



Revista Española de Nutrición Humana y Dietética

Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics

RESEARCH ARTICLE— **versión post-print**

Esta es la versión revisada por pares aceptada para publicación. El artículo puede recibir modificaciones de estilo y de formato.

Efecto de la suplementación con vitaminas del complejo B sobre el declive cognitivo en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Revisión sistemática y metaanálisis

Effect of B-vitamins supplementation on cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. A systematic review and meta-analysis

Gustavo Díaz^{a,*}, Luis García Rairán^a, Valentina Corredor^a, María Angélica Cruz^a, Diana Useche^a,
Fernanda Wilches^a, Laura Wilches^a

^a Instituto de investigación en Nutrición genética y metabolismo, Facultad de medicina, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

*diazgustavo@unbosque.edu.co

Editor asignado: Rafael Almendra-Pegueros, Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB SANT PAU), Barcelona, España.

Recibido: 15/11/2022; aceptado: 23/01/2022; publicado: 03/02/2023

CITA: Díaz G, García Rairán L, Corredor V, Cruz MA, Useche D, Wilches F, Wilches L. Efecto de la suplementación con vitaminas del complejo B sobre el declive cognitivo en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Revisión sistemática y metaanálisis. Rev Esp Nutr Hum Diet. 2023; 27(1). doi: <https://doi.org/10.14306/renhyd.27.1.1826> [ahead of print]

La Revista Española de Nutrición Humana y Dietética se esfuerza por mantener a un sistema de publicación continua, de modo que los artículos se publiquen antes de su formato final (antes de que el número al que pertenecen se haya cerrado y/o publicado). De este modo, intentamos poner los artículos a disposición de los lectores/usuarios lo antes posible.

The Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics strives to maintain a continuous publication system, so that the articles are published before its final format (before the number to which they belong is closed and/or published). In this way, we try to put the articles available to readers/users as soon as possible.

RESUMEN

Introducción: el declive cognitivo es un marcador de la aparición y avance de la enfermedad de Alzheimer (EA). Actualmente, la modificación de factores de riesgo, como la nutrición, son promisorios para el tratamiento de la EA. El objetivo fue Identificar el efecto de la suplementación de vitaminas del complejo B sobre el declive cognitivo en pacientes con daño cognitivo o EA.

Materiales y métodos: Revisión sistemática y metaanálisis de la literatura en cinco buscadores (PROSPERO CRD42021247743). Se incluyeron experimentos controlados, en adultos de 60 o más años, con medición del estado cognitivo (ADAS-Cog, Clinical dementia rating-CDR y/o Mini Mental State Examination-MMSE) y uso de suplementos de vitaminas del complejo B de manera individual o combinada con otras vitaminas o fármacos. La evaluación de la calidad se hizo con la herramienta RoB-2. La selección, extracción y evaluación se hizo por tres investigadores de manera independiente. El metaanálisis empleo la diferencia media y modelos de efectos aleatorios.

Resultados: la búsqueda arrojó 247 referencias y finalmente se incluyeron 12 para el metaanálisis. No se encontraron sesgos de publicación. La calidad de los estudios es adecuada. El suplemento de vitamina B no mostró efecto sobre el declive cognitivo medido por ADAS-Cog (DM 0.01 IC95% -0.7 a 0.72), CDR (DM -0.06 IC95% -0.48 a 0.36) y MMSE (DM 0.3 IC95% -0.01 a 0.61).

Conclusiones: el declive cognitivo es invariable ante la suplementación de vitaminas del complejo B en adultos con daño cognitivo o Enfermedad de Alzheimer. Futuras investigaciones deben enfocarse hacia estrategias multi intervención.

Palabras claves: Enfermedad de Alzheimer; declive cognitivo; vitaminas del complejo B; metaanálisis.

Financiación: Los autores/as declaran que no ha existido financiación para realizar este estudio.

Registro: PROSPERO CRD42021247743

ABSTRACT

Introduction: Cognitive decline is a marker for the onset and progression of Alzheimer's disease (AD). Currently, modification of risk factors, such as nutrition, are promising for the treatment of AD. The objective was to identify the effect of B-vitamin supplementation on cognitive decline in patients with mild cognitive impairment and AD.

Materials and methods: Systematic review and meta-analysis of the literature in five search engines (PROSPERO CRD42021247743). Controlled experiments were included, in adults aged 60 years or older, with measurement of cognitive status (ADAS-Cog, Clinical dementia rating-CDR and/or Mini Mental State Examination-MMSE) and use of B-complex vitamin supplements individually or combined with other vitamins or drugs. Quality assessment was done with the RoB-2 tool. Independently, three investigators made the selection, extraction, and evaluation of the data. The meta-analyses used mean difference and random effect model.

Results: the search found 247 references and 12 references were included for the meta-analysis. The publication bias was not found. The quality of the studies was adequate. B-vitamin supplementation had no effect on cognitive decline by ADAS-Cog (MD 0.01 CI95% -0.7 to 0.72), CDR (MD -0.06 CI95% -0.48 to 0.36), and MMSE (MD 0.3 CI95% -0.01 to 0.61).

Conclusions: Cognitive decline was invariant following B-vitamin supplementation in adults with cognitive impairment or Alzheimer's disease. Future research should focus on multi-intervention strategies.

Funding: The authors declare that there has been no funding to carry out this study.

Key words: Alzheimer's disease; cognitive decline; B vitamins; meta-analysis.

MENSAJES CLAVE

- Las vitaminas B influyen la homocisteínemia y la EA
- Las vitaminas B no mejoran los resultados en las escalas ADAS-Cog, CDR y MMSE.
- Suplementar vitaminas B por más de 6 meses mejora la escala CDR
- Las vitaminas B podrían afectar algunos dominios cognitivos.
- Las multi intervenciones podrían mejorar el tratamiento del Alzheimer.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la demencia más frecuente a nivel mundial. La EA afecta aproximadamente a 47 millones de personas, su prevalencia es del 5-8% y en los últimos años ha aumentado debido al incremento en la longevidad de la población, estimándose que para el año 2050 podrían existir 130 millones de personas con EA. Generalmente, su edad de presentación es alrededor de los 65 años y su prevalencia es del 20-40% en la población mayor de 85 años¹. A nivel económico, la EA representa un alto costo para la sociedad debido a las implicaciones del cuidado y el tratamiento. Se estima que para el 2015 el costo global fue de 818 millones de dólares, incrementándose el costo en un 35% con respecto al año 2010. En Estado Unidos durante el 2020, se estimaron costos aproximados de 335.000 millones de dólares y la atención no remunerada dada por los cuidadores es estimado en 256.700 millones de dólares^{1,2}.

La fase preclínica de la EA inicia hasta 30 años antes de la identificación del daño cognitivo medio y cursa con cambios a nivel bioquímico³. La EA se caracteriza por la presencia de placas seniles o también denominadas β -amiloide (β A) y ovillos neurofibrilares, los cuales se constituyen en marcadores biológicos de la EA⁴. El papel que juegan estas proteínas no es del todo establecido, planteándose una relación entre las β A y los ONF en la respuesta inflamatoria neuronal que puede afectar el metabolismo y la fosforilación de las proteínas Tau, promoviendo así su aglutinación y posterior declive cognitivo^{5,6}. Además, se describe de un posible desequilibrio de los radicales libres y sustancias oxidativas que pueden incrementar la apoptosis neuronal⁷. Al mismo tiempo, se han descrito varios factores de riesgo no modificables (ej. genética y edad) y modificables (ej. tabaquismo, dieta, y sedentarismo) relacionados con la formación de β A y aglutinación de las proteínas Tau^{6,8}.

Uno de estos mecanismos y que se plantea como opción terapéutica en la EA es el desbalance de la homocisteína⁹. La homocisteína se considera un factor de riesgo para pérdida de la función neurocognitiva y daño en las paredes de los vasos sanguíneos, debido a su capacidad neurodegenerativa a través de la proteína β -amiloide, la cual es mediada por mecanismos de excitotoxicidad, daño en el ADN, modificación oxidativa de las bases nitrogenadas y fallas en los mecanismos de reparación^{10,11}. La oxidación de su grupo sulfhidrilo produce formas reactivas (e.j. anión superóxido, anión hidroxilo y peróxido de hidrogeno) que generan un daño endotelial, activación de la cascada de la coagulación, vasoconstricción y reducción de la perfusión cerebral, la

cual favorece la acumulación de radicales libres y menor disponibilidad de nutrientes a nivel neuronal. Del mismo modo, el ambiente prooxidante de la homocisteína genera daño en el material genético de la neurona, altera sus mecanismos de reparación y favorece la apoptosis neuronal^{12,13}.

La homocisteína es un aminoácido sulfurado producido durante el metabolismo de la metionina, en el cual actúan vitaminas del complejo B (VCB) como cofactores enzimáticos del metabolismo de la metionina y metilación de la homocisteína. Por ejemplo, la vitamina B6 participa en la inter-conversión de serina-glicina (un proceso para la conversión de homocisteína en cistationina) y la vitamina B12 es un cofactor de la metionina sintasa (enzima responsable de la metilación de la homocisteína para dar lugar a la metionina)¹⁴. De esta manera, la suplementación con VCB facilitaría la inter-conversión de homocisteína en metionina; por el contrario, la ausencia de VCB suprime los cofactores necesarios para el metabolismo de la metionina, lo cual promueve la acumulación homocisteína y su correspondiente incremento del efecto oxidante y neurodegenerativo descrito previamente¹⁵. Paralelamente, las VCB desempeñan un papel antioxidante al contrarrestar el efecto prooxidante de la homocisteína. Por lo tanto, la suplementación de VCB se plantea como opción terapéutica para mejorar la homeostasis de este aminoácido y así contribuir al tratamiento del deterioro cognitivo^{12,16,17}.

De acuerdo a lo anterior, la suplementación con VCB podría impactar positivamente en el desenlace cognitivo de los pacientes con daño cognitivo y EA, al disminuir los niveles de homocisteína, sin embargo, la literatura científica es discordante^{18,19}. Estudios observacionales apoyan el efecto benéfico de las VCB sobre el declive cognitivo²⁰ al tiempo que los resultados de estudios experimentales son controversiales. Una revisión Cochrane²¹ de estudios experimentales determinó que la suplementación con VCB en pacientes con daño cognitivo medio no mejoraba el desempeño cognitivo. El metaanálisis de Li et al.¹⁹ concluye que la suplementación de VCB podría retrasar el deterioro cognitivo en adultos con daño cognitivo medio. Estas discordancias entre estudios experimentales podrían deberse a la diversidad de criterios diagnósticos de EA, diversidad en la medición del declive cognitivo, heterogeneidad en las intervenciones y el estadio o espectro de la EA en que se realiza la intervención.

Por lo anterior, se requiere de una revisión que abarque estas diferencias y permita dilucidar el efecto de la suplementación de VCB en la EA, por lo cual, la presente revisión pretende determinar el efecto de la suplementación individual o combinada de vitaminas del complejo B sobre la

progresión del declive cognitivo en personas mayores de 60 con daño cognitivo o diversos estadios de la EA.

METODOLOGÍA

Diseño de estudio

Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis siguiendo las recomendaciones de PRISMA. Las estrategias y métodos de búsqueda se determinaron antes del inicio del estudio y el estudio está registrado en línea en PROSPERO (CRD42021247743).

Estrategia de búsqueda

Se condujo una búsqueda bibliográfica en PubMed, Embase, Proquest, Web of Science y Biblioteca virtual de salud. La fecha de la búsqueda comprendió desde 01 enero 2000 hasta 21 junio 2021. El algoritmo de búsqueda adaptado en cada base de datos y buscador fue: (Alzheimer) AND (vitamin B) (Ver [Material Suplementario](#)). Todas las referencias y sus resúmenes fueron exportados a un gestor de referencias, se eliminaron los duplicados y se creó un archivo Excel para su posterior selección.

Selección de estudios

Se incluyeron artículos originales de estudios experimentales controlados, debido a que permiten dar respuesta al objetivo de investigación. Los criterios de elegibilidad se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Criterios de elegibilidad de los estudios

Criterios de inclusión
1. Estudios experimentales controlados.
2. Seguimiento mínimo de 3 meses.
3. Idioma de publicación en español o inglés.
4. Adultos de 60 o más años de edad.
5. Personas con diagnóstico de EA (criterios de NINCDS, ADRDA, Petersen, bajo puntaje en las pruebas CDR-ADAS Cog y/o imágenes PET) o daño cognitivo medio (bajo puntaje en escalas MMSE o criterios Petersen).

6. Suplementación oral con una o más VCB (vitaminas B individual, combinada o en conjunto a otras intervenciones).
7. Medición del desempeño cognitivo mediante las herramientas *Alzheimer's disease assessment scale-cognitive* (ADAS Cog), *Clinical dementia rating* (CDR) y/o *Mini Mental State Examination* (MMSE).

Criterios de exclusión

1. Estudios con intervenciones herbales.
2. Participantes con otros tipos de demencia (ej. Síndrome de Down, Parkinson, demencia vascular, etc.).
3. Estudios sin información de la intervención y/o desenlace.

Tres revisores examinaron de forma independiente el título y resumen de todas las referencias obtenidas a partir de la búsqueda bibliográfica. Los revisores fueron entrenados para seleccionar las referencias y tuvieron un alto acuerdo entre evaluadores ($K=0,86$) para la inclusión y exclusión de artículos. Todos los desacuerdos se resolvieron por consenso entre cinco investigadores. Una vez seleccionados las referencias por título y resumen, se procedió a obtener la versión completa de los artículos preseleccionados y a verificar nuevamente en el documento los criterios de selección de estudio.

Extracción de información

Las variables de interés fueron las características del estudio (País, Diseño, tiempo de seguimiento, tamaño de muestra, sexo y edad), diagnóstico de EA o daño cognitivo, suplementación con VCB y evaluación del declive cognitivo. Los revisores incorporaron estas variables en una hoja de cálculo Excel para la recopilación de datos, la extracción de información se realizó por duplicado y la fuente de información fue el artículo completo publicado.

Evaluación de la calidad de los artículos seleccionados

Cinco revisores entrenados y estandarizados evaluaron la calidad de la literatura con la herramienta *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)*.

Síntesis y análisis de datos

Los datos de los desenlaces fueron de tipo continuo y se reportaron como el valor al final del seguimiento o como diferencia entre el valor final y el valor inicial en cada intervención. Las medidas del efecto fueron diferencia de medias (DM). El peso de los estudios se determinó mediante el método de inverso de la varianza. La heterogeneidad estadística se midió mediante una prueba Chi^2 , asumiendo como heterogeneidad valores de $p < 0,1$. El porcentaje de variabilidad se midió con el estadístico I^2 , asumiendo un $I^2 > 50\%$ como heterogeneidad significativa.

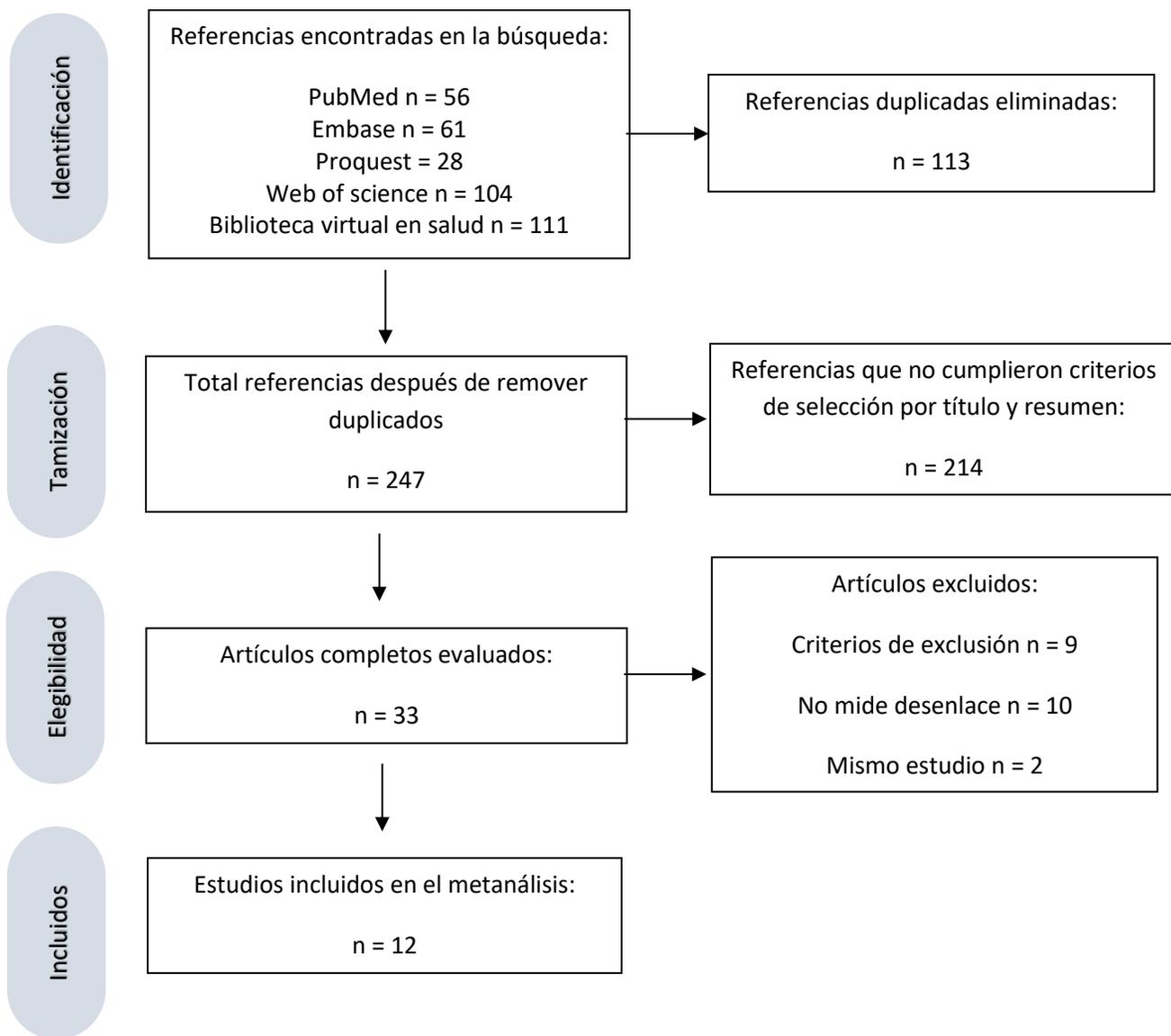
Se empleó un metaanálisis de efectos aleatorios para incorporar la heterogeneidad de los estudios en el efecto combinado. Además, se realizaron análisis de sensibilidad mediante la distinción de los resultados por subgrupos según la suplementación de VCB (sólo vitaminas del complejo B, vitaminas complejo B + medicamento o suplemento con multivitaminas), población evaluada (EA, daño cognitivo medio o combinación de ambos), uso de comparador (Placebo o tratamiento activo) y la duración de la intervención (≤ 6 meses o > 6 meses). La evaluación del sesgo del informe se realizó mediante el gráfico de embudo. Todos los análisis y gráficos se realizaron en RevMan 5.4 (Colaboración Cochrane).

RESULTADOS

Resultados de la búsqueda

La búsqueda arrojó 247 referencias. Se preseleccionaron 34 artículos y finalmente 12 artículos²²⁻³³ cumplieron con los criterios de elegibilidad (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda y selección de estudios



Característica de los estudios incluidos

De los 12 estudios incluidos, cuatro investigaciones^{23,25,29,31} fueron realizados en Estados Unidos y siete estudios^{22,24,25,28,31-33} se realizaron exclusivamente en participantes con EA (Tabla 2).

Tabla 2. Características de los estudios incluidos

Referencia	Diseño	Seguimiento	Lugar	Muestra	Método diagnóstico	Intervención	Comparador
Chen, 2021 ²² China	Aleatorizado, controlado, paralelo, simple enmascarado	6 meses	Hospital	Alzheimer Hombre 56 Mujer 64 68.58 ± 7.29	Criterios NINCDS, MOCA	n=60 Inhibidor de acetilcolinesteras a o memantina, tres tabletas de 400µg ácido fólico y dos tabletas 25 µg vitamina B12	n=60 Inhibidor de acetilcolinesteras a o memantina, placebo
Gibson, 2020 ²³ USA	Aleatorizado, controlado, paralelo, doble enmascarado	12 meses	Hospital	Alzheimer y daño cognitivo Hombre 29 Mujer 41 75.77 ± 7	PET, ADAS-COG	n=15 Dos capsula de 300 mg de benfotiamine	n=14 Placebo
Chen, 2016 ²⁴ China	Aleatorizado, controlado, paralelo, simple enmascarado	6 meses	Hospital	Alzheimer Hombre 61 Mujer 59 68.10±8.50	MMSE, TC, RM.	n=81 Ácido fólico 1,25 mg/d + donepezil	n=81 donepezil y placebo
Remington, 2015 ²⁵ USA	Aleatorizado, controlado, paralelo, simple enmascarado	3 meses	hogar geriátrico	Alzheimer n=82 77,8 ± 8,4		n=48 2 tabletas diarias: 400 g de ácido fólico, 6 ug de B12, 30 UI alfa-tocoferol, 400 mg de SAM (200 mg de ion activo), 600 mg de NAC, 500 mg de ALCAR	n=34 Placebo
Jager, 2012 ²⁶ UK	Aleatorizado, controlado, paralelo, simple	2 años	Comunidad	Daño cognitivo Hombre	MMSE	n=110 Ácido fólico	n=113 Placebo

Referencia	Diseño	Seguimiento	Lugar	Muestra	Método diagnóstico	Intervención	Comparador
	enmascarado			123 Mujer 143		0.8mg, B12 0.5mg y B6 20mg	
				76.7 ±4.8			
Ford, 2010 ²⁷ Australia	Aleatorizado, controlado, paralelo, doble enmascarado	2 años	Comunidad	Daño cognitivo Hombre 299	TICS, MMSE	n=118 1 capsula diaria: 0,4 mg B12, 2 mg ácido fólico y 25 mg B6.	n=123 Placebo
				79.3 ± 2.8			
Scheltens, 2010 ²⁸ Multicéntrico	Aleatorizado, controlado, paralelo, doble enmascarado	3 meses	Hospital	Alzheimer Hombre 106 Mujer 106	ADAS-COG	n=113 Bebida diaria 125 ml: EPA 300 mg, DHA 1200 MG, fosfolípidos 106 mg colina 400 mg, E 40 mg, vitamina C 80 mg, B12 0,3 mg, B6 1 mg, ácido fólico 0,4 mg	n=112 Placebo
				74.1 ±7.2			
van Dyck, 2009 ²⁹ USA	Emparejado, controlado, paralelo, simple enmascarado	4 meses	hogar geriátrico	Daño cognitivo Hombre 6 Mujer 50	MMSE	n=28 1 mg de B12 diario durante una semana, luego semanal durante 15 semanas.	n=28 Misma intervención en pacientes con niveles normales de B12
				86.8 ±6.9			
Manders, 2009 ³⁰ Holanda	Aleatorizado, controlado, paralelo, doble enmascarado	6 meses	hogar geriátrico	Daño cognitivo Hombre 54 Mujer 122	MMSE	n=78 Bebida 2 veces al día: 80mg Sodio, 550 mg potasio, 40 mg cloro, 400 mg calcio, 400 mg fosforo, 9 mg hierro, 18 mg zinc, 3 mg cobre, 4 mg manganeso,	n=33 Placebo
				83 (72,9 a 92)			

Referencia	Diseño	Seguimiento	Lugar	Muestra	Método diagnóstico	Intervención	Comparador
						85 mg selenio, vitamina A 240 g, Vitamina D 13 mg, Vitamina E 70 mg, Vitamina K 80 mg, Vitamina C 250 mg, B12 5.3 mg, 480 mg de ácido fólico, b5 4.5 mg, biotina 70 mg, piridoxina 2.5 mg, niacina 14 mg, riboflavina 1.9 mg, tiamina 1.9 mg.	
Aisen, 2008 ³¹	Aleatorizado, controlado, paralelo, doble enmascarado	18 meses	Hospital	Hombre 180 Mujer 229	MMSE	n= 204 5mg/d ácido fólico, 1mg/d B12 y 25mg/d B6	n= 140 Placebo
USA				75,7 ± 8,0			
Connelly, 2008 ³²	Aleatorizado, controlado, paralelo, doble enmascarado	6 meses	Comunidad	Hombre 12 Mujer 29	Criterios NINCDS, ADRDA	n=23 Inhibidor de Colinesterasa y 1mg ácido fólico.	n=18 Inhibidor de Colinesterasa y placebo
Escocia				76.27 ± 6.23			
Sun, 2007 ³³	Aleatorizado, controlado, paralelo, doble enmascarado	6 meses	Hospital	Hombre 45 Mujer 44	MMSE, CDR	n=45 Donezepil y suplemento multivitamínico: ácido fólico 1mg, B6 5mg, B12 500mg, hierro 60 mg, nicotinamida 10 mg, carbonato de calcio 250 mg, riboflavina 2 mg,	n=44 Placebo
China				75 ± 7.3			

Referencia	Diseño	Seguimiento	Lugar	Muestra	Método diagnóstico	Intervención	Comparador
						tiamina 3 mg, vitamina C 100 µg, iodo 100 µg, cobre 150 µg, B12 3 µg, vitamina A 4000 IU, y vitamina D3 400 IU.	

NINCDS: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke. MOCA: Montreal Cognitive Assessment. ADAS-COG: Alzheimer disease assessment scale-cognitive. MMSE: Mini mental state examination. CDR: Clinical dementia rating. TICS: Telephone Interview for Cognitive Status. ADRDA: Alzheimer's Disease and Related Disorders Association. PET: Positron emission tomography. RM: resonancia magnética. TC: Tomografía computarizada.

Evaluación de la calidad

De acuerdo a la herramienta RoB-2, las características más habituales en los estudios incluidos fueron el ocultamiento de la asignación, grupos homogéneos, análisis apropiados y datos completos. Paralelamente, las limitaciones más habituales fueron la falta de ocultamiento en la intervención, información incompleta de todos los participantes y análisis de datos no preespecificados (Ver [Material Suplementario](#)).

Evaluación del sesgo de publicación

De acuerdo con las gráficas de embudo (Ver [Material Suplementario](#)), no se observó sesgo de publicación en los desenlaces medidos por las tres herramientas de declive cognitivo.

Efecto del suplemento de vitamina B sobre declive cognitivo

A nivel individual, únicamente el estudio de Jager et al.²⁶ demostró en pacientes con daño cognitivo, que la suplementación por dos años con ácido fólico, B6 y B12 mejoró el desempeño cognitivo, disminuyendo 0.4 puntos en la escala CDR.

El metaanálisis indica que a nivel global no hay un efecto de la suplementación con VCB sobre el declive cognitivo medido por ADAS-Cog (DM 0.01 IC95% -0.7 a 0.72), CDR (DM -0.06 IC95% -0.48 a 0.36) y MMSE (DM 0.3 IC95% -0.01 a 0.61). En los análisis de sensibilidad, se encontró que la suplementación con vitamina B por más de 6 meses podría disminuir el declive cognitivo según la escala CDR (DM -0.19 IC95% -0.36 a -0.02) (Tabla 3 y [Material Suplementario](#)).

Tabla 3. Resultados del meta análisis

	ADAS-cog	CDR	MMSE
	DM [IC95%]	DM [IC95%]	DM [IC95%]
Global	0.01 [-0.7;0.72]	-0.06 [-0.48;0.36]	0.30 [-0.01;0.61]
Tratamiento:			
Vitamina B	0.14 [-0.68;0.96]	-0.18 [-0.47;0.10]	0.33 [-0.01;0.67]
Vitamina B+Medicamento	0.83 [-2.03;3.70]	*2.10 [0.26;3.94]	0.23 [-0.96;1.42]
Multivitaminas	-0.79 [-2.42;0.84]	---	*0.10 [-0.87;1.07]
Uso de Comparador:			
Placebo	0.02 [-0.70;0.74]	-0.10 [-0.47;0.27]	0.29 [-0.03;0.61]
Activo	*-0.63 [-5.59;4.33]	*6.40 [-1.08;13.88]	0.53 [-0.98;2.03]
Población:			
Alzheimer	0.58 [-0.70;1.85]	0.89 [-1.06;2.84]	0.26 [-0.34;0.85]
Daño cognitivo	-0.16 [-1.03;0.72]	1.93 [-4.39;8.26]	0.32 [-0.05;0.68]
Alzheimer y daño cognitivo	-2.24 [-6.28;1.80]	*-0.17 [-0.36;0.02]	---
Tiempo de intervención:			
Hasta 6 meses	-0.77 [-2.32;0.77]	2.66 [-0.18;5.49]	0.22 [-0.59;1.04]
Más de 6 meses	0.22 [-0.58;1.02]	-0.19 [-0.36;-0.02]	0.31 [-0.02;0.65]
* Resultado a partir de un solo estudio			
ADAS cog: <i>Alzheimer's disease assessment scale-cognitive</i>			
CDR: <i>Clinical dementia rating</i>			
MMSE: <i>Mini Mental State Examination</i>			
DM: diferencia de medias			
IC: intervalo de confianza			

DISCUSIÓN

Los resultados del presente metaanálisis de estudios experimentales de VCB sobre el declive cognitivo en pacientes con daño cognitivo o EA, resalta la ineficacia de la suplementación individual o combinada (con medicamento u otras vitaminas) sobre el declive cognitivo medido por MMSE y ADAS-Cog, al tiempo que la suplementación de VCB por más de seis meses podría retrasar el declive cognitivo al cuantificarse por la escala CDR.

La falta de efecto de la suplementación de VCB sobre el declive cognitivo es opuesto a los metaanálisis previos de estudios observacionales. Por ejemplo, Xu et al.²⁰ sugieren que el folato actúa como factor protector al disminuir el estrés oxidativo promovido por la homocisteína. Al mismo tiempo, Zhang et al.³⁴ resaltan que la concentración plasmática y el consumo de VCB no se asocian con el declive cognitivo en adultos de >45 años. Por tanto, consideramos que el efecto de la dieta sobre la prevención y/o tratamiento del declive cognitivo en el daño cognitivo y la EA podría deberse a la combinación de componentes nutritivos y no nutritivos en la matriz de los alimentos y no se debe adjudicar a un solo componente nutricional³⁵⁻³⁷.

Paralelamente, nuestros hallazgos coinciden con los resultados de metaanálisis previos con menor número de estudios experimentales. Li et al.³⁸ concluyeron que la suplementación con VCB no demostraron efecto sobre el deterioro cognitivo medido por ADAS-cog y MMSE en pacientes con daño cognitivo o EA. Muñoz, Ivanauskas & Lima³⁹, Wang et al.⁴⁰, Ford & Almeida⁴¹ y McCleery et al.²¹ evidenciaron que las intervenciones nutricionales con VCB no mostraron efecto sobre el desempeño cognitivo medido por MMSE en diferentes estadios de la EA o con daño cognitivo.

De acuerdo a nuestro conocimiento, este es el primer metaanálisis que describe un efecto de la suplementación con VCB por más de 6 meses sobre el declive cognitivo cuantificado con la escala CDR (DM -0.19 IC95% -0.36 a -0.02). A nivel poblacional, este resultado podría interpretarse clínicamente irrelevante pero estadísticamente significativo, sin embargo, este resultado también podría significar una importante mejoría para los pacientes⁴².

La asociación de la suplementación de VCB con la escala CDR podría deberse a que la VCB están relacionadas más a un mejoramiento en algunos dominios cognitivos medidos por la escala CDR (ej. motricidad, memoria, entre otros) y no a un efecto cognitivo global (como la medición de MMSE y ADAS-cog). Li et al.¹⁹, al combinar el efecto de diversas escalas (ej. MMSE, CDR, entre otras), describen que la suplementación con VCB mejoraron la función cognitiva. Mcgrattan et al.⁴³ demostraron que la suplementación VCB tiene un efecto positivo sobre algunos dominios relacionados al desempeño cognitivo, como memoria (DM 0.41 IC95% 0.11 a 0.70) y desempeño motor (DM 0.38 IC95% 0.17 a 0.58), los cuales también son cuantificados en la escala CDR⁴⁴. Al mismo tiempo, nuestros hallazgos sustentan que las VCB no se relacionan con mejoría en los resultados cognitivos a nivel global, ya que las VCB no se asociaron con las mediciones por MMSE y ADAS-Cog y estas escalas realizan una aproximación global del deterioro cognitivo⁴⁵.

Junto a lo anterior, la diferencia entre los resultados de las escalas MMSE, ADAS-Cog y CDR se debe a que cada una tiene un propósito diferente. Por ejemplo, el MMSE fue desarrollado para el tamizaje y no para el diagnóstico de demencias⁴⁵; ADAS-Cog fue diseñada para pacientes con EA, posee múltiples adaptaciones y en pacientes con EA suele puntuar de manera elevada, dificultando evidenciar los cambios debido a una intervención⁴⁶. La CDR evalúa la severidad de la demencia y no se altera drásticamente según el espectro de la EA⁴⁶. Estas diferencias generan que las herramientas no sean intercambiables⁴⁷ y por ende puede llegar a sesgar la asociación de la suplementación de VCB con el declive cognitivo⁴⁶.

Otro factor que estaría influenciando los resultados en cada uno de los estudios incluidos es la homocisteinemia. Se ha determinado que los participantes con déficits nutricionales y altos niveles de homocisteína presentan mejores beneficios al momento de la suplementación con VCB, por tanto, la suplementación con VCB puede promover un mejor resultado cognitivo en pacientes con hiperhomocisteinemia, pero no cuando se observan niveles séricos normales de homocisteína^{12,19,34}. Sin embargo, la obesidad, el tabaquismo y la diabetes mellitus ²⁴⁸⁻⁵⁰ también pueden influenciar de manera independiente la concentración de la homocisteína, por lo que futuras investigaciones deberán establecer criterios de selección que permitan controlar los sesgos derivados de este aminoácido.

Direccionamiento de la investigación futura

Con base a nuestros hallazgos y debido a la consistencia con la evidencia científica previa, las próximas investigaciones deberán evitar enfocarse sobre el efecto individual de las VCB y optar por experimentos multi intervención, empleando más de una escala de medición cognitiva y combinando una o más estrategias (ej.: alimentos fortificados, alimentos funcionales, ejercicio de resistencia y/o estímulo cognitivo)⁵¹. Además, dichas intervenciones deberán realizarse en grupos poblacionales en todo el espectro de la EA, con el fin de verificar su eficacia. Finalmente, las próximas investigaciones deberían controlar y reportar la medición de factores asociados al declive cognitivo, como factores psicológicos, actividad física, estímulo cognitivo, entre otros.

Fortalezas

Respecto a los metaanálisis previos, nuestros hallazgos poseen mayor validez externa, debido a que se incrementó el número de experimentos incluidos, se aumentó el tamaño de muestra, se incluyó

un amplio espectro de la enfermedad (declive cognitivo y diversos estadios de la EA) y se evaluó el declive cognitivo mediante las escalas de MMSE, ADAS-Cog y CDR.

Limitaciones

Se deben considerar tres limitaciones que proceden de los estudios incluidos. Primero, los estudios no evaluaron la influencia de otros factores nutricionales que podrían sesgar sus hallazgos, como son el peso corporal y el consumo de alimentos antioxidantes⁵². Segundo, no resulta claro en los estudios incluidos el control de factores psiquiátricos (ej. diagnóstico, tratamiento y evolución de alteraciones mentales) que podrían estar alterando los resultados de las investigaciones incluidas⁵³. Finalmente, los experimentos se enfocaron en la suplementación de VBC, pero no se encontraron estudios enfocados hacia el efecto de la fortificación de alimentos, alimentos funcionales o mayor ingesta de alimentos fuente de VCB sobre el declive cognitivo, lo cual resulta promisorio para futuras investigaciones, debido a que estudios en alimentos han sugerido que fuentes de estas vitaminas están asociadas con un mejor desempeño cognitivo⁵⁴.

CONCLUSIONES

La evidencia disponible sugiere que la suplementación individual o combinada de vitaminas del complejo B no influencia el declive cognitivo en adultos con diversos estadios de la enfermedad de Alzheimer. La suplementación de estas vitaminas podría estar asociada con dominios cognitivos específicos, pero no a nivel cognitivo global evaluado por las herramientas ADAS Cog, MMSE y CDR. Las futuras investigaciones deben enfocarse hacia estrategias multi intervención que incorporen la actividad física, el estímulo cognitivo y la alimentación.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

G.D. contribuyo en el diseño del estudio y búsqueda bibliográfica. V.C., D.U., F.W. y L.W. contribuyeron en la selección de los estudios. V.C., D.U., F.W., L.W, MAC y L.G.R contribuyeron en la extracción de información. GD contribuyo en el análisis estadístico. G.D. y L.G.R elaboraron el borrador del artículo. Todos los autores revisaron críticamente esta y las versiones anteriores del documento.

FINANCIACIÓN

Los/las autores/as declaran que no ha existido financiación para realizar este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los/las autores/as expresan que no existen conflictos de interés al redactar el manuscrito.

REFERENCIAS

- (1) 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*. 2021;17(3):327-406, doi: 10.1002/ALZ.12328.
- (2) Grabher BJ Effects of Alzheimer disease on patients and their family. *J Nucl Med Technol*. 2018;46(4):335-40, doi: 10.2967/jnmt.118.218057.
- (3) Van Oostveen WM, de Lange ECM Imaging techniques in alzheimer's disease: A review of applications in early diagnosis and longitudinal monitoring. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1-34, doi: 10.3390/ijms22042110.
- (4) Zetterberg H, Bendlin BB Biomarkers for Alzheimer's disease – preparing for a new era of disease-modifying therapies. *Mol Psychiatry*. 2021;26(1):296, doi: 10.1038/S41380-020-0721-9.
- (5) Ashrafian H, Zadeh EH, Khan RH Review on Alzheimer's disease: Inhibition of amyloid beta and tau tangle formation. *Int J Biol Macromol*. 2021;167:382-94, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.11.192.
- (6) Malafaia D, Albuquerque HMT, Silva AMS Amyloid- β and tau aggregation dual-inhibitors: A synthetic and structure-activity relationship focused review. *Eur J Med Chem*. 2021;214:113209, doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113209.
- (7) Stoiljkovic M, Horvath TL, Hajós M Therapy for Alzheimer's disease: Missing targets and functional markers? *Ageing Res Rev*. 2021;68, doi: 10.1016/J.ARR.2021.101318.
- (8) Breijyeh Z, Karaman R, Muñoz-Torrero D, Dembinski R Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules* 2020, Vol 25, Page 5789. 2020;25(24):5789, doi: 10.3390/molecules25245789.
- (9) Srivastava S, Ahmad R, Khare SK Alzheimer's disease and its treatment by different approaches: A review. *Eur J Med Chem*. 2021:113320, doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113320.
- (10) Qu Y, Ma YH, Huang YY, Ou YN, Shen XN, Chen SD, et al. Blood biomarkers for the diagnosis of amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021:479-86, doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.07.007.

- (11) Lu L, Zheng X, Wang S, Tang C, Zhang Y, Yao G, et al. Anti-A β agents for mild to moderate Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(12):1316-24, doi: 10.1136/JNNP-2020-323497.
- (12) Wang Q, Zhao J, Chang H, Liu X, Zhu R Homocysteine and Folic Acid: Risk Factors for Alzheimer's Disease—An Updated Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci*. 2021;13, doi: 10.3389/fnagi.2021.665114.
- (13) Smith AD, Refsum H, Bottiglieri T, Fenech M, Hooshmand B, McCaddon A, et al. Homocysteine and Dementia: An International Consensus Statement. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;62:561-70, doi: 10.3233/JAD-171042.
- (14) Swarbrick S, Wragg N, Ghosh S, Stolzing A Systematic Review of miRNA as Biomarkers in Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol*. 2019;56(9):6156-67, doi: 10.1007/S12035-019-1500-Y.
- (15) Sun J, Wen S, Zhou J, Ding S Association between malnutrition and hyperhomocysteine in Alzheimer's disease patients and diet intervention of betaine. *J Clin Lab Anal*. 2017;31(5), doi: 10.1002/jcla.22090.
- (16) Sade Yazdi D, Laor Bar-Yosef D, Adsi H, Kreiser T, Sigal S, Bera S, et al. Homocysteine fibrillar assemblies display cross-talk with Alzheimer's disease β -amyloid polypeptide. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021;118(24):e2017575118, doi: 10.1073/pnas.2017575118.
- (17) Ma F, Lv X, Du Y, Chen H, Liu S, Zhao J, et al. Association of Leukocyte Telomere Length with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Role of Folate and Homocysteine. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2019;48(1-2):56-67, doi: 10.1159/000501958.
- (18) Nieraad H, de Bruin N, Arne O, Hofmann MCJ, Gurke R, Schmidt D, et al. Effects of Alzheimer-like pathology on homocysteine and homocysteic acid levels-an exploratory in vivo kinetic study. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):1-18, doi: 10.3390/ijms22020927.
- (19) Li S, Guo Y, Men J, Fu H, Xu T The preventive efficacy of vitamin B supplements on the cognitive decline of elderly adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):1-14, doi: 10.1186/S12877-021-02253-3/FIGURES/7.

- (20) Xu W, Tan L, Wang H-F, Jiang T, Tan M-S, Tan L, et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(12):1299-306, doi: 10.1136/jnnp-2015-310548.
- (21) McCleery J, Abraham RP, Denton DA, Rutjes AW, Chong L-Y, Al-Assaf AS, et al. Vitamin and mineral supplementation for preventing dementia or delaying cognitive decline in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11):CD011905, doi: 10.1002/14651858.CD011905.pub2.
- (22) Chen H, Liu S, Ge B, Zhou D, Li M, Li W, et al. Effects of Folic Acid and Vitamin B12 Supplementation on Cognitive Impairment and Inflammation in Patients with Alzheimer's Disease: A Randomized, Single-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*. 2021, doi: 10.14283/jpad.2021.22.
- (23) Gibson GE, Luchsinger JA, Cirio R, Chen H, Franchino-Elder J, Hirsch JA, et al. Benfotiamine and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease: Results of a Randomized Placebo-Controlled Phase IIa Clinical Trial. *J Alzheimers Dis*. 2020;78(3):989-1010, doi: 10.3233/JAD-200896.
- (24) Chen H, Liu S, Ji L, Wu T, Ji Y, Zhou Y, et al. Folic Acid Supplementation Mitigates Alzheimer's Disease by Reducing Inflammation: A Randomized Controlled Trial. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:5912146, doi: 10.1155/2016/5912146.
- (25) Remington R, Bechtel C, Larsen D, Samar A, Doshanji L, Fishman P, et al. A Phase II Randomized Clinical Trial of a Nutritional Formulation for Cognition and Mood in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2015;45(2):395-405, doi: 10.3233/JAD-142499.
- (26) De Jager CA, Oulhaj A, Jacoby R, Refsum H, Smith AD Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27(6):592-600, doi: 10.1002/GPS.2758.
- (27) Ford AH, Flicker L, Alfonso H, Thomas J, Clarnette R, Martins R, et al. Vitamins B12, B6, and folic acid for cognition in older men. *Neurology*. 2010;75(17):1540-7, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f962c4.

- (28) Scheltens P, Kamphuis PJGH, Verhey FRJ, Olde Rikkert MGM, Wurtman RJ, Wilkinson D, et al. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial. *Alzheimer's and Dementia*. 2010;6(1), doi: 10.1016/j.jalz.2009.10.003.
- (29) van Dyck CH, Lyness JM, Rohrbaugh RM, Siegel AP Cognitive and psychiatric effects of vitamin B12 replacement in dementia with low serum B12 levels: a nursing home study. *Int Psychogeriatr*. 2009;21(1):138-47.
- (30) Manders M, De Groot LCPGM, Hoefnagels WHL, Dhonukshe-Rutten RAM, Wouters-Wesseling W, Mulders AJMJ, et al. The effect of a nutrient dense drink on mental and physical function in institutionalized elderly people. *Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2009;13(9):760-7, doi: 10.1007/s12603-009-0211-x.
- (31) Aisen PS, Schneider LS, Sano M, Diaz-Arrastia R, van Dyck CH, Weiner MF, et al. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300(15):1774-83, doi: 10.1001/jama.300.15.1774.
- (32) Connelly PJ, Prentice NP, Cousland G, Bonham J A randomised double-blind placebo-controlled trial of folic acid supplementation of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23(2):155-60, doi: 10.1002/gps.1856.
- (33) Sun Y, Lu CJ, Chien KL, Chen ST, Chen RC Efficacy of Multivitamin Supplementation Containing Vitamins B6 and B12 and Folic Acid as Adjunctive Treatment with a Cholinesterase Inhibitor in Alzheimer's Disease: A 26-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Taiwanese Patients. *Clin Ther*. 2007;29(10):2204-14, doi: 10.1016/j.clinthera.2007.10.012.
- (34) Zhang C, Luo J, Yuan C, Ding D Vitamin B12, B6, or Folate and Cognitive Function in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020:781-94, doi: 10.3233/JAD-200534.
- (35) Bai D, Fan J, Li M, Dong C, Gao Y, Fu M, et al. Effects of Folic Acid Combined with DHA Supplementation on Cognitive Function and Amyloid- β -Related Biomarkers in Older Adults with Mild Cognitive Impairment by a Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Alzheimers Dis*. 2021;81(1):155-67, doi: 10.3233/JAD-200997.

- (36) Rainey-Smith SR, Gu Y, Gardener SL, Doecke JD, Villemagne VL, Brown BM, et al. Mediterranean diet adherence and rate of cerebral A β -amyloid accumulation: Data from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Study of Ageing. *Transl Psychiatry*. 2018;8(1):238, doi: 10.1038/s41398-018-0293-5.
- (37) Díaz G, Lengele L, Sourdet S, Soriano G, de Souto Barreto P Nutrients and amyloid β status in the brain: a narrative review. *Ageing Res Rev*. 2022;81:101728, doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101728>.
- (38) Li M-M, Yu J-T, Wang H-F, Jiang T, Wang J, Meng X-F, et al. Efficacy of vitamins B supplementation on mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Curr Alzheimer Res*. 2014;11(9):844-52, doi: 10.2174/1567205011666141001114140.
- (39) Munoz Fernandez SS, Ivanauskas T, Lima Ribeiro SM Nutritional Strategies in the Management of Alzheimer Disease: Systematic Review With Network Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(10), doi: 10.1016/j.jamda.2017.06.015.
- (40) Wang Z, Zhu W, Xing Y, Jia J, Tang Y B vitamins and prevention of cognitive decline and incident dementia: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2022;80(4):931-49, doi: 10.1093/nutrit/nuab057.
- (41) Ford AH, Almeida OP Effect of Vitamin B Supplementation on Cognitive Function in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019;36(5):419-34, doi: 10.1007/s40266-019-00649-w.
- (42) Liu KY, Schneider LS, Howard R The need to show minimum clinically important differences in Alzheimer's disease trials. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(11):1013-6, doi: 10.1016/S2215-0366(21)00197-8.
- (43) McGrattan A, van Aller C, Narytnyk A, Reidpath D, Keage H, Mohan D, et al. Nutritional interventions for the prevention of cognitive impairment and dementia in developing economies in East-Asia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(7):1838-55, doi: 10.1080/10408398.2020.1848785.

- (44) Li Y, Xiong C, Aschenbrenner AJ, Chang C-H, Weiner MW, Nosheny RL, et al. Item response theory analysis of the Clinical Dementia Rating. *Alzheimers Dement*. 2021;17(3):534-42, doi: 10.1002/alz.12210.
- (45) Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué-Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;7(7):CD010783, doi: 10.1002/14651858.CD010783.pub3.
- (46) Wessels AM, Dowsett SA, Sims JR Detecting Treatment Group Differences in Alzheimer's Disease Clinical Trials: A Comparison of Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale (ADAS-Cog) and the Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes (CDR-SB). *J Prev Alzheimers Dis*. 2018;5(1):15-20, doi: 10.14283/jpad.2018.2.
- (47) Jiang Y, Yang H, Zhao J, Wu Y, Zhou X, Cheng Z Reliability and concurrent validity of Alzheimer's disease assessment scale - Cognitive subscale, Chinese version (ADAS-Cog-C) among Chinese community-dwelling older people population. *Clin Neuropsychol*. 2020;34(sup1):43-53, doi: 10.1080/13854046.2020.1750704.
- (48) Kwok T, Lee J, Ma RC, Wong SY, Kung K, Lam A, et al. A randomized placebo controlled trial of vitamin B(12) supplementation to prevent cognitive decline in older diabetic people with borderline low serum vitamin B(12). *Clin Nutr*. 2017;36(6):1509-15, doi: 10.1016/j.clnu.2016.10.018.
- (49) Szczechowiak K, Diniz BS, Leszek J Diet and Alzheimer's dementia – Nutritional approach to modulate inflammation. *Pharmacol Biochem Behav*. 2019, doi: 10.1016/j.pbb.2019.172743.
- (50) Calfio C, Gonzalez A, Singh SK, Rojo LE, MacCioni RB The Emerging Role of Nutraceuticals and Phytochemicals in the Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020;77(1):33-51, doi: 10.3233/JAD-200443.
- (51) Jin-Tai Y, Xu W, Chen-Chen T, Andrieu S, Suckling J, Evangelou E, et al. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(11):1201-9, doi: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2019-321913>.

- (52) Serrano-Pozo A, Growdon JH Is Alzheimer's Disease Risk Modifiable? JOURNAL OF ALZHEIMERS DISEASE. 2019;67(3):795-819, doi: 10.3233/JAD181028.
- (53) Lauer AA, Grimm HS, Apel B, Golobrodska N, Kruse L, Ratanski E, et al. Mechanistic Link between Vitamin B12 and Alzheimer's Disease. Biomolecules. 2022;12(1), doi: 10.3390/BIOM12010129.
- (54) Solfrizzi V, Agosti P, Lozupone M, Custodero C, Schilardi A, Valiani V, et al. Nutritional interventions and cognitive-related outcomes in patients with late-life cognitive disorders: A systematic review. Neurosci Biobehav Rev. 2018;95:480-98, doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.10.022.