,21	0,768
HADS-Depresión	-0,17	-0,39	0,06	0,144

Variable dependiente: Fluencia verbal fonética. Modelo C, AIC: 2049,53, BIC: 2118,97.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 73.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el Mapa del zoo de BADS: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	9,60	8,11	11,09	0,000
AdMed-PRED: Alta	0,47	-0,90	1,84	0,498
AdMed-PRED: Moderada	0,45	-0,63	1,53	0,411
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,06	-0,12	0,01	0,073
Género: Mujer	-0,86	-1,82	0,10	0,080
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,67	-0,28	1,61	0,166
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	1,05	0,01	2,08	<b>0,047</b>
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	0,26	0,15	0,38	<b>0,000</b>
Consumo de suplementos: Sí	-0,10	-1,03	0,83	0,832
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-0,66	-1,81	0,49	0,257
Tabaco: Ex fumador	0,24	-0,70	1,18	0,618
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	-0,40	-1,69	0,88	0,538
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
TA diastólica	-0,02	-0,08	0,04	0,492
HDL	0,00	-0,02	0,03	0,935
HADS-Ansiedad	-0,10	-0,27	0,07	0,233
HADS-Depresión	0,08	-0,12	0,28	0,426

Variable dependiente: Mapa del zoo de BADS. Modelo C, AIC: 1967,85, BIC: 2033,44.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; BADS, batería de evaluación conductual del síndrome disejecutivo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 74.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el Stroop-índice de interferencia: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	-2,31	-5,13	0,52	0,109
AdMed-PRED: Alta	-0,95	-3,53	1,64	0,473
AdMed-PRED: Moderada	-0,61	-2,65	1,44	0,560
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,25	-0,37	-0,13	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-0,65	-2,48	1,17	0,483
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,87	-2,66	0,91	0,337
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	1,29	-0,68	3,25	0,199
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	0,43	0,21	0,66	<b>0,000</b>
HADS-Depresión	-0,26	-0,63	0,12	0,181
Consumo de suplementos: Sí	2,00	0,24	3,76	<b>0,026</b>
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,52	-1,66	2,70	0,640
Tabaco: Ex fumador	1,57	-0,21	3,36	0,084
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	-1,83	-4,27	0,60	0,139
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
TA diastólica	-0,02	-0,13	0,08	0,672
HDL	-0,00	-0,05	0,05	0,980
HADS-Ansiedad	-0,09	-0,40	0,23	0,577

Variable dependiente: Stroop-índice de interferencia. Modelo C, AIC: 2407,69, BIC: 2473,23.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 75.** Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el test de rastreo *Trail Making-B*: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	64,85	51,23	78,47	0,000
AdMed-PRED: Alta	-7,05	-19,54	5,44	0,268
AdMed-PRED: Moderada	-1,05	-10,91	8,81	0,835
AdMed-PRED: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	2,00	1,41	2,58	<b>0,000</b>
Género: Mujer	4,31	-4,52	13,13	0,339
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	2,54	-6,07	11,14	0,563
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	9,63	0,17	19,10	<b>0,046</b>
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	-1,69	-2,92	-0,46	<b>0,007</b>
Vocabulario-WAIS III	-12,74	-18,68	-6,80	<b>0,000</b>
HADS-Ansiedad	2,14	0,62	3,66	<b>0,006</b>
Consumo de suplementos: Sí	6,40	-2,15	14,95	0,142
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	7,76	-2,78	18,30	0,149
Tabaco: Ex fumador	-4,23	-12,87	4,42	0,338
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	3,48	-8,27	15,24	0,561
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
TA diastólica	0,16	-0,36	0,67	0,551
HDL	-0,09	-0,31	0,14	0,446
HADS-Depresión	-0,71	-2,53	1,11	0,442

Variable dependiente: TMT-B. Modelo C, AIC: 3518,03, BIC: 3587,33.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-PRED, adherencia a dieta mediterránea del estudio Prevención con Dieta Mediterránea; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; TMT, test de rastreo *Trail Making*; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 76.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el Test de Alteración de la Memoria: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	45,91	44,49	47,33	0,000
AdMed-BC: Alta	-0,10	-1,06	0,85	0,834
AdMed-BC: Moderada	-0,40	-1,26	0,46	0,363
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,13	-0,18	-0,07	<b>0,000</b>
Género: Mujer	1,10	0,28	1,92	<b>0,009</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,59	-0,18	1,35	0,133
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,39	-1,22	0,43	0,352
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,85	0,31	1,39	<b>0,002</b>
Educación	0,03	-0,09	0,14	0,662
AF: Alta	-0,21	-1,34	0,92	0,712
AF: Moderada	-0,62	-1,64	0,41	0,240
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Consumo de suplementos: Sí	-0,01	-0,76	0,75	0,987
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-0,31	-1,26	0,65	0,529
Tabaco: Ex fumador	0,12	-0,64	0,87	0,756
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	0,04	0,00	0,07	<b>0,035</b>
TA diastólica	-0,05	-0,10	0,00	<b>0,035</b>
HDL	-0,01	-0,03	0,01	0,226
Triglicéridos	-0,00	-0,01	0,00	0,286
HADS-Ansiedad	0,03	-0,10	0,16	0,663
HADS-Depresión	-0,10	-0,27	0,06	0,210

Variable dependiente: TAM. Modelo C, AIC: 1795,87, BIC: 1876,43.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AF, actividad física; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TAM, Test de Alteración de la Memoria; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 77.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke-aprendizaje inmediato: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	42,65	40,94	44,36	0,000
AdMed-BC: Alta	0,72	-0,42	1,87	0,217
AdMed-BC: Moderada	0,01	-1,02	1,04	0,987
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,16	-0,22	-0,09	<b>0,000</b>
Género: Mujer	0,92	-0,04	1,88	0,061
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,13	-1,05	0,79	0,787
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,01	-1,01	0,99	0,990
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	1,35	0,71	1,99	<b>0,000</b>
Educación	0,05	-0,09	0,18	0,504
AF: Alta	-0,17	-1,53	1,20	0,812
AF: Moderada	-0,04	-1,28	1,20	0,952
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Consumo de suplementos: Sí	0,32	-0,58	1,23	0,487
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,97	-0,17	2,12	0,096
Tabaco: Ex fumador	0,77	-0,14	1,68	0,095
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	0,63	-0,66	1,93	0,338
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
TA diastólica	0,02	-0,04	0,08	0,456
HDL	-0,02	-0,04	0,01	0,188
Triglicéridos	-0,00	-0,01	0,01	0,791
HADS-Ansiedad	-0,09	-0,25	0,07	0,284
HADS-Depresión	0,11	-0,08	0,31	0,254

Variable dependiente: FCSRT-aprendizaje inmediato. Modelo C, AIC: 1942,07, BIC: 2022,96.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AF, actividad física; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; FCSRT, test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 78.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense-aprendizaje inmediato: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	47,21	43,53	50,89	0,000
AdMed-BC: Alta	1,17	-1,28	3,63	0,348
AdMed-BC: Moderada	0,67	-1,53	2,88	0,549
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,48	-0,62	-0,34	<b>0,000</b>
Género: Mujer	5,01	2,88	7,13	<b>0,000</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,33	-1,64	2,30	0,740
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,76	-1,38	2,90	0,485
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	0,35	0,06	0,63	<b>0,016</b>
Vocabulario-WAIS III	2,97	1,60	4,35	<b>0,000</b>
AF: Alta	-0,67	-3,60	2,26	0,653
AF: Moderada	-0,03	-2,69	2,63	0,984
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Consumo de suplementos: Sí	-0,02	-1,96	1,92	0,983
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	1,77	-0,69	4,23	0,158
Tabaco: Ex fumador	0,06	-1,88	2,01	0,950
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	0,07	-0,02	0,16	0,143
TA sistólica	0,05	-0,01	0,11	0,112
HDL	-0,01	-0,06	0,05	0,797
Triglicéridos	-0,01	-0,03	0,00	<b>0,038</b>
HADS-Ansiedad	0,03	-0,32	0,38	0,867
HADS-Depresión	0,00	-0,42	0,42	0,986

Variable dependiente: TAVEC-aprendizaje inmediato. Modelo C, AIC: 2472,75, BIC: 2553,50.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AF, actividad física; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 79.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense-recuerdo demorado: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	10,64	9,56	11,71	0,000
AdMed-BC: Alta	0,37	-0,35	1,08	0,319
AdMed-BC: Moderada	0,06	-0,59	0,70	0,866
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,15	-0,19	-0,11	<b>0,000</b>
Género: Mujer	1,51	0,91	2,12	<b>0,000</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,16	-0,42	0,73	0,589
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,31	-0,32	0,93	0,337
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,91	0,51	1,32	<b>0,000</b>
Educación	0,08	0,00	0,17	<b>0,046</b>
AF: Alta	-0,61	-1,47	0,24	0,161
AF: Moderada	-0,26	-1,03	0,52	0,520
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Consumo de suplementos: Sí	0,12	-0,45	0,69	0,679
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,15	-0,57	0,87	0,678
Tabaco: Ex fumador	-0,06	-0,63	0,51	0,833
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	0,25	-0,56	1,07	0,540
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
TA sistólica	0,02	0,01	0,04	<b>0,010</b>
HDL	-0,01	-0,02	0,01	0,454
Triglicéridos	-0,01	-0,01	0,00	<b>0,002</b>
HADS-Ansiedad	0,08	-0,02	0,18	0,137
HADS-Depresión	-0,05	-0,18	0,07	0,385

Variable dependiente: TAVEC-recuerdo demorado. Modelo C, AIC: 1616,45, BIC: 1697,34.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AF, actividad física; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 80.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense-recuerdo a corto plazo: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	10,14	9,04	11,23	0,000
AdMed-BC: Alta	0,55	-0,18	1,29	0,139
AdMed-BC: Moderada	0,06	-0,60	0,72	0,854
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,16	-0,20	-0,11	<b>0,000</b>
Género: Mujer	1,58	0,96	2,19	<b>0,000</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,05	-0,64	0,54	0,865
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,54	-0,10	1,18	0,099
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,97	0,56	1,38	<b>0,000</b>
Educación	0,06	-0,02	0,15	0,158
AF: Alta	-0,49	-1,37	0,39	0,272
AF: Moderada	-0,27	-1,07	0,52	0,503
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Consumo de suplementos: Sí	0,06	-0,52	0,64	0,848
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,30	-0,43	1,03	0,421
Tabaco: Ex fumador	0,02	-0,56	0,60	0,947
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	0,77	-0,06	1,60	0,069
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
TA sistólica	0,02	0,01	0,04	<b>0,007</b>
HDL	-0,01	-0,02	0,01	0,430
Triglicéridos	-0,01	-0,01	0,00	<b>0,013</b>
HADS-Ansiedad	0,09	-0,02	0,19	0,095
HADS-Depresión	-0,03	-0,15	0,10	0,649

Variable dependiente: TAVEC-recuerdo a corto plazo. Modelo C, AIC: 1631,75, BIC: 1712,64.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AF, actividad física; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 81.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke-recuerdo demorado: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	15,43	15,00	15,86	0,000
AdMed-BC: Alta	0,04	-0,24	0,33	0,761
AdMed-BC: Moderada	-0,07	-0,33	0,19	0,590
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,02	-0,04	-0,01	<b>0,002</b>
Género: Mujer	0,11	-0,13	0,36	0,367
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,02	-0,25	0,21	0,862
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,03	-0,28	0,22	0,816
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,24	0,08	0,40	<b>0,003</b>
HADS-Ansiedad	0,03	-0,01	0,07	0,215
Educación	0,02	-0,01	0,05	0,285
AF: Alta	-0,22	-0,56	0,12	0,208
AF: Moderada	-0,19	-0,50	0,12	0,240
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Consumo de suplementos: Sí	0,11	-0,12	0,33	0,355
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,21	-0,08	0,49	0,159
Tabaco: Ex fumador	0,14	-0,09	0,37	0,221
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,01	-0,02	0,01	0,345
TA diastólica	0,01	0,00	0,03	0,120
HDL	-0,01	-0,01	0,00	0,116
Triglicéridos	-0,00	-0,00	0,00	0,215
HADS-Depresión	0,03	-0,02	0,08	0,267

Variable dependiente: FCSRT-recuerdo demorado. Modelo C, AIC: 978,01, BIC: 1058,90.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; AF, actividad física; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; FCSRT, test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 82.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y Clave de números de la WAIS III: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	69,51	63,41	75,61	0,000
AdMed-BC: Alta	-2,21	-6,31	1,88	0,289
AdMed-BC: Moderada	-2,98	-6,66	0,70	0,113
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-1,19	-1,41	-0,96	<b>0,000</b>
Género: Mujer	1,17	-2,35	4,70	0,514
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	1,21	-2,07	4,49	0,469
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-1,04	-4,63	2,55	0,569
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	1,23	0,76	1,70	<b>0,000</b>
Vocabulario-WAIS III	4,61	2,32	6,89	<b>0,000</b>
AF: Alta	1,75	-3,12	6,63	0,481
AF: Moderada	2,12	-2,31	6,55	0,348
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Consumo de suplementos: Sí	0,04	-3,20	3,28	0,980
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-5,02	-9,14	-0,90	<b>0,017</b>
Tabaco: Ex fumador	0,20	-3,04	3,45	0,902
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,05	-0,21	0,10	0,510
TA diastólica	-0,12	-0,32	0,08	0,240
HDL	-0,03	-0,12	0,07	0,583
Triglicéridos	-0,01	-0,03	0,01	0,527
HADS-Ansiedad	-0,09	-0,67	0,49	0,762
HADS-Depresión	-0,19	-0,89	0,51	0,594

Variable dependiente: Clave de números WAIS III. Modelo C, AIC: 2820,34, BIC: 2900,02.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AF, actividad física; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 83.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el Stroop-total palabras: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	105,96	99,13	112,80	0,000
AdMed-BC: Alta	-2,37	-6,70	1,96	0,283
AdMed-BC: Moderada	-1,92	-5,80	1,96	0,333
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,83	-1,07	-0,59	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-2,15	-5,76	1,46	0,244
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,19	-3,27	3,65	0,914
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,54	-4,32	3,25	0,781
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	5,09	2,68	7,50	<b>0,000</b>
HADS-Depresión	-0,41	-1,15	0,33	0,274
Educación	0,08	-0,42	0,58	0,741
AF: Alta	5,56	0,40	10,72	<b>0,035</b>
AF: Moderada	6,48	1,78	11,17	<b>0,007</b>
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Consumo de suplementos: Sí	-4,27	-7,69	-0,86	<b>0,014</b>
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-4,38	-8,69	-0,06	<b>0,047</b>
Tabaco: Ex fumador	-1,67	-5,08	1,75	0,339
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	2,49	-2,40	7,38	0,318
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Hipertensión: Sí	1,48	-1,88	4,84	0,389
Hipertensión: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
HDL	0,02	-0,08	0,11	0,742
Triglicéridos	-0,01	-0,04	0,01	0,203
HADS-Ansiedad	-0,14	-0,74	0,47	0,664

Variable dependiente: Stroop-total palabras. Modelo C, AIC: 2860,15, BIC: 2959,84.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; AF, actividad física; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 84.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el Stroop-total colores: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	69,36	64,64	74,08	0,000
AdMed-BC: Alta	-0,92	-4,06	2,23	0,568
AdMed-BC: Moderada	-0,94	-3,78	1,90	0,516
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,81	-0,99	-0,63	<b>0,000</b>
Género: Mujer	2,76	0,03	5,48	<b>0,047</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,40	-2,13	2,93	0,756
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	1,02	-1,74	3,78	0,467
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	3,01	1,24	4,78	<b>0,001</b>
HADS-Depresión	-0,27	-0,81	0,26	0,318
Educación	0,20	-0,16	0,57	0,271
AF: Alta	0,01	-3,75	3,77	0,996
AF: Moderada	-0,76	-4,17	2,66	0,664
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Consumo de suplementos: Sí	-0,79	-3,28	1,71	0,536
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-0,48	-3,64	2,67	0,763
Tabaco: Ex fumador	0,91	-1,59	3,41	0,475
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,07	-0,19	0,04	0,218
TA sistólica	0,10	0,03	0,18	<b>0,008</b>
HDL	-0,01	-0,08	0,06	0,763
Triglicéridos	-0,02	-0,04	-0,01	<b>0,008</b>
HADS-Ansiedad	-0,13	-0,57	0,31	0,567

Variable dependiente: Stroop-total colores. Modelo C, AIC: 2638,30, BIC: 2719,98.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; AF, actividad física; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H2. 85.** Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el test de rastreo *Trail Making-A*: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	31,94	26,46	37,41	0,000
AdMed-BC: Alta	-2,50	-6,14	1,15	0,180
AdMed-BC: Moderada	-1,47	-4,78	1,83	0,382
AdMed-BC: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	0,76	0,57	0,95	<b>0,000</b>
Género: Mujer	3,34	0,19	6,50	<b>0,038</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-1,80	-4,76	1,16	0,233
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	3,06	-0,16	6,27	0,062
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	-0,53	-0,90	-0,16	<b>0,005</b>
AF: Alta	-0,92	-5,30	3,47	0,683
AF: Moderada	-0,19	-4,18	3,80	0,926
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Consumo de suplementos: Sí	3,57	0,68	6,47	<b>0,016</b>
Consumo de suplementos: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,32	-3,36	3,99	0,866
Tabaco: Ex fumador	-1,60	-4,50	1,30	0,279
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,10	-0,24	0,04	0,162
TA diastólica	0,13	-0,05	0,31	0,163
HDL	-0,08	-0,16	0,01	0,071
Triglicéridos	0,01	-0,01	0,02	0,580
HADS-Ansiedad	0,19	-0,34	0,70	0,486
HADS-Depresión	-0,35	-0,98	0,28	0,275

Variable dependiente: TMT-A. Modelo C, AIC: 2753,15, BIC: 2830,04.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AdMed-BC, adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”; ApoE4, Apolipoproteína E4; AF, actividad física; TA, tensión arterial; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TMT, test de rastreo *Trail Making*; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

### Anexo IX. Tablas suplementarias de los resultados de la Hipótesis 3

**Tabla S.H3. 1.** Variables seleccionadas para el análisis de grado de actividad física y niveles de la proteína *tau* en LCR

Variables en el Modelo A	Variables confusoras de <i>tau</i>	Variables confusoras de la AF
AF <i>Tau</i> Edad Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Edad Glucosa Hipertensión TA sistólica	Género Tipo de fumador Obesidad IMC Circunferencia cintura Insulina HDL HADS-Ansiedad HADS-Depresión

Abreviaturas: *tau*, proteína *tau*; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; TA, tensión arterial; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla S.H3. 2.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y niveles de la proteína *tau* en LCR: Modelos A y B

	Modelos A y B			
	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
Limite inferior		Limite superior		
(Intersección)	212,49	173,97	251,01	0,000
AF: Alta	-7,30	-44,37	29,77	0,699
AF: Moderada	-13,41	-48,79	21,97	0,458
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	4,82	3,32	6,33	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-1,05	-23,32	21,23	0,927
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	24,29	-0,98	49,56	0,060
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	18,36	-10,06	46,78	0,205
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: *Tau* en LCR (pg/ml); Modelo A y B, AIC: 2399,89, BIC:2426,51.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; *tau*, proteína *tau*; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H3. 3.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y niveles de la proteína *tau* en LCR: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	206,48	163,37	249,59	0,000
AF: Alta	-1,35	-39,15	36,45	0,944
AF: Moderada	-7,55	-42,89	27,78	0,675
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	4,72	3,20	6,25	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-2,04	-26,71	22,63	0,871
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	27,38	1,91	52,86	<b>0,035</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	18,63	-9,41	46,66	0,193
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-10,58	-41,71	20,56	0,506
Tabaco: Ex fumador	7,99	-16,12	32,09	0,516
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IMC	-3,48	-6,98	0,02	0,051
Insulina	3,48	0,71	6,25	<b>0,014</b>
HDL	-0,24	-0,97	0,49	0,516
HADS-Ansiedad	2,57	-1,81	6,95	0,251
HADS-Depresión	-2,04	-7,40	3,32	0,455

Variable dependiente: *Tau* en LCR (pg/ml). Modelo C, AIC: 2403,93, BIC: 2453,85.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; *tau*, proteína *tau*; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H3. 4.** Variables seleccionadas para el análisis de grado de actividad física y niveles de la proteína *tau* fosforilada en LCR

Variabes en el Modelo A	Variabes confusoras de <i>p-tau</i>	Variabes confusoras de la AF
AF <i>p-Tau</i> Edad Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Edad Diabetes	Género Tipo de fumador Obesidad IMC Circunferencia cintura Insulina HDL HADS-Ansiedad HADS-Depresión

Abreviaturas: *p-tau*, proteína *tau* fosforilada; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla S.H3. 5.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y niveles de la proteína *tau* fosforilada en LCR: Modelos A y B

	Coeficiente no estandarizado B	Modelos A y B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		IC 95% para B		
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	40,34	34,16	46,53	0,000
AF: Alta	0,43	-5,52	6,38	0,887
AF: Moderada	-1,36	-7,04	4,32	0,639
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	0,69	0,45	0,93	<b>0,000</b>
Género: Mujer	0,04	-3,54	3,61	0,985
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	4,60	0,54	8,66	<b>0,026</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	2,79	-1,78	7,35	0,232
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: *p-Tau* en LCR (pg/ml); Modelo A y B, AIC: 1646,38, BIC:1647,11.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; *p-tau*, proteína *tau* fosforilada; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H3. 6.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y niveles de la proteína *tau* fosforilada en LCR: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	40,09	33,13	47,05	0,000
AF: Alta	0,75	-5,35	6,85	0,810
AF: Moderada	-0,60	-6,30	5,11	0,837
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	0,69	0,44	0,93	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-0,98	-4,97	3,00	0,629
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	5,37	1,26	9,48	<b>0,011</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	2,54	-1,99	7,07	0,271
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-1,30	-6,32	3,73	0,613
Tabaco: Ex fumador	1,47	-2,42	5,37	0,458
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IMC	-0,61	-1,18	-0,05	<b>0,033</b>
Insulina	0,43	-0,01	0,88	0,057
HDL	-0,01	-0,12	0,11	0,927
HADS-Ansiedad	0,38	-0,33	1,09	0,294
HADS-Depresión	-0,26	-1,12	0,61	0,562

Variable dependiente: *p-Tau* en LCR (pg/ml). Modelo C, AIC: 1652,70, BIC: 1702,61.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; *p-tau*, proteína *tau* fosforilada; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H3. 7.** Variables seleccionadas para el análisis de actividad física de ocio y niveles del péptido  $\beta$ -amiloide en LCR

Variables en el Modelo A	Variables confusoras de $\beta$ A	Variables confusoras de la AF ocio
AF ocio $\beta$ A Edad Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	ApoE4 TA sistólica TA diastólica	Edad IPS Vocabulario WAIS III AdMed-T Tipo de fumador Obesidad IMC Circunferencia cintura Insulina HDL HADS-Ansiedad HADS-Depresión

Abreviaturas:  $\beta$ A, péptido  $\beta$ -amiloide; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; TA, tensión arterial; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla S.H3. 8.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y niveles del péptido  $\beta$ -amiloide en LCR: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	845,02	770,51	919,54	0,000	858,05	785,78	930,33	0,000
AF ocio	0,22	-1,58	2,02	0,815	0,02	-1,73	1,76	0,986
Edad	-2,55	-6,73	1,62	0,230	-1,08	-5,18	3,02	0,605
Género: Mujer	5,74	-54,67	66,16	0,852	-22,85	-83,02	37,32	0,457
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-92,87	-163,12	-22,63	<b>0,010</b>	-89,87	-157,73	-22,01	<b>0,009</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	11,36	-66,39	89,12	0,775	5,31	-69,85	80,47	0,890
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
TA diastólica	-	-	-	-	-7,90	-11,97	-3,83	<b>0,000</b>

Variable dependiente:  $\beta$ A en LCR (pg/ml); Modelo A, AIC: 2744,01, BIC:2767,13; Modelo B, AIC: 2732,01, BIC: 2758,44.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; TA, tensión arterial;  $\beta$ A, péptido  $\beta$ -amiloide; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H3. 9.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y niveles del péptido  $\beta$ -amiloide en LCR: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$P^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	850,88	756,88	944,87	0,000
AF ocio	-0,74	-2,55	1,07	0,423
Edad	0,62	-3,70	4,93	0,780
Género: Mujer	-36,47	-101,39	28,44	0,271
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-79,25	-146,69	-11,80	<b>0,021</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	10,56	-62,08	83,21	0,776
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
TA diastólica	-8,20	-12,22	-4,18	<b>0,000</b>
IPS	-3,55	-5,75	-1,35	<b>0,002</b>
Vocabulario-WAIS III	-72,44	-116,76	-28,11	<b>0,001</b>
AdMed-T: Alta	36,55	-44,55	117,66	0,377
AdMed-T: Moderada	38,73	-34,98	112,45	0,303
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-5,86	-87,81	76,08	0,888
Tabaco: Ex fumador	6,41	-57,62	70,44	0,844
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	-91,84	-198,80	15,13	0,092
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Insulina	7,72	0,24	15,20	<b>0,043</b>
HDL	-0,15	-2,00	1,71	0,878
HADS-Ansiedad	3,65	-7,74	15,04	0,530
HADS-Depresión	-1,05	-15,20	13,11	0,885

Variable dependiente:  $\beta$ A en LCR (pg/ml). Modelo C, AIC: 2733,76, BIC: 2796,52.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; TA, tensión arterial; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión;  $\beta$ A, péptido  $\beta$ -amiloide; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H3. 10.** Variables seleccionadas para el análisis de actividad física de ocio y niveles de la proteína  $\tau$  en LCR

Variables en el Modelo A	Variables confusoras de $\tau$	Variables confusoras de la AF ocio
AF ocio	Edad	Edad
$\tau$	Glucosa	IPS
Edad	Hipertensión	Vocabulario WAIS III
Género	TA sistólica	AdMed-T
ApoE4		Tipo de fumador
Antecedente familiar demencia		Obesidad
		IMC
		Circunferencia cintura
		Insulina
		HDL
		HADS-Ansiedad
		HADS-Depresión

Abreviaturas:  $\tau$ , proteína  $\tau$ ; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; TA, tensión arterial; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla S.H3. 11.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y niveles de la proteína *tau* en LCR: Modelos A y B

	Coeficiente no estandarizado B	Modelos A y B IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	203,59	176,11	231,08	0,000
AF ocio	-0,18	-0,84	0,49	0,606
Edad	4,81	3,27	6,35	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-2,50	-24,79	19,78	0,826
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	26,01	0,10	51,92	<b>0,049</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	17,07	-11,61	45,75	0,243
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: *Tau* en LCR (pg/ml); Modelo A y B, AIC: 2343,12, BIC:2366,24.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; *tau*, proteína *tau*; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H3. 12.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y niveles de la proteína *tau* en LCR: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	192,54	157,40	227,68	0,000
AF ocio	-0,50	-1,19	0,20	0,161
Edad	5,11	3,50	6,73	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-12,91	-37,45	11,63	0,302
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	29,21	3,60	54,82	<b>0,025</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	18,18	-9,40	45,76	0,196
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IPS	-0,56	-1,39	0,28	0,194
Vocabulario-WAIS III	-16,41	-33,29	0,46	0,057
AdMed-T: Alta	8,68	-22,18	39,54	0,581
AdMed-T: Moderada	37,35	9,37	65,34	<b>0,009</b>
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-12,91	-43,96	18,14	0,415
Tabaco: Ex fumador	3,72	-20,40	27,84	0,762
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IMC	-3,68	-7,22	-0,14	<b>0,042</b>
Insulina	3,50	0,75	6,24	<b>0,013</b>
HDL	-0,16	-0,88	0,56	0,658
HADS-Ansiedad	2,97	-1,35	7,29	0,178
HADS-Depresión	-1,43	-6,80	3,95	0,603

Variable dependiente: *Tau* en LCR (pg/ml). Modelo C, AIC: 2342,50, BIC: 2401,96.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; *tau*, proteína *tau*; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H3. 13.** Variables seleccionadas para el análisis de actividad física de ocio y niveles de la proteína *tau* fosforilada en LCR

Variables en el Modelo A	Variables confusoras de <i>p-tau</i>	Variables confusoras de la AF ocio
AF ocio <i>p-Tau</i> Edad Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Edad Diabetes	Edad IPS Vocabulario WAIS III AdMed-T Tipo de fumador Obesidad IMC Circunferencia cintura Insulina HDL HADS-Ansiedad HADS-Depresión

Abreviaturas: *p-tau*, proteína *tau* fosforilada; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla S.H3. 14.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y niveles de la proteína *tau* fosforilada en LCR: Modelos A y B

	<b>Modelos A y B</b>			
	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	39,76	35,33	44,19	0,000
AF ocio	0,01	-0,10	0,12	0,871
Edad	0,69	0,44	0,93	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-0,25	-3,84	3,34	0,891
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	4,88	0,70	9,05	<b>0,022</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	2,77	-1,86	7,39	0,241
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.

Variable dependiente: *p-Tau* en LCR (pg/ml); Modelo A y B, AIC: 1609,19, BIC:1632,32.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; *p-tau*, proteína *tau* fosforilada; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H3. 15.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y niveles de la proteína *tau* fosforilada en LCR: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	39,04	33,30	44,77	0,000
AF ocio	-0,05	-0,16	0,06	0,400
Edad	0,76	0,50	1,03	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-2,56	-6,56	1,45	0,210
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	5,59	1,41	9,77	<b>0,009</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	2,61	-1,89	7,11	0,256
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IPS	-0,07	-0,20	0,07	0,352
Vocabulario-WAIS III	-2,59	-5,34	0,17	0,065
AdMed-T: Alta	0,40	-4,63	5,44	0,875
AdMed-T: Moderada	4,70	0,13	9,26	<b>0,044</b>
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-1,36	-6,43	3,70	0,598
Tabaco: Ex fumador	0,94	-3,00	4,88	0,639
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IMC	-0,66	-1,24	-0,09	<b>0,025</b>
Insulina	0,46	0,01	0,91	<b>0,043</b>
HDL	0,01	-0,11	0,12	0,928
HADS-Ansiedad	0,44	-0,26	1,15	0,218
HADS-Depresión	-0,24	-1,12	0,64	0,588

Variable dependiente: *p-Tau* en LCR (pg/ml). Modelo C, AIC: 1613,68, BIC: 1673,14.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AdMed-T, adherencia a una dieta mediterránea de Trichopoulou; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; *p-tau*, proteína *tau* fosforilada; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H3. 16.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el ratio proteína *tau*/ $\beta$ -amiloide en LCR: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,28	0,20	0,37	0,000
AF: Alta	-0,05	-0,13	0,02	0,154
AF: Moderada	-0,04	-0,11	0,03	0,304
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	0,01	0,01	0,01	<b>0,000</b>
Género: Mujer	0,01	-0,04	0,05	0,826
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,10	0,05	0,15	<b>0,000</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,02	-0,03	0,08	0,375
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-0,02	-0,08	0,05	0,618
Tabaco: Ex fumador	-0,01	-0,05	0,04	0,781
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IMC	-0,01	-0,01	0,00	<b>0,024</b>
Insulina	0,00	0,00	0,01	0,455
HDL	-0,00	0,00	0,00	0,214
HADS-Ansiedad	0,00	0,00	0,01	0,308
HADS-Depresión	-0,00	-0,01	0,01	0,542

Variable dependiente: *Tau*/ $\beta$ A en LCR. Modelo C, AIC: -166,39, BIC: -116,47.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; *tau*, proteína *tau*;  $\beta$ A, péptido  $\beta$ -amiloide; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H3. 17.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el ratio proteína *tau* fosforilada/ $\beta$ -amiloide en LCR: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,06	0,04	0,07	0,000
AF: Alta	-0,01	-0,02	0,01	0,268
AF: Moderada	-0,01	-0,02	0,01	0,354
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	0,00	0,00	0,00	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-0,00	-0,01	0,01	0,652
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,02	0,01	0,03	<b>0,000</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,00	-0,01	0,01	0,491
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-0,00	-0,01	0,01	0,708
Tabaco: Ex fumador	-0,00	-0,01	0,01	0,788
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,00	0,00	0,00	<b>0,011</b>
Insulina	0,00	0,00	0,00	0,600
HDL	0,00	0,00	0,00	0,372
HADS-Ansiedad	0,00	0,00	0,00	0,411
HADS-Depresión	0,00	0,00	0,00	0,773

Variable dependiente: *p-Tau*/ $\beta$ A en LCR. Modelo C, AIC: -913,92, BIC: -864,00.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; *p-tau*, proteína *tau* fosforilada;  $\beta$ A, péptido  $\beta$ -amiloide; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H3. 18.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el ratio proteína  $\tau/\beta$ -amiloide en LCR: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,23	0,16	0,30	0,000
AF ocio	-0,00	-0,00	0,00	0,254
Edad	0,01	0,01	0,01	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-0,00	-0,05	0,04	0,861
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,10	0,05	0,15	<b>0,000</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,02	-0,03	0,08	0,387
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IPS	0,00	0,00	0,00	0,113
Vocabulario-WAIS III	0,01	-0,02	0,05	0,425
AdMed-T: Alta	0,00	-0,06	0,06	0,969
AdMed-T: Moderada	0,04	-0,02	0,09	0,188
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-0,01	-0,08	0,05	0,636
Tabaco: Ex fumador	-0,00	-0,05	0,04	0,851
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IMC	-0,01	-0,02	0,00	<b>0,020</b>
Insulina	0,00	0,00	0,01	0,271
HDL	-0,00	-0,00	0,00	0,261
HADS-Ansiedad	0,00	0,00	0,01	0,350
HADS-Depresión	-0,00	-0,01	0,01	0,522

Variable dependiente:  $\tau/\beta$ A en LCR. Modelo C, AIC: -157,06, BIC: -97,60.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulos; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión;  $\tau$ , proteína  $\tau$ ;  $\beta$ A, péptido  $\beta$ -amiloide; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H3. 19.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el ratio proteína  $\tau$  fosforilada/ $\beta$ -amiloide en LCR: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,05	0,04	0,06	0,000
AF ocio	0,00	0,00	0,00	0,729
Edad	0,002	0,00	0,00	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-0,00	-0,01	0,01	0,508
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,02	0,01	0,03	<b>0,000</b>
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,00	-0,01	0,01	0,470
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IPS	0,000	0,00	0,00	<b>0,042</b>
Vocabulario-WAIS III	0,00	0,00	0,01	0,193
AdMed-T: Alta	0,00	-0,01	0,01	0,974
AdMed-T: Moderada	0,00	0,00	0,01	0,343
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-0,00	-0,01	0,01	0,751
Tabaco: Ex fumador	-0,00	-0,01	0,01	0,835
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,001	0,00	0,00	<b>0,010</b>
Insulina	0,00	0,00	0,00	0,376
HDL	0,00	0,00	0,00	0,397
HADS-Ansiedad	0,00	0,00	0,00	0,473
HADS-Depresión	0,00	0,00	0,00	0,695

Variable dependiente:  $p$ - $\tau/\beta$ A en LCR. Modelo C, AIC: -888,06, BIC: -828,60.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulos; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión;  $p$ - $\tau$ , proteína  $\tau$  fosforilada;  $\beta$ A, péptido  $\beta$ -amiloide; LCR, líquido cefalorraquídeo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

## Anexo X. Tablas suplementarias de los resultados de la Hipótesis 4

**Tabla S.H4. 1.** Variables seleccionadas para el análisis de actividad física de ocio y el Mini-Examen del Estado Mental

Variables en el Modelo A	Variables confusoras del MMSE	Variables confusoras de la AF ocio
AF ocio MMSE Edad Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Edad ApoE4 Antec. familiar demencia IPS Educación Vocabulario WAIS III	Edad IPS Vocabulario WAIS III AdMed-T Tipo de fumador Obesidad IMC Circunferencia cintura Insulina HDL HADS-Ansiedad HADS-Depresión

Abreviaturas: MMSE, Mini-Examen del Estado Mental; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla S.H4. 2.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el Mini-Examen del Estado Mental: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	28,53	28,24	28,82	0,000	28,49	28,21	28,77	0,000
AF ocio	-0,00	-0,01	0,01	0,844	-0,00	-0,01	0,01	0,635
Edad	-0,02	-0,04	0,00	<b>0,017</b>	-0,03	-0,05	-0,01	<b>0,001</b>
Género: Mujer	-0,05	-0,29	0,20	0,717	-0,00	-0,24	0,23	0,978
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,22	-0,05	0,50	0,108	0,21	-0,05	0,48	0,110
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,14	-0,15	0,44	0,345	0,15	-0,13	0,44	0,296
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	0,40	0,25	0,56	<b>0,000</b>

Variable dependiente: MMSE. Modelo A, AIC: 1082,64, BIC: 1109,61; Modelo B, AIC: 1060,65, BIC: 1091,04.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; MMSE, Mini-Examen del Estado Mental; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 3.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el Mini-Examen del Estado Mental: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	28,64	28,26	29,01	0,000
AF ocio	-0,00	-0,01	0,00	0,429
Edad	-0,03	-0,05	-0,01	<b>0,001</b>
Género: Mujer	-0,04	-0,32	0,24	0,773
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,22	-0,04	0,48	0,100
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,19	-0,10	0,47	0,205
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,40	0,21	0,58	<b>0,000</b>
IPS	-0,00	-0,01	0,01	0,834
AdMed-T: Alta	0,13	-0,18	0,44	0,417
AdMed-T: Moderada	0,04	-0,25	0,33	0,800
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-0,24	-0,56	0,09	0,152
Tabaco: Ex fumador	-0,36	-0,62	-0,10	<b>0,007</b>
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	0,00	-0,01	0,02	0,772
Insulina	-0,02	-0,03	0,00	0,094
HDL	-0,00	-0,01	0,01	0,859
HADS-Ansiedad	-0,02	-0,06	0,03	0,514
HADS-Depresión	-0,01	-0,06	0,05	0,853

Variable dependiente: MMSE. Modelo C, AIC: 1068,63, BIC: 1137,97.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IPS, Índice de Posición Social; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; MMSE, Mini-Examen del Estado Mental; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 4.** Variables seleccionadas para el análisis de grado de actividad física y el índice de memoria global

Variables en el Modelo A	Variables confusoras del IMG	Variables confusoras de la AF
AF IMG <sup>a</sup> Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Género IPS Educación Vocabulario WAIS III	Género Tipo de fumador Obesidad IMC Circunferencia cintura Insulina HDL HADS-Ansiedad HADS-Depresión

<sup>a</sup> La variable IMG está ajustada por edad (años).

Abreviaturas: IMG, índice de memoria global; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla S.H4. 5.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el índice de memoria global: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,16	-0,06	0,37	0,145	0,14	-0,06	0,34	0,162
AF: Alta	-0,06	-0,26	0,15	0,587	-0,09	-0,29	0,10	0,346
AF: Moderada	0,02	-0,17	0,21	0,819	-0,02	-0,20	0,16	0,828
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	0,20	0,07	0,33	<b>0,002</b>	0,24	0,12	0,36	<b>0,000</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,07	-0,08	0,21	0,362	0,07	-0,07	0,20	0,335
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,01	-0,16	0,15	0,920	0,02	-0,13	0,16	0,818
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	0,28	0,20	0,36	<b>0,000</b>

Variable dependiente: IMG. Modelo A, AIC: 643,64, BIC:670,53; Modelo B, AIC: 599,61, BIC: 630,36.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IMG, índice de memoria global; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 6.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el índice de memoria global: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,08	-0,15	0,31	0,497
AF: Alta	-0,07	-0,28	0,13	0,477
AF: Moderada	-0,02	-0,20	0,16	0,831
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	0,28	0,14	0,42	<b>0,000</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,06	-0,08	0,19	0,426
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,02	-0,13	0,16	0,827
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,28	0,20	0,36	<b>0,000</b>
Tabaco: Fumador	0,05	-0,11	0,22	0,527
Tabaco: Ex fumador	0,06	-0,07	0,19	0,374
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IMC	0,01	-0,01	0,02	0,469
Insulina	-0,00	-0,01	0,01	0,574
HDL	-0,00	-0,01	0,00	0,375
HADS-Ansiedad	0,01	-0,02	0,03	0,486
HADS-Depresión	-0,01	-0,04	0,01	0,333

Variable dependiente: IMG. Modelo C, AIC: 609,50, BIC: 667,27.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IMG, índice de memoria global; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 7.** Variables seleccionadas para el análisis de grado de actividad física y el índice de memoria a corto plazo

Variables en el Modelo A	Variables confusoras del IMCP	Variables confusoras de la AF
AF IMCP <sup>a</sup> Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	IPS Educación Vocabulario WAIS III	Género Tipo de fumador Obesidad IMC Circunferencia cintura Insulina HDL HADS-Ansiedad HADS-Depresión

<sup>a</sup> La variable IMCP está ajustada por edad (años).

Abreviaturas: IMCP, índice de memoria a corto plazo; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla S.H4. 8.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el índice de memoria a corto plazo: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,04	-0,20	0,28	0,731	0,03	-0,20	0,25	0,812
AF: Alta	-0,10	-0,33	0,13	0,409	-0,13	-0,35	0,09	0,241
AF: Moderada	-0,01	-0,22	0,21	0,940	-0,06	-0,26	0,15	0,586
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	0,16	0,02	0,30	<b>0,028</b>	0,20	0,07	0,34	<b>0,003</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,01	-0,17	0,15	0,896	-0,02	-0,17	0,14	0,840
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,04	-0,14	0,21	0,667	0,06	-0,10	0,23	0,451
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	0,29	0,21	0,38	<b>0,000</b>

Variable dependiente: IMCP. Modelo A, AIC: 727,31, BIC: 755,24; Modelo B, AIC: 689,25, BIC: 720,05.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IMCP, índice de memoria a corto plazo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 9.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el índice de memoria a corto plazo: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	-0,10	-0,36	0,16	0,447
AF: Alta	-0,07	-0,30	0,16	0,555
AF: Moderada	-0,03	-0,24	0,18	0,776
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	0,26	0,11	0,41	<b>0,001</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,03	-0,18	0,12	0,680
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,06	-0,10	0,23	0,469
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,30	0,21	0,39	<b>0,000</b>
Tabaco: Fumador	0,11	-0,08	0,29	0,257
Tabaco: Ex fumador	0,10	-0,05	0,25	0,184
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IMC	0,01	-0,01	0,03	0,505
Insulina	0,00	-0,01	0,01	0,994
HDL	-0,00	-0,01	0,00	0,287
HADS-Ansiedad	0,01	-0,02	0,04	0,480
HADS-Depresión	-0,01	-0,04	0,03	0,745

Variable dependiente: IMCP. Modelo C, AIC: 698,40, BIC: 756,26.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IMCP, índice de memoria a corto plazo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 10.** Variables seleccionadas para el análisis de grado de actividad física y el índice de función ejecutiva

Variables en el Modelo A	Variables confusoras del IFE	Variables confusoras de la AF
AF IFE <sup>a</sup> Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	IPS Educación Vocabulario WAIS III HADS-Ansiedad HADS-Depresión	Género Tipo de fumador Obesidad IMC Circunferencia cintura Insulina HDL HADS-Ansiedad HADS-Depresión

<sup>a</sup> La variable IFE está ajustada por edad (años).

Abreviaturas: IFE, índice de función ejecutiva; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad.

**Tabla S.H4. 11.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el índice de función ejecutiva: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i>	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	-0,03	-0,21	0,14	0,714	-0,04	-0,21	0,13	0,676
AF: Alta	0,13	-0,04	0,30	0,145	0,11	-0,06	0,27	0,213
AF: Moderada	0,06	-0,11	0,21	0,502	0,03	-0,13	0,18	0,743
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	-0,06	-0,17	0,05	0,281	-0,04	-0,14	0,07	0,504
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,04	-0,08	0,16	0,477	0,04	-0,07	0,16	0,481
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,03	-0,10	0,16	0,679	0,04	-0,09	0,16	0,557
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	0,19	0,12	0,25	<b>0,000</b>

Variable dependiente: IFE. Modelo A, AIC: 519,09, BIC: 546,03; Modelo B, AIC: 493,94, BIC: 524,60.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IFE, índice de función ejecutiva; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 12.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el índice de función ejecutiva: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	-0,04	-0,23	0,16	0,717
AF: Alta	0,06	-0,11	0,23	0,486
AF: Moderada	-0,00	-0,16	0,15	0,965
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	-0,08	-0,20	0,04	0,204
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,04	-0,07	0,16	0,443
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,03	-0,09	0,16	0,625
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,17	0,10	0,23	<b>0,000</b>
Tabaco: Fumador	0,01	-0,13	0,15	0,915
Tabaco: Ex fumador	0,12	0,01	0,23	<b>0,039</b>
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,00	-0,01	0,00	0,122
Insulina	0,00	-0,01	0,01	0,652
HDL	0,00	-0,00	0,00	0,834
HADS-Ansiedad	-0,01	-0,03	0,01	0,492
HADS-Depresión	-0,02	-0,04	0,01	0,222

Variable dependiente: IFE. Modelo C, AIC: 494,13, BIC: 552,86.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IFE, índice de función ejecutiva; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 13.** Variables seleccionadas para el análisis de grado de actividad física y el índice de velocidad de procesamiento

Variables en el Modelo A	Variables confusoras del IVP	Variables confusoras de la AF
AF IVP <sup>a</sup> Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Vocabulario WAIS III HADS-Ansiedad	Género Tipo de fumador Obesidad IMC Circunferencia cintura Insulina HDL HADS-Ansiedad HADS-Depresión

<sup>a</sup> La variable IVP está ajustada por edad (años).

Abreviaturas: IVP, índice de velocidad de procesamiento; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad.

**Tabla S.H4. 14.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el índice de velocidad de procesamiento: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i>	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,35	0,15	0,55	0,001	0,35	0,15	0,55	0,001
AF: Alta	0,13	-0,06	0,33	0,178	0,12	-0,07	0,32	0,219
AF: Moderada	0,07	-0,11	0,26	0,428	0,06	-0,12	0,24	0,526
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	0,00	-0,12	0,12	0,995	0,01	-0,11	0,13	0,829
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,04	-0,09	0,18	0,531	0,04	-0,09	0,18	0,544
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,03	-0,18	0,12	0,696	-0,03	-0,17	0,12	0,742
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	0,10	0,02	0,18	<b>0,011</b>

Variable dependiente: IVP. Modelo A, AIC: 613,77, BIC: 640,70; Modelo B, AIC: 609,97, BIC: 640,77.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IVP, índice de velocidad de procesamiento; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 15.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el índice de velocidad de procesamiento: Modelo C

	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,39	0,16	0,62	0,001
AF: Alta	0,08	-0,12	0,28	0,445
AF: Moderada	0,03	-0,16	0,21	0,768
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Género: Mujer	-0,01	-0,15	0,13	0,885
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,05	-0,09	0,18	0,502
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,02	-0,17	0,13	0,795
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,10	0,02	0,18	<b>0,015</b>
Tabaco: Fumador	-0,13	-0,30	0,03	0,120
Tabaco: Ex fumador	0,00	-0,13	0,14	0,974
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	0,12	-0,08	0,32	0,226
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Insulina	-0,00	-0,01	0,01	0,656
HDL	0,00	0,00	0,01	0,343
HADS-Ansiedad	-0,01	-0,03	0,02	0,446
HADS-Depresión	-0,01	-0,04	0,02	0,548

Variable dependiente: IVP. Modelo C, AIC: 615,71, BIC: 673,58.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IVP, índice de velocidad de procesamiento; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 16.** Variables seleccionadas para el análisis de actividad física de ocio y el índice de memoria global

Variablen en el Modelo A	Variablen confusoras del IMG	Variablen confusoras de la AF ocio
AF ocio IMG <sup>a</sup> Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	Género IPS Educación Vocabulario WAIS III	Edad IPS Vocabulario WAIS III AdMed-T Tipo de fumador Obesidad IMC Circunferencia cintura Insulina HDL HADS-Ansiedad HADS-Depresión

<sup>a</sup> La variable IMG está ajustada por edad (años).

Abreviaturas: IMG, índice de memoria global; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla S.H4. 17.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el índice de memoria global: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>	Coficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,14	-0,01	0,29	0,070	0,10	-0,04	0,24	0,170
AF ocio	-0,00	-0,01	0,00	0,492	-0,00	-0,01	0,00	0,238
Género: Mujer	0,20	0,07	0,33	<b>0,002</b>	0,23	0,11	0,35	<b>0,000</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,06	-0,09	0,20	0,437	0,06	-0,08	0,19	0,404
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Si	0,01	-0,15	0,16	0,943	0,03	-0,12	0,17	0,728
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	0,27	0,19	0,35	<b>0,000</b>

Variable dependiente: IMG. Modelo A, AIC: 627,44, BIC: 650,32; Modelo B, AIC: 586,68, BIC: 613,24.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos (*p*<0,05); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IMG, índice de memoria global; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 18.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el índice de memoria global: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,07	-0,12	0,26	0,498
AF ocio	-0,00	-0,01	0,00	0,474
Género: Mujer	0,28	0,14	0,41	<b>0,000</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,04	-0,10	0,17	0,612
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,00	-0,14	0,15	0,978
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,31	0,21	0,41	<b>0,000</b>
Edad	-0,02	-0,02	-0,01	<b>0,001</b>
IPS	0,00	0,00	0,01	0,915
AdMed-T: Alta	0,03	-0,13	0,19	0,734
AdMed-T: Moderada	0,01	-0,14	0,16	0,931
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,02	-0,14	0,19	0,793
Tabaco: Ex fumador	0,04	-0,10	0,17	0,587
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IMC	0,01	-0,01	0,03	0,282
Insulina	-0,00	-0,01	0,01	0,631
HDL	-0,00	-0,01	0,00	0,341
HADS-Ansiedad	0,00	-0,02	0,03	0,852
HADS-Depresión	-0,01	-0,04	0,02	0,569

Variable dependiente: IMG. Modelo C, AIC: 593,75, BIC: 662,72.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IPS, Índice de Posición Social; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IMG, índice de memoria global; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 19.** Variables seleccionadas para el análisis de actividad física de ocio y el índice de memoria a corto plazo

Variables en el Modelo A	Variables confusoras del IMCP	Variables confusoras de la AF ocio
AF ocio IMCP <sup>a</sup> Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	IPS Educación Vocabulario WAIS III	Edad IPS Vocabulario WAIS III AdMed-T Tipo de fumador Obesidad IMC Circunferencia cintura Insulina HDL HADS-Ansiedad HADS-Depresión

<sup>a</sup> La variable IMCP está ajustada por edad (años).

Abreviaturas: IMCP, índice de memoria a corto plazo; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

**Tabla S.H4. 20.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el índice de memoria a corto plazo: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	-0,01	-0,18	0,16	0,947	-0,05	-0,21	0,12	0,574
AF ocio	0,00	0,00	0,01	0,910	-0,00	-0,01	0,00	0,817
Género: Mujer	0,16	0,02	0,30	<b>0,031</b>	0,19	0,06	0,33	<b>0,006</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,02	-0,18	0,14	0,836	-0,02	-0,17	0,13	0,794
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,05	-0,12	0,23	0,545	0,07	-0,09	0,24	0,386
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	0,28	0,19	0,37	<b>0,000</b>

Variable dependiente: IMCP. Modelo A, AIC: 711,55, BIC: 734,50; Modelo B, AIC: 677,01, BIC: 704,80.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IMCP, índice de memoria a corto plazo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 21.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el índice de memoria a corto plazo: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	-0,09	-0,30	0,12	0,411
AF ocio	0,00	0,00	0,01	0,471
Género: Mujer	0,28	0,12	0,43	<b>0,000</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,06	-0,21	0,10	0,462
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,05	-0,12	0,21	0,574
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,35	0,24	0,45	<b>0,000</b>
Edad	-0,02	-0,03	-0,01	<b>0,003</b>
IPS	0,00	0,00	0,01	0,298
AdMed-T: Alta	-0,03	-0,21	0,15	0,764
AdMed-T: Moderada	-0,05	-0,22	0,12	0,557
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,09	-0,10	0,27	0,355
Tabaco: Ex fumador	0,08	-0,07	0,23	0,317
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IMC	0,01	-0,01	0,03	0,282
Insulina	0,00	-0,01	0,01	0,882
HDL	-0,00	-0,01	0,00	0,194
HADS-Ansiedad	0,00	-0,02	0,03	0,749
HADS-Depresión	0,00	-0,03	0,03	0,981

Variable dependiente: IMCP. Modelo C, AIC: 680,54, BIC: 745,82.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IPS, Índice de Posición Social; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulos; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IMCP, índice de memoria a corto plazo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 22.** Variables seleccionadas para el análisis de actividad física de ocio y el índice de función ejecutiva

Variables en el Modelo A	Variables confusoras del IFE	Variables confusoras de la AF ocio
AF ocio IFE <sup>a</sup> Género ApoE4 Antecedente familiar demencia	IPS Educación Vocabulario WAIS III HADS-Ansiedad HADS-Depresión	Edad IPS Vocabulario WAIS III AdMed-T Tipo de fumador Obesidad IMC Circunferencia cintura Insulina HDL HADS-Ansiedad HADS-Depresión

<sup>a</sup> La variable IFE está ajustada por edad (años).

Abreviaturas: IFE, índice de función ejecutiva; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad.

**Tabla S.H4. 23.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el índice de función ejecutiva: Modelos A y B

	<b>Modelo A</b>				<b>Modelo B</b>			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i>	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,02	-0,11	0,14	0,807	-0,00	-0,13	0,12	0,945
AF ocio	0,00	0,00	0,01	0,328	0,00	0,00	0,00	0,503
Género: Mujer	-0,06	-0,16	0,05	0,308	-0,04	-0,14	0,07	0,488
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,05	-0,07	0,17	0,395	0,05	-0,06	0,17	0,390
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Si	0,04	-0,09	0,17	0,535	0,05	-0,08	0,17	0,452
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	0,19	0,12	0,26	<b>0,000</b>

Variable dependiente: IFE. Modelo A, AIC: 504,19, BIC: 527,11; Modelo B, AIC: 478,47, BIC: 505,09.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IFE, índice de función ejecutiva; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 24.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el índice de función ejecutiva: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,02	-0,15	0,18	0,858
AF ocio	0,00	0,00	0,00	0,973
Género: Mujer	-0,09	-0,21	0,04	0,166
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,05	-0,06	0,16	0,391
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,03	-0,09	0,16	0,615
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,18	0,10	0,25	<b>0,000</b>
Edad	-0,01	-0,02	0,00	0,056
IPS	-0,00	-0,01	0,00	0,650
AdMed-T: Alta	0,00	-0,14	0,14	0,997
AdMed-T: Moderada	-0,05	-0,18	0,08	0,441
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-0,03	-0,17	0,11	0,688
Tabaco: Ex fumador	0,10	-0,02	0,21	0,094
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,00	-0,01	0,00	0,241
Insulina	0,00	-0,01	0,01	0,958
HDL	0,00	0,00	0,00	0,687
HADS-Ansiedad	-0,01	-0,03	0,01	0,190
HADS-Depresión	-0,01	-0,04	0,01	0,371

Variable dependiente: IFE. Modelo C, AIC: 482,96, BIC: 552,04.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IPS, Índice de Posición Social; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IFE, índice de función ejecutiva; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 25.** Variables seleccionadas para el análisis de actividad física de ocio y el índice de velocidad de procesamiento

Variabes en el Modelo A	Variabes confusoras del IVP	Variabes confusoras de la AF ocio
AF ocio	Vocabulario WAIS III	Edad
IVP <sup>a</sup>	HADS-Ansiedad	IPS
Género		Vocabulario WAIS III
ApoE4		AdMed-T
Antecedente familiar demencia		Tipo de fumador
		Obesidad
		IMC
		Circunferencia cintura
		Insulina
		HDL
		HADS-Ansiedad
		HADS-Depresión

<sup>a</sup> La variable IVP está ajustada por edad (años).

Abreviaturas: IVP, índice de velocidad de procesamiento; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, escala de inteligencia de Wechsler para adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IPS, Índice de Posición Social; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad.

**Tabla S.H4. 26.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el índice de velocidad de procesamiento: Modelos A y B

	Modelo A				Modelo B			
	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i>	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,42	0,27	0,56	0,000	0,41	0,26	0,55	0,000
AF ocio	0,00	0,00	0,01	0,614	0,00	0,00	0,00	0,750
Género: Mujer	0,01	-0,11	0,13	0,893	0,02	-0,10	0,14	0,732
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,05	-0,09	0,19	0,484	0,05	-0,09	0,18	0,493
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,03	-0,18	0,13	0,744	-0,02	-0,17	0,13	0,777
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-	-	-	-	0,12	0,04	0,20	<b>0,004</b>

Variable dependiente: IVP. Modelo A, AIC: 599,56, BIC: 622,49; Modelo B, AIC: 593,62, BIC: 620,39.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, escala de inteligencia de Wechsler para adultos; IVP, índice de velocidad de procesamiento; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 27.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el índice de velocidad de procesamiento: Modelo C

	Coefficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	0,49	0,30	0,68	0,000
AF ocio	0,00	0,00	0,00	0,933
Género: Mujer	-0,02	-0,15	0,12	0,822
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,06	-0,08	0,19	0,428
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,01	-0,16	0,14	0,876
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,12	0,03	0,22	<b>0,010</b>
Edad	0,01	0,00	0,01	0,308
IPS	0,00	0,00	0,01	0,422
AdMed-T: Alta	-0,08	-0,24	0,09	0,350
AdMed-T: Moderada	-0,08	-0,24	0,07	0,274
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-0,15	-0,32	0,02	0,081
Tabaco: Ex fumador	0,01	-0,13	0,14	0,947
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	0,08	-0,12	0,28	0,427
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Insulina	-0,01	-0,01	0,01	0,360
HDL	0,00	0,00	0,01	0,334
HADS-Ansiedad	-0,01	-0,04	0,01	0,313
HADS-Depresión	-0,01	-0,04	0,02	0,570

Variable dependiente: IVP. Modelo C, AIC: 603,51, BIC: 673,59.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IPS, Índice de Posición Social; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IVP, índice de velocidad de procesamiento; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 28.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el Test de Alteración de la Memoria: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	45,77	44,47	47,07	0,000
AF: Alta	-0,24	-1,38	0,89	0,675
AF: Moderada	-0,67	-1,70	0,36	0,203
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,14	-0,19	-0,09	<b>0,000</b>
Género: Mujer	1,25	0,45	2,05	<b>0,002</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,60	-0,16	1,36	0,122
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,48	-1,30	0,35	0,256
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	1,04	0,59	1,50	<b>0,000</b>
Tabaco: Fumador	-0,55	-1,49	0,39	0,252
Tabaco: Ex fumador	0,13	-0,62	0,89	0,729
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	0,03	0,00	0,07	0,082
Insulina	-0,03	-0,08	0,03	0,364
HDL	-0,01	-0,03	0,01	0,290
HADS-Ansiedad	0,04	-0,09	0,18	0,524
HADS-Depresión	-0,11	-0,27	0,05	0,192

Variable dependiente: TAM. Modelo C, AIC: 1828,04, BIC: 1889,72.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TAM, Test de Alteración de la Memoria; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 29.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke-aprendizaje inmediato: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	42,90	41,34	44,46	0,000
AF: Alta	0,14	-1,23	1,52	0,838
AF: Moderada	0,24	-1,01	1,48	0,709
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,17	-0,23	-0,11	<b>0,000</b>
Género: Mujer	1,03	0,11	1,96	<b>0,029</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,11	-1,02	0,81	0,820
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,20	-1,20	0,79	0,689
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	1,64	1,09	2,19	<b>0,000</b>
Tabaco: Fumador	0,74	-0,39	1,87	0,197
Tabaco: Ex fumador	0,75	-0,16	1,66	0,105
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IMC	0,08	-0,04	0,20	0,193
Insulina	-0,00	-0,07	0,06	0,946
HDL	-0,01	-0,03	0,02	0,543
HADS-Ansiedad	-0,11	-0,28	0,05	0,172
HADS-Depresión	0,12	-0,08	0,31	0,232

Variable dependiente: FCSRT-aprendizaje inmediato. Modelo C, AIC: 1979,09, BIC: 2041,04.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; FCSRT, test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 30.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense-aprendizaje inmediato: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	48,34	45,00	51,68	0,000
AF: Alta	-0,42	-3,36	2,51	0,778
AF: Moderada	0,36	-2,30	3,01	0,792
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,48	-0,61	-0,35	<b>0,000</b>
Género: Mujer	4,34	2,37	6,32	<b>0,000</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,22	-1,74	2,18	0,823
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,32	-1,81	2,45	0,770
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	3,87	2,69	5,04	<b>0,000</b>
Tabaco: Fumador	1,39	-1,03	3,80	0,260
Tabaco: Ex fumador	0,10	-1,84	2,04	0,917
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IMC	0,17	-0,08	0,42	0,178
Insulina	-0,04	-0,17	0,10	0,607
HDL	0,02	-0,04	0,07	0,587
HADS-Ansiedad	-0,04	-0,39	0,31	0,824
HADS-Depresión	-0,04	-0,46	0,37	0,847

Variable dependiente: TAVEC-aprendizaje inmediato. Modelo C, AIC: 2514,07, BIC: 2579,89.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 31.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense-recuerdo a corto plazo: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	10,57	9,56	11,57	0,000
AF: Alta	-0,47	-1,36	0,42	0,298
AF: Moderada	-0,21	-1,01	0,59	0,609
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,15	-0,19	-0,11	<b>0,000</b>
Género: Mujer	1,54	0,95	2,14	<b>0,000</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,04	-0,63	0,56	0,908
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,44	-0,20	1,08	0,181
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	1,18	0,82	1,53	<b>0,000</b>
Tabaco: Fumador	0,11	-0,61	0,84	0,758
Tabaco: Ex fumador	-0,02	-0,60	0,57	0,959
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IMC	0,06	-0,02	0,13	0,135
Insulina	0,01	-0,04	0,05	0,824
HDL	0,00	-0,01	0,02	0,702
HADS-Ansiedad	0,07	-0,04	0,17	0,213
HADS-Depresión	-0,02	-0,15	0,10	0,712

Variable dependiente: TAVEC-recuerdo a corto plazo. Modelo C, AIC: 1667,15, BIC: 1729,10.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 32.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y la Figura Compleja de Rey-3min: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	19,60	17,52	21,68	0,000
AF: Alta	-0,10	-1,91	1,71	0,912
AF: Moderada	0,59	-1,05	2,24	0,479
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,24	-0,33	-0,16	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-2,44	-3,66	-1,22	<b>0,000</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,83	-2,04	0,38	0,180
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,41	-0,91	1,73	0,540
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	0,28	0,10	0,45	<b>0,002</b>
Vocabulario-WAIS III	1,43	0,60	2,26	<b>0,001</b>
Tabaco: Fumador	-1,10	-2,60	0,39	0,147
Tabaco: Ex fumador	-0,32	-1,52	0,89	0,606
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	-0,87	-2,62	0,89	0,333
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Insulina	0,01	-0,08	0,09	0,903
HDL	0,00	-0,03	0,03	0,965
HADS-Ansiedad	-0,10	-0,32	0,11	0,345
HADS-Depresión	0,16	-0,10	0,42	0,220

Variable dependiente: FCR-3min. Modelo C, AIC: 2165,37, BIC: 2231,10.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; FCR, Figura Compleja de Rey; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 33.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y Letras y números de la WAIS III: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	9,93	9,10	10,76	0,000
AF: Alta	0,54	-0,18	1,27	0,142
AF: Moderada	0,26	-0,39	0,92	0,432
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,09	-0,12	-0,05	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-0,37	-0,88	0,14	0,156
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,16	-0,65	0,32	0,506
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,22	-0,31	0,74	0,421
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IPS	-0,04	-0,05	-0,02	<b>0,000</b>
Vocabulario-WAIS III	0,59	0,26	0,93	<b>0,001</b>
Tabaco: Fumador	0,22	-0,38	0,82	0,467
Tabaco: Ex fumador	0,25	-0,24	0,73	0,316
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,01	-0,04	0,01	0,279
Insulina	0,01	-0,03	0,04	0,588
HDL	0,01	-0,01	0,02	0,450
HADS-Ansiedad	-0,03	-0,12	0,06	0,509
HADS-Depresión	0,04	-0,06	0,14	0,462

Variable dependiente: Letras y números WAIS III. Modelo C, AIC: 1523,62, BIC: 1589,27.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 34.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y la Fluencia verbal fonética: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	17,23	15,41	19,06	0,000
AF: Alta	0,15	-1,44	1,74	0,854
AF: Moderada	-0,45	-1,89	0,99	0,541
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,12	-0,20	-0,05	<b>0,001</b>
Género: Mujer	0,32	-0,80	1,44	0,573
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,28	-0,78	1,34	0,607
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,21	-0,94	1,37	0,717
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	0,27	0,12	0,42	<b>0,000</b>
Vocabulario-WAIS III	1,61	0,88	2,34	<b>0,000</b>
Tabaco: Fumador	0,77	-0,54	2,08	0,247
Tabaco: Ex fumador	0,74	-0,32	1,79	0,171
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,05	-0,10	0,00	0,052
Insulina	-0,01	-0,09	0,06	0,771
HDL	-0,02	-0,05	0,01	0,231
HADS-Ansiedad	0,04	-0,15	0,23	0,660
HADS-Depresión	-0,17	-0,39	0,06	0,147

Variable dependiente: Fluencia verbal fonética. Modelo C, AIC: 2085,46, BIC: 2151,29.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 35.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el Mapa del zoo de BADS: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	9,53	7,88	11,17	0,000
AF: Alta	0,38	-1,07	1,82	0,609
AF: Moderada	0,35	-0,96	1,65	0,601
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,06	-0,12	0,01	0,076
Género: Mujer	-0,78	-1,75	0,19	0,116
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,53	-0,44	1,49	0,285
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,96	-0,08	2,01	0,071
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	0,24	0,12	0,36	<b>0,000</b>
Tabaco: Fumador	-0,52	-1,70	0,67	0,391
Tabaco: Ex fumador	0,40	-0,55	1,34	0,410
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IMC	-0,07	-0,19	0,05	0,269
Insulina	0,04	-0,03	0,11	0,260
HDL	0,00	-0,02	0,03	0,898
HADS-Ansiedad	-0,06	-0,23	0,11	0,484
HADS-Depresión	0,01	-0,19	0,22	0,899

Variable dependiente: Mapa del zoo de BADS. Modelo C, AIC: 2013,73, BIC: 2075,68.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; BADS, batería de evaluación conductual del síndrome disejecutivo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 36.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el Stroop-índice de interferencia: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	-2,14	-5,23	0,95	0,175
AF: Alta	0,26	-2,42	2,95	0,848
AF: Moderada	-0,04	-2,47	2,40	0,976
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,28	-0,40	-0,16	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-0,27	-2,07	1,54	0,771
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,88	-2,67	0,92	0,339
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,82	-1,14	2,78	0,412
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	0,36	0,11	0,62	<b>0,006</b>
Vocabulario-WAIS III	1,23	0,00	2,46	0,050
Tabaco: Fumador	0,14	-2,07	2,35	0,902
Tabaco: Ex fumador	1,48	-0,31	3,26	0,105
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	-1,24	-3,84	1,36	0,350
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Insulina	-0,01	-0,13	0,12	0,942
HDL	0,01	-0,04	0,06	0,762
HADS-Ansiedad	-0,11	-0,42	0,21	0,518
HADS-Depresión	-0,18	-0,56	0,20	0,349

Variable dependiente: Stroop-índice de interferencia. Modelo C, AIC: 2450,96, BIC: 2516,73.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 37.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el test de rastreo *Trail Making-B*: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	67,64	52,87	82,42	0,000
AF: Alta	-1,42	-14,26	11,42	0,829
AF: Moderada	-2,10	-13,74	9,55	0,724
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	1,94	1,36	2,52	<b>0,000</b>
Género: Mujer	4,47	-4,16	13,09	0,310
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	3,20	-5,37	11,77	0,465
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	8,49	-0,85	17,82	0,075
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	-1,67	-2,90	-0,44	<b>0,008</b>
Vocabulario-WAIS III	-11,64	-17,50	-5,77	<b>0,000</b>
HADS-Ansiedad	2,02	0,50	3,55	<b>0,009</b>
Tabaco: Fumador	6,79	-3,79	17,37	0,208
Tabaco: Ex fumador	-6,19	-14,70	2,33	0,154
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	4,52	-7,92	16,96	0,477
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Insulina	0,02	-0,60	0,63	0,957
HDL	-0,09	-0,32	0,14	0,447
HADS-Depresión	-0,45	-2,27	1,38	0,631

Variable dependiente: TMT-B. Modelo C, AIC: 3568,24, BIC: 3634,94.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; TMT, test de rastreo *Trail Making*; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 38.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y Clave de números de la WAIS III: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	67,23	61,58	72,88	0,000
AF: Alta	1,88	-3,04	6,79	0,454
AF: Moderada	2,63	-1,82	7,09	0,247
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-1,16	-1,39	-0,94	<b>0,000</b>
Género: Mujer	0,58	-2,88	4,03	0,744
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,84	-2,44	4,12	0,616
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,92	-4,51	2,67	0,615
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	1,25	0,78	1,72	<b>0,000</b>
Vocabulario-WAIS III	3,96	1,71	6,22	<b>0,001</b>
Tabaco: Fumador	-3,71	-7,77	0,35	0,074
Tabaco: Ex fumador	0,72	-2,54	3,98	0,665
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,13	-0,29	0,03	0,122
Insulina	0,22	-0,01	0,45	0,058
HDL	0,00	-0,09	0,09	0,986
HADS-Ansiedad	0,01	-0,58	0,59	0,978
HADS-Depresión	-0,35	-1,05	0,35	0,323

Variable dependiente: Clave de números WAIS III. Modelo C, AIC: 2880,69, BIC: 2944,34.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 39.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el Stroop-total colores: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	69,95	65,57	74,33	0,000
AF: Alta	-0,66	-4,47	3,15	0,735
AF: Moderada	-0,85	-4,31	2,61	0,632
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	-0,74	-0,91	-0,57	<b>0,000</b>
Género: Mujer	1,54	-1,13	4,22	0,258
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,09	-2,45	2,64	0,943
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,60	-2,18	3,38	0,674
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	3,11	1,58	4,63	<b>0,000</b>
Tabaco: Fumador	-0,45	-3,59	2,69	0,778
Tabaco: Ex fumador	0,67	-1,86	3,19	0,605
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,08	-0,21	0,04	0,201
Insulina	-0,02	-0,20	0,16	0,808
HDL	0,02	-0,05	0,09	0,517
HADS-Ansiedad	-0,12	-0,58	0,33	0,594
HADS-Depresión	-0,36	-0,90	0,18	0,190

Variable dependiente: Stroop-total colores. Modelo C, AIC: 2697,83, BIC: 2759,61.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 40.** Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el test de rastreo *Trail Making-A*: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	31,04	26,04	36,04	0,000
AF: Alta	-0,59	-4,95	3,77	0,791
AF: Moderada	0,48	-3,47	4,44	0,811
AF: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Edad	0,85	0,66	1,04	<b>0,000</b>
Género: Mujer	3,20	0,14	6,25	<b>0,040</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-1,57	-4,48	1,35	0,292
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	2,69	-0,47	5,86	0,095
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	-2,51	-4,25	-0,78	<b>0,005</b>
Tabaco: Fumador	1,21	-2,38	4,79	0,510
Tabaco: Ex fumador	-1,32	-4,21	1,56	0,370
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,12	-0,26	0,02	0,096
Insulina	0,24	0,04	0,45	<b>0,021</b>
HDL	-0,06	-0,14	0,02	0,116
HADS-Ansiedad	0,18	-0,33	0,70	0,488
HADS-Depresión	-0,32	-0,93	0,30	0,315

Variable dependiente: TMT-A. Modelo C, AIC: 2800,91, BIC: 2862,86.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TMT, test de rastreo *Trail Making*; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 41.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el Test de Alteración de la Memoria: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	44,97	43,88	46,06	0,000
AF ocio	-0,01	-0,03	0,02	0,652
Edad	-0,13	-0,19	-0,08	<b>0,000</b>
Género: Mujer	1,13	0,31	1,94	<b>0,007</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,61	-0,16	1,38	0,120
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,45	-1,28	0,39	0,293
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	0,97	0,43	1,52	<b>0,000</b>
IPS	-0,01	-0,03	0,02	0,666
AdMed-T: Alta	1,00	0,08	1,91	<b>0,033</b>
AdMed-T: Moderada	0,27	-0,58	1,13	0,533
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-0,53	-1,47	0,41	0,271
Tabaco: Ex fumador	0,06	-0,71	0,82	0,886
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	0,03	0,00	0,07	0,077
Insulina	-0,03	-0,08	0,03	0,303
HDL	-0,01	-0,03	0,01	0,316
HADS-Ansiedad	0,04	-0,09	0,18	0,527
HADS-Depresión	-0,09	-0,25	0,07	0,284

Variable dependiente: TAM. Modelo C, AIC: 1797,53, BIC: 1866,56.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IPS, Índice de Posición Social; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TAM, Test de Alteración de la Memoria; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 42.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke-aprendizaje inmediato: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	42,74	41,44	44,03	0,000
AF ocio	0,01	-0,02	0,04	0,508
Edad	-0,17	-0,23	-0,11	<b>0,000</b>
Género: Mujer	1,10	0,17	2,03	<b>0,021</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,16	-1,07	0,76	0,741
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,08	-1,08	0,92	0,875
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	1,57	0,93	2,21	<b>0,000</b>
IPS	0,00	-0,03	0,03	0,941
AdMed-T: Alta	0,27	-0,82	1,37	0,624
AdMed-T: Moderada	0,34	-0,68	1,36	0,513
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,97	-0,15	2,09	0,091
Tabaco: Ex fumador	0,67	-0,24	1,58	0,150
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IMC	0,09	-0,03	0,20	0,153
Insulina	0,00	-0,07	0,07	0,994
HDL	-0,01	-0,04	0,01	0,333
HADS-Ansiedad	-0,10	-0,27	0,06	0,213
HADS-Depresión	0,11	-0,08	0,31	0,260

Variable dependiente: FCSRT-aprendizaje inmediato. Modelo C, AIC: 1938,24, BIC: 2007,58.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IPS, Índice de Posición Social; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; FCSRT, test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 43.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense-recuerdo a corto plazo: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	10,25	9,40	11,09	0,000
AF ocio	-0,01	-0,02	0,01	0,399
Edad	-0,14	-0,18	-0,10	<b>0,000</b>
Género: Mujer	1,55	0,94	2,16	<b>0,000</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,05	-0,65	0,55	0,868
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,47	-0,17	1,12	0,151
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	1,00	0,59	1,42	<b>0,000</b>
IPS	-0,01	-0,03	0,01	0,211
AdMed-T: Alta	0,17	-0,55	0,88	0,644
AdMed-T: Moderada	-0,18	-0,85	0,48	0,589
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,22	-0,51	0,95	0,553
Tabaco: Ex fumador	0,05	-0,54	0,64	0,868
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IMC	0,06	-0,02	0,13	0,141
Insulina	0,01	-0,03	0,05	0,650
HDL	0,00	-0,01	0,02	0,794
HADS-Ansiedad	0,08	-0,03	0,18	0,160
HADS-Depresión	-0,03	-0,16	0,10	0,644

Variable dependiente: TAVEC-recuerdo a corto plazo. Modelo C, AIC: 1639,01, BIC: 1708,35.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; IPS, Índice de Posición Social; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 44.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y la Figura Compleja de Rey-3min: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	20,05	18,31	21,80	0,000
AF ocio	0,03	-0,01	0,06	0,122
Edad	-0,25	-0,33	-0,16	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-1,86	-3,16	-0,55	<b>0,005</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,93	-2,16	0,29	0,135
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,51	-0,82	1,84	0,456
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	0,32	0,14	0,49	<b>0,000</b>
Vocabulario-WAIS III	1,47	0,63	2,31	<b>0,001</b>
AdMed-T: Alta	-0,65	-2,10	0,80	0,380
AdMed-T: Moderada	-1,17	-2,53	0,18	0,090
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-1,05	-2,55	0,44	0,166
Tabaco: Ex fumador	-0,28	-1,50	0,94	0,653
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	0,03	-0,03	0,09	0,386
Insulina	-0,02	-0,11	0,07	0,665
HDL	0,00	-0,03	0,04	0,912
HADS-Ansiedad	-0,11	-0,32	0,11	0,343
HADS-Depresión	0,16	-0,10	0,42	0,228

Variable dependiente: FCR-3min. Modelo C, AIC: 2131,92, BIC: 2201,20.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; FCR, Figura Compleja de Rey; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 45.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y Letras y números de la WAIS III: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	10,11	9,41	10,81	0,000
AF ocio	-0,00	-0,02	0,01	0,840
Edad	-0,09	-0,12	-0,05	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-0,40	-0,92	0,13	0,138
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,13	-0,62	0,37	0,614
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,23	-0,31	0,76	0,408
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IPS	-0,04	-0,05	-0,02	<b>0,000</b>
Vocabulario-WAIS III	0,63	0,29	0,97	<b>0,000</b>
AdMed-T: Alta	0,30	-0,28	0,89	0,313
AdMed-T: Moderada	0,20	-0,34	0,75	0,465
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,14	-0,46	0,75	0,643
Tabaco: Ex fumador	0,19	-0,30	0,68	0,441
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,01	-0,04	0,01	0,290
Insulina	0,00	-0,03	0,04	0,819
HDL	0,01	-0,01	0,02	0,406
HADS-Ansiedad	-0,04	-0,12	0,05	0,435
HADS-Depresión	0,04	-0,06	0,15	0,447

Variable dependiente: Letras y números WAIS III. Modelo C, AIC: 1500,07, BIC: 1569,20.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 46.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y la Fluencia verbal fonética: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	16,98	15,45	18,50	0,000
AF ocio	0,00	-0,03	0,03	0,967
Edad	-0,12	-0,20	-0,05	<b>0,001</b>
Género: Mujer	0,40	-0,70	1,50	0,480
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,31	-0,77	1,39	0,571
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,34	-0,83	1,51	0,569
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	0,26	0,11	0,42	<b>0,001</b>
Vocabulario-WAIS III	1,51	0,77	2,26	<b>0,000</b>
AdMed-T: Alta	-0,39	-1,68	0,90	0,551
AdMed-T: Moderada	0,13	-1,07	1,33	0,831
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,76	-0,56	2,08	0,256
Tabaco: Ex fumador	0,67	-0,41	1,74	0,224
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IMC	-0,15	-0,29	-0,01	<b>0,038</b>
Insulina	-0,02	-0,09	0,06	0,694
HDL	-0,02	-0,05	0,01	0,261
HADS-Ansiedad	0,04	-0,16	0,23	0,721
HADS-Depresión	-0,17	-0,40	0,07	0,160

Variable dependiente: Fluencia verbal fonética. Modelo C, AIC: 2051,51, BIC: 2120,85.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 47.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el Mapa del zoo de BADS: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	10,02	8,67	11,36	0,000
AF ocio	-0,00	-0,03	0,02	0,835
Edad	-0,07	-0,13	0,00	<b>0,038</b>
Género: Mujer	-0,73	-1,68	0,22	0,133
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,70	-0,24	1,64	0,144
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	1,02	-0,01	2,04	0,051
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	0,21	0,08	0,34	<b>0,002</b>
Vocabulario-WAIS III	0,55	-0,09	1,20	0,092
AdMed-T: Alta	0,10	-1,02	1,22	0,860
AdMed-T: Moderada	-0,39	-1,43	0,65	0,464
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-0,74	-1,89	0,41	0,205
Tabaco: Ex fumador	0,31	-0,63	1,24	0,517
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	-0,80	-2,17	0,57	0,253
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Insulina	0,02	-0,05	0,09	0,577
HDL	0,00	-0,02	0,03	0,798
HADS-Ansiedad	-0,11	-0,27	0,06	0,216
HADS-Depresión	0,05	-0,15	0,25	0,605

Variable dependiente: Mapa del zoo de BADS. Modelo C, AIC: 1955,26, BIC: 2024,59.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulos; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; BADS, batería de evaluación conductual del síndrome disejecutivo; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 48.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el Stroop-índice de interferencia: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	-2,16	-4,74	0,43	0,102
AF ocio	0,01	-0,04	0,06	0,707
Edad	-0,30	-0,42	-0,18	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-0,18	-2,01	1,65	0,847
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,72	-2,53	1,09	0,435
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	1,07	-0,90	3,04	0,286
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IPS	-0,07	-0,13	-0,01	<b>0,025</b>
Vocabulario-WAIS III	1,09	-0,17	2,34	0,089
AdMed-T: Alta	0,04	-2,12	2,19	0,973
AdMed-T: Moderada	-0,48	-2,49	1,52	0,637
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	0,44	-1,77	2,65	0,694
Tabaco: Ex fumador	1,32	-0,48	3,12	0,150
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	-1,67	-4,29	0,94	0,210
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Insulina	-0,00	-0,13	0,13	0,949
HDL	0,00	-0,05	0,05	0,947
HADS-Ansiedad	-0,10	-0,42	0,22	0,541
HADS-Depresión	-0,20	-0,59	0,18	0,304

Variable dependiente: Stroop-índice de interferencia. Modelo C, AIC: 2402,48, BIC: 2471,29.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 49.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el test de rastreo *Trail Making-B*: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	59,20	46,91	71,50	0,000
AF ocio	-0,06	-0,31	0,18	0,611
Edad	1,89	1,30	2,47	<b>0,000</b>
Género: Mujer	3,40	-5,30	12,10	0,444
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	2,30	-6,31	10,91	0,601
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	8,41	-0,93	17,75	0,078
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	-1,80	-3,03	-0,56	<b>0,004</b>
Vocabulario-WAIS III	-12,40	-18,29	-6,51	<b>0,000</b>
HADS-Ansiedad	2,21	0,69	3,74	<b>0,004</b>
AdMed-T: Alta	7,83	-2,42	18,07	0,135
AdMed-T: Moderada	13,53	3,98	23,07	<b>0,005</b>
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	7,62	-2,89	18,13	0,155
Tabaco: Ex fumador	-7,62	-16,17	0,93	0,081
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	5,85	-6,71	18,41	0,361
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Insulina	0,02	-0,60	0,64	0,953
HDL	-0,09	-0,32	0,14	0,460
HADS-Depresión	-0,36	-2,20	1,48	0,701

Variable dependiente: TMT-B. Modelo C, AIC: 3471,95, BIC: 3545,15.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; TMT, test de rastreo *Trail Making*; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 50.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y Clave de números de la WAIS III: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	70,35	65,65	75,04	0,000
AF ocio	0,03	-0,07	0,12	0,588
Edad	-1,17	-1,39	-0,94	<b>0,000</b>
Género: Mujer	1,30	-2,21	4,80	0,468
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	1,30	-2,00	4,59	0,441
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,93	-4,53	2,67	0,612
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Educación	1,30	0,82	1,77	<b>0,000</b>
Vocabulario-WAIS III	4,38	2,12	6,64	<b>0,000</b>
AdMed-T: Alta	-1,61	-5,53	2,32	0,422
AdMed-T: Moderada	-2,52	-6,17	1,13	0,177
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-4,39	-8,43	-0,35	<b>0,033</b>
Tabaco: Ex fumador	0,70	-2,57	3,97	0,676
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,12	-0,28	0,05	0,160
Insulina	0,18	-0,05	0,41	0,133
HDL	-0,01	-0,10	0,08	0,899
HADS-Ansiedad	-0,10	-0,68	0,49	0,746
HADS-Depresión	-0,30	-1,01	0,40	0,397

Variable dependiente: Clave de números WAIS III. Modelo C, AIC: 2820,36, BIC: 2889,50.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 51.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el Stroop-total palabras: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	111,91	106,89	116,93	0,000
AF ocio	-0,04	-0,14	0,06	0,471
Edad	-0,77	-1,00	-0,53	<b>0,000</b>
Género: Mujer	-2,83	-6,38	0,72	0,118
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-0,05	-3,56	3,47	0,980
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	-0,32	-4,14	3,50	0,871
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	4,26	1,82	6,70	<b>0,001</b>
HADS-Depresión	-0,54	-1,29	0,21	0,157
IPS	-0,08	-0,20	0,03	0,160
AdMed-T: Alta	-3,64	-7,83	0,54	0,088
AdMed-T: Moderada	-2,81	-6,71	1,09	0,157
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-4,66	-8,96	-0,37	<b>0,033</b>
Tabaco: Ex fumador	-1,72	-5,21	1,78	0,335
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Obesidad: Sí	0,83	-4,26	5,92	0,749
Obesidad: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Insulina	-0,04	-0,29	0,22	0,782
HDL	0,03	-0,06	0,12	0,536
HADS-Ansiedad	-0,14	-0,76	0,49	0,670

Variable dependiente: Stroop-total palabras. Modelo C, AIC: 2863,16, BIC: 2933,30.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IPS, Índice de Posición Social; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 52.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el Stroop-total colores: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		$p^a$
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	69,61	65,97	73,24	0,000
AF ocio	-0,05	-0,12	0,03	0,223
Edad	-0,70	-0,87	-0,53	<b>0,000</b>
Género: Mujer	1,39	-1,31	4,10	0,313
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	0,31	-2,25	2,86	0,814
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	0,90	-1,88	3,67	0,527
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Vocabulario-WAIS III	2,33	0,56	4,11	<b>0,010</b>
HADS-Depresión	-0,28	-0,83	0,27	0,313
IPS	-0,08	-0,17	0,00	<b>0,055</b>
AdMed-T: Alta	-0,39	-3,42	2,65	0,803
AdMed-T: Moderada	-1,30	-4,13	1,53	0,368
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	-0,58	-3,70	2,54	0,717
Tabaco: Ex fumador	0,95	-1,59	3,49	0,462
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,09	-0,21	0,03	0,156
Insulina	-0,05	-0,23	0,13	0,586
HDL	0,02	-0,05	0,09	0,549
HADS-Ansiedad	-0,17	-0,62	0,28	0,467

Variable dependiente: Stroop-total colores. Modelo C, AIC: 2642,81, BIC: 2711,94.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de  $p$  significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IPS, Índice de Posición Social; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.

**Tabla S.H4. 53.** Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el test de rastreo *Trail Making*-A: Modelo C

	Coeficiente no estandarizado B	IC 95% para B		<i>p</i> <sup>a</sup>
		Límite inferior	Límite superior	
(Intersección)	30,55	26,36	34,74	0,000
AF ocio	0,01	-0,08	0,09	0,878
Edad	0,83	0,63	1,02	<b>0,000</b>
Género: Mujer	3,32	0,21	6,43	<b>0,037</b>
Género: Hombre	0 <sup>b</sup>	.	.	.
ApoE4: Portador	-1,94	-4,88	1,01	0,197
ApoE4: No portador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Antec. familiar demencia: Sí	2,73	-0,46	5,92	0,093
Antec. familiar demencia: No	0 <sup>b</sup>	.	.	.
IPS	0,07	-0,03	0,17	0,166
Vocabulario-WAIS III	-2,06	-4,10	-0,02	<b>0,048</b>
AdMed-T: Alta	-0,09	-3,59	3,41	0,958
AdMed-T: Moderada	1,51	-1,75	4,77	0,365
AdMed-T: Baja	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Tabaco: Fumador	1,56	-2,03	5,16	0,395
Tabaco: Ex fumador	-1,44	-4,36	1,48	0,332
Tabaco: No fumador	0 <sup>b</sup>	.	.	.
Circunferencia cintura	-0,12	-0,26	0,02	0,102
Insulina	0,26	0,05	0,46	<b>0,016</b>
HDL	-0,07	-0,15	0,01	0,091
HADS-Ansiedad	0,23	-0,29	0,75	0,383
HADS-Depresión	-0,38	-1,01	0,25	0,239

Variable dependiente: TMT-A. Modelo C, AIC: 2748,79, BIC: 2818,99.

<sup>a</sup> Los resultados en negrita indican valores de *p* significativos ( $p < 0,05$ ); <sup>b</sup> Establecido en cero ya que este parámetro es redundante.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; AF, actividad física; ApoE4, Apolipoproteína E4; IPS, Índice de Posición Social; WAIS, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; AdMed-T, adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou; HDL, lipoproteínas de colesterol de alta densidad; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; TMT, test de rastreo *Trail Making*; AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano.





## Índice de figuras

<b>Figura I. 1.</b> Procesos etiopatológicos de la enfermedad de Alzheimer (EA) .....	6
<b>Figura I. 2.</b> Modelo de la trayectoria clínica de la enfermedad de Alzheimer (EA) .....	12
<b>Figura I. 3.</b> Modelo hipotético de los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer (EA) expandido .....	14
<b>Figura I. 4.</b> Modelo hipotético de los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer (EA) actualizado .....	15
<b>Figura M. 1.</b> Diagrama de flujo describiendo el tamaño muestral .....	67
<b>Figura M. 2.</b> Índice de adherencia a dieta mediterránea (modificado de Trichopoulou) .....	69
<b>Figura M. 3.</b> Índice de adherencia a dieta mediterránea-PREDIMED modificado .....	71
<b>Figura M. 4.</b> “Cuestionario Breve de dieta mediterránea” modificado .....	72
<b>Figura M. 5.</b> Clasificación del grado de actividad física propuesto por el IPAQ (358) .....	74
<b>Figura R. 1.</b> Grado de adherencia a dieta mediterránea (Trichopoulou) .....	95
<b>Figura R. 2.</b> Grado de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED .....	96
<b>Figura R. 3.</b> Grado de adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea” .....	96
<b>Figura R. 4.</b> Clasificación de la adherencia a dieta mediterránea según los diferentes índices .....	97
<b>Figura R. 5.</b> Grado de actividad física .....	98
<b>Figura R. 6.</b> Diagrama de dispersión: niveles de $\beta$ -amiloide en LCR y tensión arterial diastólica .....	107



## Índice de tablas

<b>Tabla I. 1.</b> Factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer (modificado de Otaegui-Arrazola (84)).....	17
<b>Tabla I. 2.</b> Resumen de los estudios longitudinales de adherencia a dieta mediterránea y la incidencia de demencia o deterioro cognitivo ligero por enfermedad de Alzheimer.....	33
<b>Tabla I. 3.</b> Estudios de adherencia a dieta mediterránea y estado cognitivo en sujetos sin demencia.....	38
<b>Tabla I. 4.</b> Estudios de actividad física y biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer.....	47
<b>Tabla I. 5.</b> Estudios transversales de grado de actividad física y estado cognitivo.....	49
<b>Tabla M. 1.</b> Conversión de las respuestas del CFCA en raciones/día.....	68
<b>Tabla R. 1.</b> Descripción de la muestra en estudio.....	93
<b>Tabla R. 2.</b> Comparación de las características principales en la muestra con LCR y sin LCR.....	93
<b>Tabla R. 3.</b> <i>Cross-check</i> de consumos de alimentos. Control de calidad.....	94
<b>Tabla R. 4.</b> Medianas de consumo de alimentos característicos de la dieta mediterránea.....	94
<b>Tabla R. 5.</b> Índices de funciones cognitivas en la muestra de estudio.....	99
<b>Tabla R. 6.</b> Test cognitivos individuales en la muestra de estudio.....	100
<b>Tabla R. 7.</b> Posibles variables de confusión de la adherencia a dMed de Trichopoulou.....	101
<b>Tabla R. 8.</b> Posibles variables de confusión de la adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED.....	102
<b>Tabla R. 9.</b> Posibles variables de confusión de la adherencia del “Cuestionario Breve de dieta mediterránea”.....	103
<b>Tabla R. 10.</b> Posibles variables de confusión del grado de actividad física.....	104
<b>Tabla R. 11.</b> Posibles variables de confusión de la actividad física de ocio.....	105
<b>Tabla R. 12.</b> Posibles variables de confusión de la actividad física de ocio.....	106
<b>Tabla R. 13.</b> Posibles variables de confusión de los niveles de $\beta_A$ , $\tau$ y $p\text{-}\tau$ en LCR.....	107
<b>Tabla R. 14.</b> Posibles variables de confusión de los niveles de $\beta_A$ , $\tau$ y $p\text{-}\tau$ en LCR.....	108
<b>Tabla R. 15.</b> Posibles variables de confusión de los ratios $\tau/\beta_A$ y $p\text{-}\tau/\beta_A$ .....	109
<b>Tabla R. 16.</b> Posibles variables de confusión de los ratios $\tau/\beta_A$ y $p\text{-}\tau/\beta_A$ .....	110
<b>Tabla R. 17.</b> Posibles variables de confusión del Mini-Examen del Estado Mental.....	111
<b>Tabla R. 18.</b> Posibles variables de confusión del Mini-Examen del Estado Mental.....	111
<b>Tabla R. 19.</b> Posibles variables de confusión de los índices de funciones cognitivas.....	112
<b>Tabla R. 20.</b> Posibles variables de confusión de los índices de funciones cognitivas.....	113
<b>Tabla R. 21.</b> Posibles variables de confusión de los test incluidos en el Índice de Memoria Global.....	114

<b>Tabla R. 22.</b> Posibles variables de confusión de los test incluidos en el Índice de Memoria a Corto Plazo.....	114
<b>Tabla R. 23.</b> Posibles variables de confusión de los test incluidos en el Índice de Memoria a Largo Plazo .....	115
<b>Tabla R. 24.</b> Posibles variables de confusión de los test incluidos en el Índice de Función Ejecutiva.....	115
<b>Tabla R. 25.</b> Posibles variables de confusión de los test incluidos en el Índice de Velocidad de Procesamiento .....	115
<b>Tabla R. 26.</b> Posibles variables de confusión de los test incluidos en el Índice de Memoria Global .....	116
<b>Tabla R. 27.</b> Posibles variables de confusión de los test incluidos en el Índice de Memoria a Corto Plazo.....	117
<b>Tabla R. 28.</b> Posibles variables de confusión de los test incluidos en el Índice de Memoria a Largo Plazo .....	118
<b>Tabla R. 29.</b> Posibles variables de confusión de los test incluidos en el Índice de Función Ejecutiva.....	119
<b>Tabla R. 30.</b> Posibles variables de confusión de los test incluidos en el Índice de Velocidad de Procesamiento .....	120
<b>Tabla R. 31.</b> Comparación de los niveles de $\beta A$ , $\tau$ y $p\text{-}\tau$ en LCR según adherencia a dMed de Trichopoulou..	121
<b>Tabla R. 32.</b> Comparación de los niveles de $\beta A$ , $\tau$ y $p\text{-}\tau$ en LCR según la adherencia a dMed del estudio PREDIMED .....	122
<b>Tabla R. 33.</b> Comparación de los niveles de $\beta A$ , $\tau$ y $p\text{-}\tau$ en LCR según la adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” .....	122
<b>Tabla R. 34.</b> Comparación de los ratios $\tau/\beta A$ y $p\text{-}\tau/\beta A$ según la adherencia a dMed de Trichopoulou.....	122
<b>Tabla R. 35.</b> Comparación de los ratios $\tau/\beta A$ y $p\text{-}\tau/\beta A$ según la adherencia a dMed del estudio PREDIMED .	122
<b>Tabla R. 36.</b> Comparación de los ratios $\tau/\beta A$ y $p\text{-}\tau/\beta A$ según la adherencia al “Cuestionario Breve de dMed”	123
<b>Tabla R. 37.</b> Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dMed de Trichopoulou y niveles de la proteína $\tau$ en LCR .....	124
<b>Tabla R. 38.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y niveles de la proteína $\tau$ en LCR: Modelos A y B .....	124
<b>Tabla R. 39.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y niveles de la proteína $\tau$ en LCR: Modelo C.....	125
<b>Tabla R. 40.</b> Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y niveles de la proteína $\tau$ fosforilada en LCR.....	125
<b>Tabla R. 41.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y niveles de la proteína $\tau$ fosforilada en LCR: Modelos A y B.....	126
<b>Tabla R. 42.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y niveles de la proteína $\tau$ fosforilada en LCR: Modelo C .....	126
<b>Tabla R. 43.</b> Variables seleccionadas para el análisis de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y niveles del péptido $\beta$ -amiloide en LCR.....	127
<b>Tabla R. 44.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y niveles del péptido $\beta$ -amiloide en LCR: Modelos A y B .....	127
<b>Tabla R. 45.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y niveles del péptido $\beta$ -amiloide en LCR: Modelo C.....	128
<b>Tabla R. 46.</b> Comparación del estado mental global según la adherencia a dieta mediterránea.....	129

<b>Tabla R. 47.</b> Comparación de los índices de funciones cognitivas según la adherencia a dMed de Trichopoulou ...	129
<b>Tabla R. 48.</b> Comparación de los índices de funciones cognitivas según la adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED.....	130
<b>Tabla R. 49.</b> Comparación de los índices de funciones cognitivas según la adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” .....	130
<b>Tabla R. 50.</b> Comparación de los test cognitivos individuales según la adherencia a dMed de Trichopoulou .....	131
<b>Tabla R. 51.</b> Comparación de los test cognitivos individuales según la adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED .....	131
<b>Tabla R. 52.</b> Comparación de los test cognitivos individuales según adherencia al “Cuestionario Breve de dMed”	132
<b>Tabla R. 53.</b> Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el índice de velocidad de procesamiento .....	133
<b>Tabla R. 54.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el índice de velocidad de procesamiento: Modelos A y B .....	133
<b>Tabla R. 55.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el índice de velocidad de procesamiento: Modelo C.....	134
<b>Tabla R. 56.</b> Variables seleccionadas para el análisis de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el índice de función ejecutiva.....	134
<b>Tabla R. 57.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el índice de función ejecutiva: Modelos A y B .....	135
<b>Tabla R. 58.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el índice de función ejecutiva: Modelo C .....	135
<b>Tabla R. 59.</b> Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y Clave de números de la WAIS III.....	136
<b>Tabla R. 60.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y Clave de números de la WAIS III: Modelos A y B .....	137
<b>Tabla R. 61.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y Clave de números de la WAIS III: Modelo C.....	137
<b>Tabla R. 62.</b> Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el Stroop-total palabras .....	138
<b>Tabla R. 63.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el Stroop-total palabras: Modelos A y B .....	138
<b>Tabla R. 64.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el Stroop-total palabras: Modelo C.....	139
<b>Tabla R. 65.</b> Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el Stroop-total colores.....	139
<b>Tabla R. 66.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el Stroop-total colores: Modelos A y B .....	140

<b>Tabla R. 67.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el Stroop-total colores: Modelo C.....	140
<b>Tabla R. 68.</b> Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el test de rastreo <i>Trail Making-A</i> .....	141
<b>Tabla R. 69.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el test de rastreo <i>Trail Making-A</i> : Modelos A y B.....	141
<b>Tabla R. 70.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y el test de rastreo <i>Trail Making-A</i> : Modelo C.....	142
<b>Tabla R. 71.</b> Variables seleccionadas para el análisis de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y Letras y números de la WAIS III.....	143
<b>Tabla R. 72.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y Letras y números de la WAIS III: Modelos A y B.....	143
<b>Tabla R. 73.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y Letras y números de la WAIS III: Modelo C.....	144
<b>Tabla R. 74.</b> Variables seleccionadas para el análisis de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y la Fluencia verbal fonética.....	145
<b>Tabla R. 75.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y la Fluencia verbal fonética: Modelos A y B.....	145
<b>Tabla R. 76.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y la Fluencia verbal fonética: Modelo C.....	146
<b>Tabla R. 77.</b> Variables seleccionadas para el análisis de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el Mapa del zoo de BADS.....	147
<b>Tabla R. 78.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el Mapa del zoo de BADS: Modelos A y B.....	147
<b>Tabla R. 79.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el Mapa del zoo de BADS: Modelo C.....	148
<b>Tabla R. 80.</b> Variables seleccionadas para el análisis de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el Stroop-índice de interferencia.....	149
<b>Tabla R. 81.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el Stroop-índice de interferencia: Modelos A y B.....	149
<b>Tabla R. 82.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el Stroop-índice de interferencia: Modelo C.....	150
<b>Tabla R. 83.</b> Variables seleccionadas para el análisis de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el test de rastreo <i>Trail Making-B</i> .....	151
<b>Tabla R. 84.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el test de rastreo <i>Trail Making-B</i> : Modelos A y B.....	151
<b>Tabla R. 85.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y el test de rastreo <i>Trail Making-B</i> : Modelo C.....	152

<b>Tabla R. 86.</b> Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y la Figura Compleja de Rey-30min.....	153
<b>Tabla R. 87.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y la Figura Compleja de Rey-30min: Modelos A y B.....	153
<b>Tabla R. 88.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea del estudio PREDIMED y la Figura Compleja de Rey-30min: Modelo C.....	154
<b>Tabla R. 89.</b> Variables seleccionadas para el análisis de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y la Figura Compleja de Rey-30min.....	155
<b>Tabla R. 90.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y la Figura Compleja de Rey-30min: Modelos A y B.....	155
<b>Tabla R. 91.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y la Figura Compleja de Rey-30min: Modelo C.....	156
<b>Tabla R. 92.</b> Variables seleccionadas para el análisis de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y la Figura Compleja de Rey-3min.....	157
<b>Tabla R. 93.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y la Figura Compleja de Rey-3min: Modelos A y B.....	157
<b>Tabla R. 94.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia del “Cuestionario Breve de dMed” y la Figura Compleja de Rey-3min: Modelo C.....	158
<b>Tabla R. 95.</b> Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el test de rastreo <i>Trail Making-B</i> .....	159
<b>Tabla R. 96.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el test de rastreo <i>Trail Making-B</i> : Modelos A y B.....	160
<b>Tabla R. 97.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el test de rastreo <i>Trail Making-B</i> : Modelo C.....	160
<b>Tabla R. 98.</b> Variables seleccionadas para el análisis de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el Stroop-total palabras.....	161
<b>Tabla R. 99.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el Stroop-total palabras: Modelos A y B.....	161
<b>Tabla R. 100.</b> Regresión lineal generalizada de adherencia a dieta mediterránea de Trichopoulou y el Stroop-total palabras: Modelo C.....	162
<b>Tabla R. 101.</b> Comparación de los niveles de $\beta_A$ , $\tau$ y $p\text{-}\tau$ en LCR según el grado de actividad física.....	163
<b>Tabla R. 102.</b> Correlación entre los niveles de $\beta_A$ , $\tau$ y $p\text{-}\tau$ en LCR y actividad física de ocio.....	163
<b>Tabla R. 103.</b> Comparación de los ratios $\tau/\beta_A$ y $p\text{-}\tau/\beta_A$ según el grado de actividad física.....	164
<b>Tabla R. 104.</b> Correlación entre los ratios $\tau/\beta_A$ y $p\text{-}\tau/\beta_A$ y actividad física de ocio.....	164
<b>Tabla R. 105.</b> Variables seleccionadas para el análisis de grado de actividad física y niveles de $\beta_A$ en LCR.....	164
<b>Tabla R. 106.</b> Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y niveles de $\beta_A$ en LCR: Modelos A y B.....	165

<b>Tabla R. 107.</b> Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y niveles del péptido $\beta$ -amiloide en LCR: Modelo C .....	165
<b>Tabla R. 108.</b> Comparación del estado mental global según el grado de actividad física .....	166
<b>Tabla R. 109.</b> Correlación entre el estado mental global y la actividad física de ocio.....	166
<b>Tabla R. 110.</b> Comparación de los índices de funciones cognitivas según el grado de actividad física.....	167
<b>Tabla R. 111.</b> Correlación entre índices de funciones cognitivas y actividad física de ocio .....	167
<b>Tabla R. 112.</b> Comparación de los test cognitivos individuales según el grado de actividad física .....	168
<b>Tabla R. 113.</b> Correlación entre índices de funciones cognitivas y actividad física de ocio .....	168
<b>Tabla R. 114.</b> Variables seleccionadas para el análisis de grado de AF y el Mini-Examen del Estado Mental .....	169
<b>Tabla R. 115.</b> Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el Mini-Examen del Estado Mental: Modelos A y B.....	169
<b>Tabla R. 116.</b> Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el Mini-Examen del Estado Mental: Modelo C .....	170
<b>Tabla R. 117.</b> Variables seleccionadas para el análisis de grado de AF y el índice de memoria a largo plazo .....	171
<b>Tabla R. 118.</b> Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el índice de memoria a largo plazo: Modelos A y B.....	171
<b>Tabla R. 119.</b> Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el índice de memoria a largo plazo: Modelo C .....	172
<b>Tabla R. 120.</b> Variables seleccionadas para el análisis de AF de ocio y el índice de memoria a largo plazo .....	172
<b>Tabla R. 121.</b> Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el índice de memoria a largo plazo: Modelos A y B.....	173
<b>Tabla R. 122.</b> Regresión lineal generalizada de AF de ocio y el índice de memoria a largo plazo: Modelo C.....	173
<b>Tabla R. 123.</b> Variables seleccionadas para el análisis de grado de actividad física y el test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke-recuerdo demorado.....	174
<b>Tabla R. 124.</b> Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke-recuerdo demorado: Modelos A y B.....	175
<b>Tabla R. 125.</b> Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke-recuerdo demorado: Modelo C .....	175
<b>Tabla R. 126.</b> Variables seleccionadas para el análisis de grado de actividad física y el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense-recuerdo demorado .....	176
<b>Tabla R. 127.</b> Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el Test de Aprendizaje Verbal España- Complutense-recuerdo demorado: Modelos A y B .....	176
<b>Tabla R. 128.</b> Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el Test de Aprendizaje Verbal España- Complutense-recuerdo demorado: Modelo C.....	177
<b>Tabla R. 129.</b> Variables seleccionadas para el análisis de grado de AF y la Figura Compleja de Rey-30min.....	177

<b>Tabla R. 130.</b> Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y la Figura Compleja de Rey-30min: Modelos A y B .....	178
<b>Tabla R. 131.</b> Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y la Figura Compleja de Rey-30min: Modelo C .....	178
<b>Tabla R. 132.</b> Variables seleccionadas para el análisis de actividad física de ocio y el test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke-recuerdo demorado .....	179
<b>Tabla R. 133.</b> Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke-recuerdo demorado: Modelos A y B .....	179
<b>Tabla R. 134.</b> Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke-recuerdo demorado: Modelo C .....	180
<b>Tabla R. 135.</b> Variables seleccionadas para el análisis de actividad física de ocio y el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense-recuerdo demorado .....	180
<b>Tabla R. 136.</b> Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el Test de Aprendizaje Verbal España- Complutense-recuerdo demorado: Modelos A y B .....	181
<b>Tabla R. 137.</b> Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el Test de Aprendizaje Verbal España- Complutense-recuerdo demorado: Modelo C .....	181
<b>Tabla R. 138.</b> Variables seleccionadas para el análisis de AF de ocio y la Figura Compleja de Rey-30min .....	182
<b>Tabla R. 139.</b> Regresión lineal generalizada de AF de ocio y la Figura Compleja de Rey-30min: Modelos A y B .	182
<b>Tabla R. 140.</b> Regresión lineal generalizada de AF de ocio y la Figura Compleja de Rey-30min: Modelo C.....	183
<b>Tabla R. 141.</b> Variables seleccionadas para el análisis de grado de actividad física y el Stroop-total palabras .....	184
<b>Tabla R. 142.</b> Regresión lineal generalizada de grado de AF y el Stroop-total palabras: Modelos A y B .....	184
<b>Tabla R. 143.</b> Regresión lineal generalizada de grado de actividad física y el Stroop-total palabras: Modelo C.....	185
<b>Tabla R. 144.</b> Variables seleccionadas para el análisis de actividad física de ocio y el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense-aprendizaje inmediato .....	185
<b>Tabla R. 145.</b> Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el Test de Aprendizaje Verbal España- Complutense-aprendizaje inmediato: Modelos A y B .....	186
<b>Tabla R. 146.</b> Regresión lineal generalizada de actividad física de ocio y el Test de Aprendizaje Verbal España- Complutense-aprendizaje inmediato: Modelo C .....	186
<b>Tabla D. 1.</b> Comparación de las raciones de consumo de alimentos característicos de la dieta mediterránea en diferentes estudios con la definición de dieta mediterránea y los límites establecidos en índices de adherencia a dieta mediterránea “ <i>a priori</i> ” .....	200
<b>Tabla D. 2.</b> Medianas de consumo de alimentos característicos de la dieta mediterránea en diferentes estudios .....	202







*Imagínalo. Hazlo posible  
Imagina ezazu. Egi bihurtu*



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

NAZIOARTEKO  
BIKAIN TASUN  
CAMPUSA  
CAMPUS DE  
EXCELENCIA  
INTERNACIONAL

