



Revisión

Consumo de frutos secos y función cognitiva: una revisión sistemática

Nut consumption and cognitive function: a systematic review

Lucía Arias-Fernández¹, Esther López-García², Ellen A. Struijk², Fernando Rodríguez-Artalejo² y Alberto Lana¹

¹Departamento de Medicina. Área de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Oviedo/ISPA. Oviedo.

²Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid/IdiPAZ. CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). IMDEA Alimentación CEI UAM + CSIC. Madrid

Resumen

Los patrones dietéticos ricos en antioxidantes podrían contribuir a la prevención y el tratamiento de las fases previas de demencia. Los frutos secos tienen una apreciable carga antioxidante y hay evidencia de sus efectos beneficiosos sobre la incidencia de varias enfermedades crónicas y las tasas de mortalidad general. Además, son ricos en ácidos grasos polinsaturados, que también parecen desempeñar un papel positivo en la neurogénesis. El objetivo de esta revisión fue resumir la evidencia de los estudios relacionados con los efectos del consumo de frutos secos sobre la función cognitiva en personas adultas. Se realizó una búsqueda sistemática de artículos publicados en PubMed, Scopus y Web of Science. Un total de 19 artículos cumplieron los criterios de inclusión (siete transversales, cuatro de cohortes y ocho experimentales), que fueron extraídos y revisados de forma independiente por dos revisores. La evidencia proveniente de los estudios transversales y de cohortes resultó incierta, por la disparidad de resultados y su riesgo de sesgo. Sin embargo, en la mayoría de estudios experimentales se observó un efecto protector del consumo de frutos secos sobre alguna dimensión de la función cognitiva, y la calidad metodológica de estos fue aceptable. Además, los efectos parecen independientes del tipo de fruto seco, la cantidad ingerida, la edad y el estado basal de los consumidores. En Resumen, estos resultados sugieren que incluir el consumo diario moderado de algún fruto seco en la dieta saludable de las personas adultas podría tener efectos beneficiosos sobre su función cognitiva. No obstante, son necesarios más estudios observacionales longitudinales y experimentales bien diseñados, que proporcionen firmeza a esta evidencia, hasta la fecha sugestiva y de una calidad moderadamente baja.

Palabras clave:

Frutos secos. Dieta.
Cognición. Disfunción
cognitiva. Memoria.

Abstract

Antioxidant-rich diet patterns could contribute to the prevention and treatment of early stages of dementia. Nuts have an appreciable antioxidant load and there is evidence of their positive effects on several chronic diseases incidence and death rates. Moreover, they are rich in polyunsaturated fatty acids, which might also play a positive role in neurogenesis. The aim of this systematic review was to summarize the evidence from studies related to the effects of nut consumption on cognitive function among adults. We conducted a systematic search of articles published in PubMed, Scopus and Web of Science. A total of 19 articles met the inclusion criteria (seven cross-sectional, four prospective cohorts and eight experimental); these were independently extracted and reviewed by two reviewers. The evidence from the cross-sectional and cohort studies was uncertain, due to the disparity of results and risk of bias. However, in most experimental studies a protective effect of nut consumption on some dimension of cognitive function was observed and the methodological quality of these studies was acceptable. In addition, the effects appear to be independent of nut type, amount of intake, age and baseline status of subjects. In summary, these results suggest that the inclusion of daily nut consumption in the healthy diet pattern of adults could have positive effects on their cognitive function. Nevertheless, more well-designed longitudinal and experimental studies are needed to provide strength to this suggestive evidence.

Key words:

Nuts. Diet. Cognition.
Cognitive dysfunction.
Memory.

Recibido: 04/03/2019 • Aceptado: 29/06/2019

Arias-Fernández L, López-García E, Struijk EA, Rodríguez-Artalejo F, Lana A. Consumo de frutos secos y función cognitiva: una revisión sistemática. *Nutr Hosp* 2019;36(5):1179-1188

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02566>

Correspondencia:

Alberto Lana. Departamento de Medicina. Área de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Oviedo/ISPA. Oviedo
e-mail: lanaalberto@uniovi.es

INTRODUCCIÓN

Se realizan 9,9 millones de diagnósticos de demencia cada año en el mundo, uno cada tres segundos, y se estima que en 2050 se habrá triplicado el número de personas que viven con esta enfermedad (1). En España, al igual que en otras poblaciones europeas, la prevalencia de demencia en mayores de 75 años es de alrededor del 9% en ambos sexos (2). Debido a esta tendencia y al creciente consumo de recursos al progresar la enfermedad, la demencia es un reto sociosanitario de primer orden, que incluso puede afectar al desarrollo socioeconómico. El coste de las demencias equivale al 1% del producto interior bruto mundial y, si se asume que sus factores de riesgo permanecen estables, en 2030 habrá aumentado un 85% (3).

Hasta ahora no hay un tratamiento farmacológico efectivo para modificar o retrasar el avance de la enfermedad (4). Por ello, muchos esfuerzos se centran en prevenir y tratar sus fases previas. El deterioro cognitivo leve se define como una disminución de la función cognitiva más allá de lo que cabe esperar para el envejecimiento normal, pero sin reunir los criterios diagnósticos de demencia (5). Según Greshwind y cols. (6), el diagnóstico de demencia viene precedido por una disminución de la función cognitiva a lo largo de hasta diez años. Por tanto, el deterioro cognitivo es una fase preclínica del desarrollo de demencia y no una condición asociada al propio envejecimiento, como fue considerado en el pasado.

La fisiopatología de la disfunción neuronal y sus enfermedades asociadas es compleja e insuficientemente conocida, aunque la evidencia acumulada sugiere que hay factores protectores, como la dieta (7,8). El estrés oxidativo desempeña un papel fisiopatológico en el deterioro cognitivo y las enfermedades neurodegenerativas, por lo que los patrones dietéticos o alimentos ricos en antioxidantes podrían contrarrestar esta actividad y proteger la función cognitiva (9). Los frutos secos son una importante fuente de vitaminas antioxidantes y compuestos fenólicos, cuya biodisponibilidad permanece tras su consumo, proporcionando una apreciable carga antioxidante (10). Estudios recientes han mostrado los beneficios del consumo de frutos secos sobre diversas enfermedades crónicas y sus mediadores, como diabetes, enfermedad cardiovascular, hipertensión y dislipemia (11,12). También existe evidencia firme de su efecto protector sobre la mortalidad (13-16). Sin embargo, los estudios que exploran los efectos de los frutos secos sobre la función cognitiva son más escasos y, además, sus resultados no han sido del todo consistentes, por lo que esta asociación parece aún controvertida. Entre 2014 y 2017 se publicaron algunas revisiones de la literatura que sugirieron que el consumo de frutos secos, bayas y otras frutas podía tener un efecto beneficioso sobre los trastornos afectivos y cognitivos (17-20). No obstante, la mayoría fueron revisiones narrativas que incluyeron un número bastante limitado de estudios. Posteriormente, el interés en esta asociación ha sido creciente y se han publicado un buen número de estudios observacionales y experimentales que han contribuido a aumentar sustancialmente el conocimiento. El objetivo de este trabajo es revisar y sintetizar los estudios del efecto del consumo de frutos secos sobre la función cognitiva en personas adultas.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó una revisión sistemática de aquellos estudios publicados hasta 2019 que habían evaluado la asociación entre el consumo de frutos secos y la función cognitiva. La revisión se diseñó y llevó a cabo siguiendo las recomendaciones de la colaboración Cochrane y la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (21,22).

SELECCIÓN DE ESTUDIOS: FUENTES DE INFORMACIÓN Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se emplearon tres bases de datos electrónicas de la literatura científica: PubMed, Scopus y Web of Science (WOS) en las que se llevó a cabo una búsqueda sistemática de estudios sobre asociación entre el consumo de frutos secos y la función cognitiva en personas adultas. En cada base de datos los términos de búsqueda se introdujeron combinados con los términos booleanos lógicos y truncados para maximizar la recuperación. La secuencia de búsqueda más inclusiva fue “(*nut OR *nuts) AND cogn*”. La búsqueda se realizó durante el periodo comprendido entre septiembre de 2018 y diciembre de 2018 por dos investigadores, primero por separado y después de forma conjunta, mediante la revisión del título y los resúmenes de los artículos encontrados.

Se incluyeron estudios tanto experimentales como observacionales, redactados en inglés o español, y que consideraron el consumo de cualquier tipo de fruto seco como variable independiente (de forma individual, p. ej., nueces, o como grupo de alimentos) y cualquier dominio de la función cognitiva como variable dependiente (p. ej., atención, lenguaje, entendimiento, razonamiento, resolución de problemas, toma de decisiones, memoria, etc.) (23). Se excluyeron los artículos de revisión, ya fuese narrativa o sistemática, los protocolos de estudios y las actas de conferencias. También se excluyeron los artículos que, aun explorando algún aspecto relacionado con la cognición, incluían como variables de resultado variables no consideradas en nuestra revisión, por ejemplo, expresión de genes o activación de áreas cerebrales medida por técnicas de imagen (24,25). Por último, se excluyeron los artículos con personas menores de 18 años y los experimentos con animales. La figura 1 muestra el flujo de artículos en esta revisión y la tabla I, sus principales objetivos y características. Se seleccionaron 19 artículos, de los que once fueron observacionales (siete transversales y cuatro prospectivos de cohortes) y ocho experimentales (cinco ensayos clínicos aleatorizados [ECA] y tres ECA cruzados). La mayoría de estudios fueron llevados a cabo en universidades (16 de 19) y todos se publicaron en revistas incluidas en el *Journal Citation Reports* (JCR) (19 de 19), 15 de ellas en el primer o segundo cuartil de su categoría. Un gran número de investigaciones se realizaron en países europeos (once de 19), especialmente del área mediterránea (ocho de 19), seguido por Estados Unidos de América (cinco de 19).

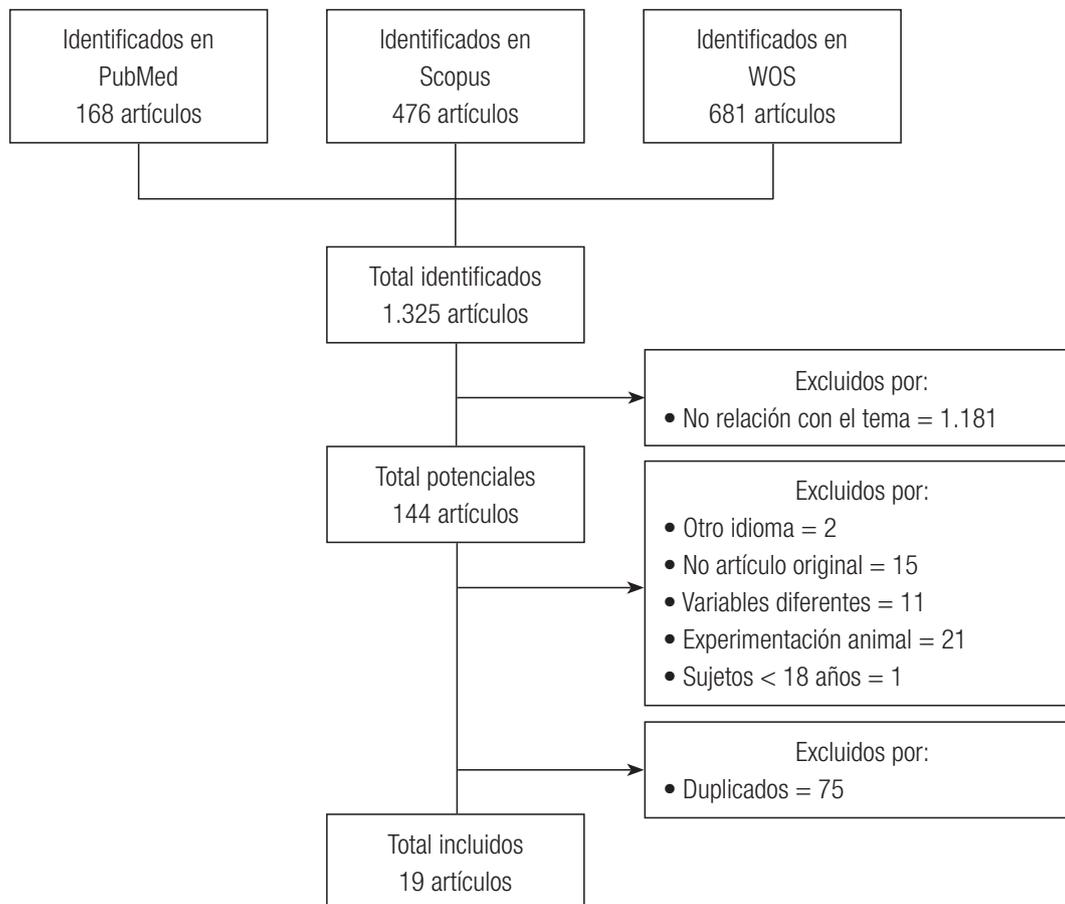


Figura 1. Diagrama de flujo detallando el proceso de búsqueda sistemática.

EXTRACCIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La extracción de información de los estudios seleccionados se llevó a cabo por un investigador (LAF) y fue revisada por otro investigador (AL) que trabajó de manera independiente. Se recogieron el nombre del primer autor y título del trabajo, el diseño del estudio y el lugar de realización. Asimismo, se incluyeron el año y la revista de publicación, los objetivos principales y el número de participantes en cada grupo de estudio. El consumo de frutos secos, como variable de exposición, se describió mediante las herramientas empleadas por los investigadores para su medición, además del periodo de consumo en el caso de los estudios longitudinales. La función cognitiva, como variable de resultado, se describió con las pruebas neuropsicológicas realizadas. El riesgo de sesgo de los estudios observacionales se valoró a través de: a) el número y tipo de factores de confusión controlados en el análisis; y b) el sesgo de publicación, que se consideró elevado para los estudios transversales y moderado para los estudios de cohortes. La calidad de los estudios expe-

perimentales se evaluó utilizando la escala Jadad, cuyos valores potenciales oscilan entre cero (muy pobre) y cinco (rigurosa) (26). Adicionalmente, se estimó la calidad global de los estudios a través de la posición que ocupó la revista en la que están publicados en su categoría del JCR.

Por último, debido a la heterogeneidad de los instrumentos de valoración de la función cognitiva utilizados en cada estudio, el efecto del consumo de frutos secos sobre la función cognitiva se sumó como la presencia o ausencia de resultados estadísticamente significativos y su valor p.

RESULTADOS

En las tablas II-IV se muestran algunas características y los principales resultados de los estudios incluidos en esta revisión; los resultados se presentan por separado en los estudios transversales (muestra conjunta = 16.531) (Tabla II), estudios de cohortes (muestra conjunta = 24.655) (Tabla III) y estudios experimentales (muestra conjunta = 1.570) (Tabla IV).

Tabla I. Características principales de los estudios incluidos en la revisión

Autor principal y año	Institución	País	Diseño	Revista y posición (cuartil)	Objetivo
Arab L, 2015 (27)	Universidad de California	Estados Unidos	Transversal	J Nutr Health Aging; posición: 29/80 (Q2)	Examinar la asociación entre el consumo de frutos secos y medidas de función cognitiva en población estadounidense
Barbour JA, 2016 (28)	Universidad de Australia Sur	Australia	ECA cruzado	Nutr Neurosci; posición: 19/81 (Q1)	Investigar si el consumo de cacahuetes sin sal (con piel) mejora la perfusión cerebrovascular y la función cognitiva
Brouwer-Brolsma EM, 2018 (29)	Universidad de Wageningen	Países Bajos	Transversal	Nutr Res; posición: 41/83 (Q2)	Investigar la asociación entre la adherencia a la dieta mediterránea y el rendimiento cognitivo en una cohorte de 1.607 hombres y mujeres holandeses de 20 a 70 años y en una submuestra de participantes de 50 años o más
Cardoso BR, 2016 (30)	Universidad de Sao Paulo	Brasil	ECA	Eur J Nutr; posición: 14/81 (Q1)	Investigar si el consumo de nueces de Brasil mejora la función cognitiva
De Amicis R, 2018 (31)	Universidad de Milán	Italia	Transversal	J Am Coll Nutr; posición: 56/83 (Q3)	Investigar la adherencia a la dieta mediterránea y su asociación con la función cognitiva en una muestra urbana italiana
De la Rubia Ortiz JE, 2017 (32)	Universidad Católica de Valencia	España	ECA	Nutr Hosp; posición: 70/83 (Q4)	Valorar el impacto del aceite de coco a nivel cognitivo en pacientes de alzhéimer y concretamente las áreas de orientación, lenguaje-construcción, fijación, cálculo-concentración y memoria
Dhillon J, 2017 (33)	Universidad Purdue	Estados Unidos	ECA cruzado	Br J Nutr; posición: 23/83 (Q2)	Determinar los cambios postingesta en la función cognitiva del consumo de almendras en comparación con una dieta de control alta en carbohidratos
Dong L, 2016 (34)	Universidad de Beijing	China	Transversal	Arch Gerontol Geriatr; posición: 32/49 (Q3)	Explorar la asociación entre dieta y estilo de vida sobre la función cognitiva en adultos mayores
Katsiardanis K, 2013 (35)	Universidad de Atenas	Grecia	Transversal	J Med Food; posición: 40/58 (Q3)	Investigar la asociación entre los hábitos dietéticos y la función cognitiva en ancianos (> 65 años)
Martínez-Lapiscina EH, 2013 (36)	Universidad de Navarra	España	ECA	J Neurol & Neurosurg Psychiatry; posición: 15/194 (Q1)	Evaluar el efecto sobre la función cognitiva de una intervención nutricional con dieta mediterránea en comparación con una dieta control baja en grasas
Martínez-Lapiscina EH, 2013 (37)	Universidad de Navarra	España	ECA	J Nutr Health Aging; posición: 31/79 (Q2)	Evaluar el efecto sobre la función cognitiva de una intervención controlada empleando dietas mediterráneas
Nooyens ACJ, 2011 (38)	Instituto de Salud Pública y Medio Ambiente de Bilthoven	Países Bajos	Cohortes prospectivo	Br J Nutr; posición: 19/74 (Q2)	Analizar los efectos del consumo de frutas y vegetales en la función cognitiva y deterioro cognitivo en población de mediana edad
Nurk E, 2010 (39)	Universidad de Oslo	Noruega	Transversal	Br J Nutr; posición: 19/70 (Q2)	Examinar la relación entre la ingesta de diferentes vegetales y la función cognitiva en ancianos en un estudio de corte transversal
O'Brien J, 2014 (40)	Universidad de Harvard	Estados Unidos	Cohortes prospectivo	J Nutr Health Aging; posición: 26/77 (Q2)	Examinar la ingesta a largo plazo de frutos secos en relación con la función cognitiva en mujeres mayores
Pribis P, 2012 (41)	Universidad Andrews	Estados Unidos	ECA cruzado	Br J Nutr; posición: 18/76 (Q1)	Determinar el efecto de las nueces en el razonamiento verbal y no verbal, memoria y estado de ánimo
Samieri C, 2013 (42)	Universidad de Harvard	Estados Unidos	Cohortes prospectivo	Epidemiology; posición: 5/162 (Q1)	Examinar la asociación entre la adherencia a la dieta mediterránea con la función y el deterioro cognitivo
Trichopoulou A, 2015 (43)	Universidad de Atenas	Grecia	Cohortes prospectivo	Eur J Nutr; posición: 27/80 (Q2)	Evaluar la asociación entre la adherencia a la dieta mediterránea tradicional con cambios en la función cognitiva sobre un periodo de siete años
Valls-Pedret C, 2015 (44)	Hospital Clínico de Barcelona	España	ECA	JAMA; posición: 3/155 (Q1)	Investigar si la dieta mediterránea suplementada con alimentos ricos en antioxidantes influye en la función cognitiva en comparación con una dieta control
Valls-Pedret C, 2012 (45)	Hospital Clínico de Barcelona	España	Transversal	J Alzh Disease; posición: 64/252 (Q2)	Evaluar si la ingesta de alimentos ricos en antioxidantes en la dieta mediterránea está relacionada con la función cognitiva en ancianos

ECA: ensayo clínico aleatorizado; Q: cuartil según posición en el Journal Citation Reports.

Tabla II. Principales resultados de los artículos transversales

Primer autor y año	Muestra	Tipo de fruto seco y medición del consumo	Medición de la función cognitiva	Confusores	Principales resultados
Arab L, 2015 (27)	10.716 sujetos > 20 años (5.662 de 20-59 años y 5.054 > 60 años)	Consumo de nueces, medido con historia dietética de 24 horas	Batería de test cognitivos (según edad). En sujetos de 20-59 años: SRTT para velocidad visual; SDST para velocidad de procesamiento; SDLT para aprendizaje y registro. En > 60 años: SRT para atención y memoria reciente; DSST para velocidad de respuesta, atención, habilidad visoespacial; memoria asociativa y aprendizaje	Edad, sexo, raza, nivel educativo, actividad física, tabaco, alcohol e IMC	Un elevado consumo de nueces se asoció, en general, con menor tiempo para responder a los test cognitivos. Resultados significativos en adultos de 20-59 años para velocidad visual (SRTT: $p = 0,03$) y velocidad de procesamiento (SDST: $p < 0,01$). En el resto de test, la asociación fue marginalmente significativa (SDLT: $p = 0,05$; SRT: $p = 0,05$; DSST: $p = 0,05$)
Brouwer-Brolsma EM, 2018 (29)	1.607 sujetos entre 20 y 70 años	Consumo de frutos secos/ frutas como grupo de alimentos, medido con CFCA	Batería de test cognitivos: LFT para la memoria semántica y la producción del lenguaje; SDMT para la velocidad de procesamiento de la información; SRT para la memoria diaria	Ninguno	Ausencia de asociación entre el consumo de frutos secos/frutas y variables cognitivas
De Amicis R, 2018 (31)	279 sujetos ≥ 65 años	Consumo de frutos secos como grupo de alimentos, medido con CFCA	Test MMSE, que evalúa la función global cognitiva	Ninguno	Asociación entre el consumo de frutos secos y menor riesgo de deterioro cognitivo (MMSE ≤ 24 puntos) ($p = 0,005$)
Dong L, 2016 (34)	894 sujetos > 50 años	Consumo de frutos secos como grupo de alimentos, medido con CFCA	Test MoCa, que evalúa la función cognitiva a través de la memoria tardía, habilidades visoespaciales, función ejecutiva, fluidez verbal, abstracción, atención, concentración, memoria de trabajo, lenguaje y orientación	Edad, sexo, nacionalidad, nivel educativo e IMC	Asociación entre el consumo de frutos secos y mejor memoria tardía ($p < 0,01$). Para el resto de ítems no se detectaron asociaciones estadísticamente significativas
Katsiardanis K, 2013 (35)	557 sujetos > 65 años	Consumo de frutos secos/legumbres y semillas como grupo de alimentos, medido con CFCA	Test MMSE, que evalúa la función global cognitiva	Edad, nivel de depresión, nivel educativo, actividad social, tabaco y síndrome metabólico	Asociación entre el consumo de frutos secos y una menor frecuencia de deterioro cognitivo, exclusivamente en hombres ($p < 0,05$)
Nurk E, 2010 (39)	2.031 sujetos entre 70 y 74 años	Consumo de frutos secos como grupo de alimentos, medido con CFCA	Batería de test cognitivos: KOLT para memoria episódica; TMT para función ejecutiva; DST para velocidad y función cognitiva; BD para habilidades visoespaciales; MMSE para función cognitiva global y COWAT para memoria semántica	Sexo, nivel educativo, suplementos vitamínicos, tabaco, ictus, diabetes, ingesta de lácteos, carne, pescado, grasas totales y proteínas	El consumo de frutos secos no se asoció con cambios en las puntuaciones de los test cognitivos (KOLT: $p = 0,80$; TMT: $p = 0,27$; DST: $p = 0,82$; BP: $p = 0,52$; MMSE: $p = 0,39$; CWAT: $p = 0,81$)
Valls-Pedret C, 2012 (45)	447 sujetos entre 55 y 80 años	Consumo de nueces y de frutos secos como grupo de alimentos, medido con CFCA	Batería de test cognitivos: MMSE para función cognitiva global; RAVLT para memoria inmediata; WMS para memoria episódica; WAIS para memoria inmediata	Edad, sexo, nivel educativo, IMC, tabaco, genotipo APOE, actividad física, diabetes, hipertensión e hiperlipidemia	Asociación entre el consumo de nueces y mejor memoria inmediata ($p < 0,039$). Para el de variables cognitivas no se detectaron asociaciones estadísticamente significativas

CFCA: Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos; SRTT: Serial Reaction Time Task; SDST: Symbol Digit Substitution Test; SDLT: Serial Digit Learning Test; SRT: Simple Reaction Time; Digit Symbol Substitution Test; MoCa: Montreal Cognitive Assessment; MMSE: Mini-Mental State Examination; KOLT: Kendrick Object Learning Test; TMT: Trail Making Test; DST: Digit Symbol Test; BD: Block Design; COWAT: Controlled Oral Word Association Test; RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; WMS: Wechsler Memory Scale; WAIS: Wechsler Adult Intelligence Test; LFT: Letter Fluency Test; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SRT: Story Recall Test, subtest del Rivermead Behavioral Memory Tests; IMC: índice de masa corporal; APOE: apolipoproteína E.

Tabla III. Principales resultados de los artículos de cohortes

Primer autor y año	Muestra	Tipo de fruto seco y medición del consumo	Medición de la función cognitiva	Confusores	Principales resultados
Nooyens ACJ, 2011 (38)	2.613 sujetos entre 43 y 70 años seguidos durante cinco años	Consumo de frutos secos como grupo de alimentos, medido con CFCA	Batería de test cognitivos: VLT para memoria inmediata y tardía; SCWT y LDST para velocidad de procesamiento y flexibilidad cognitiva	Edad, sexo, nivel educativo, tabaco, actividad física, vitalidad, ingesta total de energía, frutas, vegetales, legumbres, zumos, café, colesterol HDL, presión arterial sistólica, antihipertensivos, circunferencia de la cintura, salud mental y nivel basal de función cognitiva	Asociación entre el consumo de frutos secos y mejor puntuación en todos los test cognitivos al inicio del estudio ($p < 0,05$), pero no de manera prospectiva
O'Brien J, 2014 (40)	15.467 mujeres ≥ 70 años seguidas durante seis años	Consumo de cacahuets y otros frutos secos, medido con CFCA	Batería de test cognitivos: TICS para función cognitiva global; East Boston Memory Test y lista de palabras para memoria verbal. Media de todos los test para función cognitiva total	Edad, nivel educativo, tiempo entre las entrevistas cognitivas, IMC, tabaco, actividad física, ingesta total de energía, alcohol, multivitamínicos, antidepresivos, hipertensión, hipercolesterolemia, infarto de miocardio y diabetes	Asociación entre el alto consumo de frutos secos y mejora de la función cognitiva global ($p = 0,02$) y memoria verbal ($p < 0,001$). También de la función cognitiva total ($p < 0,001$)
Samieri C, 2013 (42)	6.174 mujeres > 65 años seguidas durante cinco años	Consumo de cacahuets y otros frutos secos, medido con CFCA	Batería de test cognitivos: TICS para función cognitiva global; East Boston Memory Test y lista de diez palabras para memoria verbal	Edad, raza, nivel educativo, ingresos, tabaco, ingesta total de energía, actividad física, IMC, tratamiento sustitutivo hormonal, ácido acetilsalicílico, vitamina E, diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia y depresión	Ausencia de asociación entre consumo de frutos secos y función cognitiva global ($p = 0,51$) o memoria verbal ($p = 0,32$)
Trichopoulos A, 2015 (43)	401 sujetos > 65 años seguidos durante siete años	Consumo de frutas y frutos secos como grupo de alimentos, medido con CFCA	Test MMSE, que evalúa la función global cognitiva	Edad, sexo, convivencia, nivel educativo, IMC, actividad física, tabaco, ingesta total de energía diabetes e hipertensión	Ausencia de asociación entre consumo de frutos secos/frutas y función cognitiva global ($p = 0,80$)

CFCA: Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos; VLT: Verbal Learning Test; SCWT: Stroop Color and Word Test; LDST: Letter Digit Substitution Test; TICS: Telephone Interview for Cognitive Status; MMSE: Mini-Mental State Examination; IMC: índice de masa corporal.

En cinco de los siete estudios transversales (71,4%) se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre el consumo de frutos secos y algunas de las variables relacionadas con la función cognitiva, como la velocidad visual y de procesamiento (27) y la memoria inmediata (45) o tardía (34) (Tabla II). Si añadimos a estos el análisis trasversal de la situación basal del estudio prospectivo de Nooyens y cols. (38), la asociación aparece en seis de ocho estudios (75%). Además, si eliminamos los estudios de Katsiardanis y cols. (35) y Brouwer-Brolsma y cols. (29), que hicieron un análisis combinando del consumo de frutos secos con otros alimentos (legumbres/semillas y frutas, respectivamente), la asociación protectora se observa en cuatro de cinco (80%). Además, los dos estudios que operacionalizaron la función cognitiva utilizando el diagnóstico de deterioro cognitivo (punto de corte: MMSE < 24 puntos) informaron de un hipotético efecto protector del consumo de frutos secos, De Amicis y cols. (31) en hombres y mujeres y Katsiardanis y cols. (35) solo en hombres. Finalmente, de los dos estudios transversales en los que no existió asociación, al menos en el de Nurk y cols. (39) se detectó una tendencia lineal no significativa entre un mayor

consumo y mejores puntuaciones de los test cognitivos. En estudios de cohortes, solo O'Brien y cols. (40) hallaron una asociación protectora estadísticamente significativa tras seis años de seguimiento (Tabla III). Finalmente, en siete de los ocho ECA (87,5%) se hallaron diferencias en la función cognitiva a favor del grupo que ingirió experimentalmente frutos secos (Tabla IV). Específicamente, en los tres ECA cruzados que se incluyeron en la revisión se encontraron algunas diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a favor del grupo experimental (GE) (28,33,41).

DISCUSIÓN

Los resultados de esta revisión sistemática sugieren que el consumo de frutos secos mejora la función cognitiva en adultos. No obstante, la heterogeneidad de los enfoques metodológicos, que incluye disparidad en los tipos de estudios y en la forma de medir las variables principales, así como las diferencias en las poblaciones de estudio aconsejan ser cautos con las conclusiones.

Tabla IV. Principales resultados de los artículos experimentales

Primer autor y año	Muestra	Tipo de fruto seco y posología	Medición de la función cognitiva	Calidad	Principales resultados
Barbour JA, 2016 (28)	61 sujetos de entre 50 y 75 años sanos (con sobrepeso). Todos pasaron por el GE y GC	Cachuetas sin sal con piel: 84 g/d para hombres y 56 g/d para mujeres, seis días a la semana durante 12 semanas	Batería de test cognitivos: RAVLT para memoria reciente y tardía; Stroop test, test de letra inicial y letra excluyente para función ejecutiva; codificación y símbolos para velocidad de procesamiento	3	Mejora en memoria reciente ($p < 0,05$), test de letra inicial y excluyente ($p < 0,001$) y codificación ($p = 0,013$). En el resto de pruebas no hubo mejora significativa
Cardoso BR, 2016 (30)	31 sujetos > 60 años con deterioro cognitivo leve (once en el GE y nueve en el GC)	Nueces de Brasil: una nuez al día (~288.75 ug), durante seis meses	Batería de test neuropsicológicos de CERAD para evaluar memoria, fluidez verbal y habilidades visoespaciales	3	Mejora en los subtest de fluidez verbal ($p < 0,001$) y práctica de construcción ($p < 0,001$). En el resto de pruebas no hubo mejora significativa
De la Rubia Ortí JE, 2017 (32)	44 sujetos de entre 65-85 años con Alzheimer institucionalizados (22 en el GE y 22 en el GC)	Aceite de coco virgen: 40 ml al día, durante 21 días	Test MMSE, que evalúa la función global cognitiva	2	Mejora en las áreas de orientación ($p < 0,001$) y lenguaje-construcción ($p < 0,001$), así como en la función global cognitiva ($p < 0,001$)
Dhillon J, 2017 (33)	86 sujetos de entre 18 y 60 años con sobrepeso participantes de un ensayo clínico para reducción de peso. Todos pasaron por el GE y GC	Dieta hipocalórica y almendras procesadas bajas en sal: ~15% de la energía total ingerida, durante 12 semanas	Batería de test cognitivos: RBANS adaptado para memoria reciente y tardía; VLR para reconocimiento verbal y test tipo D2 para la atención	2	Empeoramiento de la memoria tardía menor en el GE ($p < 0,004$). No hubo efecto diferencial entre los grupos para el resto de variables
Martínez-Lapiscina EH, 2013 (36)	552 sujetos de entre 55 y 80 años con riesgo vascular elevado (224 en el GE1, dieta mediterránea y aceite de oliva; 166 en GE2, dieta mediterránea y frutos secos; y 132 en el GC)	Dieta mediterránea suplementada con 30 g/d frutos secos crudos sin procesar (GE2): 15 g de nueces, 7,5 g de almendras y 7,5 g de avellanas durante 6,5 años	Batería de test cognitivos: MMSE, que evalúa la función cognitiva global y CDT que evalúa comprensión del lenguaje, habilidades visoespaciales, memoria de trabajo, atención y pensamiento abstracto	3	La función global cognitiva mejoró en el GE con respecto al GC. Se encontraron diferencias en la puntuaciones de los test MMSE ($p = 0,015$) y CDT ($p = 0,048$)
Martínez-Lapiscina EH, 2013 (37)	285 sujetos de entre 55 y 80 años con riesgo vascular elevado (91 en el GE1, dieta mediterránea y aceite de oliva; 88 en GE2, dieta mediterránea y frutos secos; y 89 en el GC)	Dieta mediterránea suplementada con 30 g/d frutos secos crudos sin procesar (GE2): 15 g de nueces; 7,5 g de almendras y 7,5 g de avellanas, durante 6,5 años	Batería de test cognitivos: MMSE y CDT para la función cognitiva global; WMS para memoria episódica; RAVLT para memoria inmediata; ROCF para habilidades visoespaciales; BNT y lista de animales para fluidez semántica; FAS test para fluidez fonética; WAIS y TMT para función ejecutiva (atención y memorias inmediatas y de trabajo)	3	Mejora en el GE en la atención ($p = 0,005$). En el resto de variables no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos
Pribis P, 2012 (41)	64 sujetos sanos entre 18 y 25 años. Todos pasaron por el GE y GC	Pan de plátano con nueces; tres rebanadas (60 g de nueces) al día, durante ocho semanas	Batería de test cognitivos: APM para capacidad intelectual general y resolución de problemas complejos; WGCTA para evaluación del razonamiento verbal (inferencia, reconocimiento de suposiciones, deducción, interpretación y evaluación de argumentos); WMS-III para evaluación de la memoria	4	Mejora en el GE en el subtest "inferencia" del WCTA ($p = 0,009$). En el resto de variables no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos
Valls-Pedret C, 2015 (44)	447 sujetos de entre 55 y 80 años con riesgo vascular elevado (127 en el GE1, dieta mediterránea y aceite de oliva; 112 en GE2, dieta mediterránea y frutos secos; y 95 en el GC)	Dieta mediterránea suplementada con 30 g/d frutos secos crudos sin procesar (GE2): 15 g de nueces, 7,5 g de almendras y 7,5 g de avellanas, durante 6,5 años	Batería de test cognitivos: MMSE para función cognitiva global; RAVLT para memoria inmediata y tardía; subtest de WMS para memoria episódica; test de fluidez con animales para fluidez semántica; DIGET Span subtest del WAIS para memoria; y Color Trail Test para capacidad ejecutiva	3	Diferencia en el indicador sintético de memoria (media de RAVLT y WAIS) entre el GE y GC ($p < 0,005$). En el resto de variables no se observaron diferencias entre los grupos de estudio

GE: grupo experimental; GC: grupo de control; RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; CERAD: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; GI: grupo de intervención; WMS: Wechsler Memory Scale; BNT: Boston Naming Test; TMT: Trail Making Test; WAIS: Wechsler Adult Intelligence Test; APM: Raven's Progressive Matrices; WGCTA: Watson Glaser Critical Thinking Test; RBANS: Repeated Battery for the Assessment of Neuropsychological Status tests; VLR: verbal list recognition.

Los resultados de los estudios observacionales son contradictorios. A pesar de que en la mayoría de estudios transversales el consumo de frutos secos se asoció con una mejora de la función cognitiva, llamativamente, en los estudios de cohortes incluidos en esta revisión sucedió lo contrario, ya que solo en un estudio se evidenció que el consumo de frutos secos mejoró prospectivamente la función cognitiva de mujeres mayores de 70 años (40).

El análisis de los efectos del consumo de frutos secos mediante los estudios observacionales tiene algunas fortalezas, la más importante de ellas su capacidad de aproximar su consumo habitual en condiciones reales, evitando la artificial estandarización a la que obligan los ECA. Otra importante fortaleza de los estudios de cohortes incluidos en esta revisión fue que el tiempo mínimo de seguimiento fue de cinco años, tiempo suficiente para que se manifestaran los potenciales efectos positivos de los frutos secos sobre la función cognitiva. Además, en la mayoría de estudios observacionales se ajustó por un apreciable número de confusores (en cinco de los siete transversales y en cuatro de los cuatro de cohortes), incluidos algunos socioeconómicos, conductuales y clínicos. Este aspecto es muy importante, ya que en poblaciones muy diferentes se ha observado una asociación entre el consumo de frutos secos y un mayor nivel socioeconómico y educativo y, en general, mejores conductas e indicadores de salud (46-49). Sin embargo, tratar de generar evidencia utilizando estudios observacionales también está sujeto a limitaciones, ya que estos estudios tienen mayor riesgo de sesgo y dificultad para establecer causalidad. Las limitaciones suelen ser mayores en los estudios transversales porque no pueden establecer convenientemente la dirección temporal de la asociación. Por esta razón, podría existir un mayor sesgo de publicación en los estudios transversales que en los de cohortes (50), reportando los primeros resultados más significativos para tener el mismo éxito de difusión que los segundos, lo que explicaría las diferencias en los resultados según tipo de estudio. Además, los estudios transversales podrían tener una tendencia a sesgar los resultados positivamente, especialmente en las investigaciones que utilizaron como variable dependiente el diagnóstico de deterioro cognitivo (31,35). El deterioro cognitivo se asocia frecuentemente con algún grado de disfagia orofaríngea (51), por lo que las personas mayores con deterioro cognitivo suelen recibir el consejo de evitar el consumo de frutos secos (52), lo que llevaría a interpretar erróneamente que el consumo de frutos secos es protector. Es decir, es posible que el deterioro cognitivo se asocie con menor consumo de frutos secos para evitar el riesgo de atragantamiento, y no al revés.

En casi todos los ECA se encontraron asociaciones estadísticamente significativas en dominios de la función cognitiva a favor de los GE, que fueron suplementados con una amplia gama de frutos secos, durante tiempos muy variables (de 21 días a 6,5 años) y en personas con diferentes edades. Además, si solo se consideran los estudios experimentales con sujetos enfermos o con algún deterioro cognitivo para reducir en ellos la progresión patológica (30,32), los resultados fueron todavía más robustos (diferencias más grandes entre los grupos), a pesar del pequeño tamaño muestral ($n = 31$ y $n = 44$).

En general, la calidad metodológica de los ECA incluidos fue moderadamente buena. Sin embargo, en los ECA con dietas o

alimentos la intervención es difícil de enmascarar, por lo que pueden tener más riesgo de que suceda un efecto Hawthorne de tipo diferencial, es decir, las personas del GE pueden comportarse de forma diferente al intuir que forman parte del grupo que hipotéticamente recibe el tratamiento. Esta limitación puede superarse realizando ECA cruzados o utilizando productos que dificulten identificar el alimento ensayado. En esta revisión se incluyeron tres ECA cruzados (28,33,41) y todos hallaron beneficios del consumo de frutos secos en algún dominio de la cognición. De estos ECA, el de Pribis y cols. (41) tuvo un diseño muy demostrativo porque, además de cruce de los grupos y el consiguiente período de estabilización o lavado, utilizó un preparado alimenticio para introducir los frutos secos de forma menos evidente para los sujetos: al grupo de control les proporcionaron rebanadas de pan de plátano y al GE el mismo pan, pero con nueces molidas.

Finalmente, se debe tener en cuenta que el ensayo PREDIMED aportó tres publicaciones independientes a esta revisión (36,37,44). En la primera (36), una dieta mediterránea suplementada tanto con aceite de oliva ($n = 224$) como con 30 g/d de frutos secos ($n = 166$) mejoró la función cognitiva global respecto a una dieta saludable control ($n = 132$). No obstante, en el grupo control se produjo un mayor número de pérdidas que en los dos grupos experimentales, por lo que en una segunda publicación (37) se realizó un nuevo análisis con 285 personas seleccionadas aleatoriamente entre las retenidas (95 de cada GE y 95 del grupo control). En este nuevo análisis, las asociaciones entre los frutos secos y la función cognitiva se limitaron al dominio de atención. En la tercera publicación (44) se usó una submuestra del mismo estudio (447 sujetos del centro PREDIMED de Barcelona Norte) y se encontraron efectos favorables de los frutos secos en el indicador sintético de memoria.

Los efectos positivos de los frutos secos sobre la cognición también han sido probados en otras muestras humanas y animales, lo cual proporciona cierta consistencia a los hallazgos en adultos. Así, Kim y cols. (53) hallaron que el consumo de frutos secos se asoció con la atención ($p < 0,01$) en 317 personas de entre seis y 18 años. Por otro lado, los experimentos con animales apuntan en la misma dirección. Por ejemplo, Batool Z y cols. (54) evidenciaron una mejora de la memoria, evaluada mediante pruebas de laberintos, en ratas a las que se les había administrado suplementos de solución de almendras durante 28 días. Adilijiang y cols. (55) administraron dos dosis de extracto de *Areca catechu* en la dieta durante ocho semanas a ratones macho con una desmielinización inducida por cuprizona y observaron una mejora significativa en la memoria espacial. Finalmente, la administración de nueces combinadas con dieta estándar en ratas macho durante cuatro semanas también produjo una mejora significativa en la memoria y el aprendizaje en ratas macho con amnesia inducida por escopolamina (56).

Aunque no existe un mecanismo de acción universal por el que los frutos secos tienen un hipotético papel positivo en el envejecimiento saludable, diferentes mecanismos podrían explicar los beneficios de los frutos secos sobre la cognición (16-19). La neurogénesis en la etapa adulta tiene un rol crucial en la reparación de los daños producidos por el envejecimiento y,

por tanto, en el mantenimiento de la función cognitiva. Existen factores intrínsecos y extrínsecos que actúan sobre la neurogénesis. Entre los primeros se encuentran el estrés oxidativo y la neuroinflamación (57). Los frutos secos constituyen una importante fuente de antioxidantes (tales como la vitamina E o el selenio). Algunas investigaciones *in vitro* han concluido que los frutos secos reducen el daño en el ADN producido por los radicales libres (58,59). En Resumen, la ingesta de frutos secos podría contrarrestar los efectos nocivos de los radicales libres a nivel cerebral. Entre los factores extrínsecos de la neurogénesis se encuentra la dieta (57). Varios nutrientes han demostrado un impacto positivo sobre la neurogénesis, como algunos fitoquímicos (p. ej., resveratrol, polifenoles, sulforafano, ácido salicílico, etc.) y los ácidos grasos polinsaturados, y los frutos secos son ricos en estos últimos. Una revisión sistemática mostró que la ingesta de ácido docosahexaenoico se asoció a una mejora de varios dominios de la memoria, que es un posible vínculo entre la neurogénesis en el adulto y la mejora en la función cognitiva (60). Finalmente, también está el evidente efecto positivo que tienen los frutos secos sobre las enfermedades y factores de riesgo cardiovasculares (17), que a su vez se asocian al envejecimiento y al deterioro cognitivo, principalmente por su efecto sobre la reducción del flujo sanguíneo cerebral.

Esta revisión sistemática tiene algunas limitaciones. Primero, aunque se han incluido las bases de datos que compilan el mayor número de artículos científicos, no se han contemplado todas las bases de datos existentes ni la literatura gris. Segundo, aunque no se ha realizado una evaluación exhaustiva de la calidad de los estudios, se ha estimado a través de la posición de la revista en su categoría del JCR, del riesgo de sesgo de los estudios observacionales y de la puntuación de los ECA según la escala Jadad. Y tercero, dada la heterogeneidad de los estudios, no se han proporcionado resultados concretos de cada estudio para facilitar su interpretación, ni se ha podido reconducir una métrica común que permitiera su comparación.

En conclusión, nuestros resultados sugieren que el consumo de frutos secos tiene efectos beneficiosos sobre la función cognitiva en personas adultas. Además, los efectos parecen independientes del tipo de fruto seco, la cantidad ingerida, la edad y el estado basal de los consumidores. Sin embargo, dado que al riesgo de sesgo de los estudios se añaden algunas inconsistencias en los resultados, la baja precisión de algunos resultados (muchos ECA tienen pequeño tamaño muestral), el sesgo de publicación o la evidencia indirecta de varios estudios (p. ej., algunos ECA mezclan consumo de frutos secos con otros alimentos o patrones), la calidad de la evidencia generada es moderadamente baja. Por esta razón, antes de recomendar el consumo de nueces como una estrategia terapéutica eficaz para prevenir y/o tratar el deterioro de la función cognitiva, continúan siendo necesarios estudios prospectivos y también experimentales bien diseñados (ensayos aleatorizados, cruzados y enmascarados) para mejorar el nivel de evidencia y explorar el potencial efecto diferencial de los distintos tipos de frutos secos en distintas poblaciones. También es necesario comprender mejor los mecanismos fisiológicos de esta asociación.

BIBLIOGRAFÍA

- Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina M, et al. World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia. Londres: Alzheimer's Disease International; 2015. Acceso el 28 de enero de 2019. Disponible en: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>
- Virués-Ortega J, De Pedro-Cuesta J, Vega S, Seijo-Martínez M, Saz P, Rodríguez F, et al. Prevalence and European comparison of dementia in a ≥ 75-year-old composite population in Spain. *Acta Neurol Scand* 2011;123:316-24. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01398.x
- Wimo A, Jönsson L, Bond J, Prince M, Winblad B. The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimers Dement* 2013;9:1-11.e3. DOI: 10.1016/j.jalz.2012.11.006
- Broadstock M, Ballard C, Corbett A. Latest treatment options for Alzheimer's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:1797-810. DOI: 10.1517/14656566.2014.936848
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment. Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-8. DOI: 10.1001/archneur.56.3.303
- Geschwind DH, Robidoux J, Alarcón M, Miller BL, Wilhelmsen KC, Cummings JL, et al. Dementia and neurodevelopmental predisposition: cognitive dysfunction in presymptomatic subjects precedes dementia by decades in frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2001;50:741-6. DOI: 10.1002/ana.10024
- Guyonnet-Gillette S, Secer M, Vellas B. Nutrition and neurodegeneration: epidemiological evidence and challenges for future research. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:738-55. DOI: 10.1111/bcp.12058
- Hernando-Requejo V. Nutrition and cognitive impairment. *Nutr Hosp* 2016;33(Suppl 4):346. DOI: 10.20960/nh.346
- Salminen LE, Paul RH. Oxidative stress and genetic markers of suboptimal antioxidant defense in the aging brain: a theoretical review. *Rev Neurosci* 2014;25:805-19. DOI: 10.1515/revneuro-2014-0046
- Ros E, Izquierdo-Pulido M, Sala-Vila A. Beneficial effects of walnut consumption on human health: role of micronutrients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2018;21:498-504. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000508
- Blomhoff R, Carlsen MH, Frost AL, Jacobs DR. Health benefits of nuts, potential role of antioxidants. *Br J Nutr* 2006;96:52-60.
- Grosso G, Estruch R. Nut consumption and age-related disease. *Maturitas* 2016;84:11-6. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.10.014
- Grosso G, Yang J, Marventano S, Micek A, Galvano F, Kales SN. Nut consumption on all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 2015;101:783-93. DOI: 10.3945/ajcn.114.099515
- Mayhew AJ, De Souza RJ, Meyre D, Anand SS, Mente A. A systematic review and meta-analysis of nut consumption and incident risk of CVD and all-cause mortality. *Br J Nutr* 2016;115:212-25. DOI: 10.1017/S0007114515004316
- Aune D, Keum N, Giovannucci E, Fadnes LT, Boffetta P, Greenwood DC, et al. Nut consumption and risk of cardiovascular disease, total cancer, all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMC Med* 2016;14:207. DOI: 10.1186/s12916-016-0730-3
- Chen GC, Zhang R, Martínez-González MA, Zhang ZL, Bonaccio M, Van Dam RM, et al. Nut consumption in relation to all-cause and cause-specific mortality: a meta-analysis 18 prospective studies. *Food Funct* 2017;8:3893-905. DOI: 10.1039/c7fo00915a
- Pribis P, Shukitt-Hale B. Cognition: the new frontier for nuts and berries. *Am J Clin Nutr* 2014;100(Suppl 1):347S-52S. DOI: 10.3945/ajcn.113.071506
- Barbour JA, Howe PR, Buckley JD, Bryan J, Coates AM. Nut consumption for vascular health and cognitive function. *Nutr Res Rev* 2014;27(1):131-58. DOI: 10.1017/S0954422414000079
- Miller MG, Thangthaeng N, Poulos SM, Shukitt-Hale B. Role of fruits, nuts, and vegetables in maintaining cognitive health. *Exp Gerontol* 2017;94:24-8. DOI: 10.1016/j.exger.2016.12.014
- Grosso G, Estruch R. Nut consumption and age-related disease. *Maturitas* 2016;84:11-6. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.10.014
- Higgins J, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Version 5.1.0. Actualizado en marzo de 2011. Londres: The Cochrane Collaboration; 2011. Acceso el 11 de mayo de 2018. Disponible en: <http://handbook.cochrane.org>
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015;4:1-9. DOI: 10.1186/2046-4053-4-1

23. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, Ganguli M, Jeste DV, Paulsen JS, et al. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol* 2014;10:634-42. DOI: 10.1038/nrneurol.2014
24. Farr OM, Tuccinardi D, Upadhyay J, Oussaada SM, Mantzoros CS. Walnut consumption increases activation of the insula to highly desirable food cues: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over fMRI study. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(1):173-7. DOI: 10.1111/dom.13060
25. Donadio JLS, Rogero MM, Cockell S, Hesketh J, Cozzolino SMF. Influence of genetic variations in selenoprotein genes on the pattern of gene expression after supplementation with Brazil nuts. *Nutrients* 2017;9(7). pii: E739. DOI: 10.3390/nu9070739
26. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-12. DOI: 10.1016/0197-2456(95)00134-4
27. Arab L. A cross sectional study of the association between walnut consumption and cognitive function among adult US populations represented in NHANES. *J Nutr Health Aging* 2015;19:284-90. DOI: 10.1007/s12603-014-0569-2
28. Barbour JA, Howe PRC, Buckley JD, Bryan J, Coates AM. Cerebrovascular and cognitive benefits of high-oleic peanut consumption in healthy overweight middle-aged adults. *Nutr Neurosci* 2017;20(10):555-62. DOI: 10.1080/1028415X.2016.1204744
29. Brouwer-Brolsma EM, Benati A, Van de Wiel A, Van Lee L, De Vries JHM, Feskens EJM, et al. Higher Mediterranean diet scores are not cross-sectionally associated with better cognitive scores in 20- to 70-year-old Dutch adults: the NQplus study. *Nutr Res* 2018;59:80-9. DOI: 10.1016/j.nutres.2018.07.013
30. Cardoso BR, Apolinario D, Banderia VS, Busse AL, Magaldi RM, Jacob-Filho W. Effects of Brazil nut consumption on selenium status and cognitive performance in older adults with mild cognitive impairment: a randomized controlled pilot trial. *Eur J Nutr* 2016;55:107-16. DOI: 10.1007/s00394-014-0829-2
31. De Amicis R, Leone A, Foppiani A, Osio D, Lewandowski L, Giustizieri V, et al. Mediterranean diet and cognitive status in free-living elderly: a cross-sectional study in Northern Italy. *J Am Coll Nutr* 2018;37:494-500. DOI: 10.1080/07315724.2018.1442263
32. De la Rubia Orti JE, Álvarez CS, Sabater PS, Cayo AMB, Castillo SS, Rochina MJ, et al. Influencia del aceite de coco en enfermos de Alzheimer a nivel cognitivo. *Nutr Hosp* 2017;34:352-6. DOI: 10.20960/nh.780
33. Dhilon J, Tan SY, Mattes RD. Effects of almond consumption on the post-lunch dip and long-term cognitive function in energy-restricted overweight and obese adults. *Br J Nutr* 2017;117:395-402. DOI: 10.1017/S0007114516004463
34. Dong L, Xiao R, Zhuoyuan CC, Wang S, Pan L, Yuan L. Diet, lifestyle and cognitive function in old Chinese adults. *Arch Gerontol Geriatr* 2016;63:36-42. DOI: 10.1016/j.archger.2015.12.003
35. Katsiardanis K, Diamantaras AA, Dessypris N, Michelakos T, Anastasiou A, Katsiardani KP, et al. Cognitive impairment and dietary habits among elders: the Velestino Study. *J Med Food* 2013;16:343-50. DOI: 10.1089/jmf.2012.0225
36. Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvadó J, San Julián B. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1318-25. DOI: 10.1136/jnnp-2012-304792
37. Martínez-Lapiscina EH, Toledo E, San Julián B, Sánchez-Tainta A, Corella D, Lamuela-Raventós RM, et al. Virgin olive oil supplementation and long-term cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomized trial. *J Nutr Health Aging* 2013;17:544-52. DOI: 10.1007/s12603-013-0027-6
38. Nooyens ACJ, Bueno-de-Mesquita HB, Van Boxtel MPJ, Van Gelder BM, Verhagen H, Verschuren WMM. Fruit and vegetable intake and cognitive decline in middle-aged men and women: the Doetinchem Cohort Study. *Br J Nutr* 2011;106:752-61. DOI: 10.1017/S0007114511001024
39. Nurk E, Refsum H, Drevon CA, Tell GS, Nygaard HA, Engedal K, et al. Cognitive performance among the elderly in relation to the intake of plant foods. The Hordaland Health Study. *Br J Nutr* 2010;104:1190-201. DOI: 10.1017/S0007114510001807
40. O'Brien J, Okereke O, Devore E, Rosner B, Breteler M, Grodstein F. Long-term intake of nuts in relation to cognitive function in older women. *J Nutr Health Aging* 2014;18:496-502. DOI: 10.1007/s12603-014-0014-6
41. Pribis P, Bailey RN, Russel AA, Kilsby MA, Hernández M, Craig WJ, et al. Effects of walnut consumption on cognitive performance in young adults. *Br J Nutr* 2012;107:1393-401. DOI: 10.1017/S0007114511004302
42. Samieri C, Grodstein F, Rosner BA, Kang JH, Cook NR, Manson JE, et al. Mediterranean diet and cognitive function in older age: results from the Women's Health Study. *Epidemiology* 2013;24:490-9. DOI: 10.1097/EDE.0b013e318294a065
43. Trichopoulou A, Kyzrois, Rossi M, Katsoulis M, Trichopoulos D, La Vecchia C. Mediterranean diet and cognitive decline over time in an elderly Mediterranean population. *Eur J Nutr* 2015;54:1311-21. DOI: 10.1007/s00394-014-0811-z
44. Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, Corella D, De la Torre R, Martínez-González MA, et al. Mediterranean diet and age-related cognitive decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:1094-103. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015
45. Valls-Pedret C, Lamuela-Raventós RM, Media-Remón A, Quintana M, Corella D, Píntó X, et al. Polyphenol-rich foods in the Mediterranean diet are associated with better cognitive function in elderly subjects at high cardiovascular risk. *J Alzheimers Dis* 2012;29:773-82. DOI: 10.3233/JAD-2012-111799
46. Guasch-Ferré M, Bulló M, Martínez-González MÁ, Ros E, Corella D, Estruch R, et al. Frequency of nut consumption and mortality risk in the PREDIMED nutrition intervention trial. *BMC Med* 2013;11:164. DOI: 10.1186/1741-7015-11-164
47. Van den Brandt PA, Schouten LJ. Relationship of tree nut, peanut and peanut butter intake with total and cause-specific mortality: a cohort study and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2015;44:1038-49. DOI: 10.1093/ije/dyv039
48. Luu HN, Blot WJ, Xiang YB, Cai H, Hargreaves MK, Li H, et al. Prospective evaluation of the association of nut/peanut consumption with total and cause-specific mortality. *JAMA Intern Med* 2015;175:755-66. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.8347
49. Eslamparast T, Sharafkhan M, Poustchi H, Hashemian M, Dawsey SM, Freedman ND, et al. Nut consumption and total and cause-specific mortality: results from the Golestan Cohort Study. *Int J Epidemiol* 2017;46:75-85. DOI: 10.1093/ije/dyv365
50. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence-publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1277-82. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.011
51. Baijens LW, Clavé P, Cras P, Ekberg O, Forster A, Kolb GF, et al. European Society for Swallowing Disorders - European Union Geriatric Medicine Society white paper: oropharyngeal dysphagia as a geriatric syndrome. *Clin Interv Aging* 2016;11:1403-28. DOI: 10.2147/CIA.S107750
52. Ney DM, Weiss JM, Kind AJ, Robbins J. Senescent swallowing: impact, strategies, and interventions. *Nutr Clin Pract* 2009;24:395-413. DOI: 10.1177/0884533609332005
53. Kim JY, Kang SW. Relationships between dietary intake and cognitive function in healthy Korean children and adolescents. *J Lifestyle Med* 2017;7:10-7. DOI: 10.15280/jlm.2017.7.1.10
54. Batool Z, Sadir S, Liaquat L, Tabassum S, Madiha S, Rafiq S. Repeated administration of almonds increases brain acetylcholine levels and enhances memory function in healthy rats while attenuates memory deficits in animal model of amnesia. *Brain Res Bull* 2016;120:63-74. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2015.11.001
55. Adiljiang A, Guan T, He J, Hartle K, Wang W, Li X. The protective effects of Areca catechu extract on cognition and social interaction deficits in a cuprizone-induced demyelination model. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015;2015:426092. DOI: 10.1155/2015/426092
56. Kulkarni KS, Kasture SB, Mengi SA. Efficacy study of Prunus amygdalus (almond) nuts in scopolamine-induced amnesia in rats. *Indian J Pharmacol* 2010;42:168-73. DOI: 10.4103/0253-7613.668841
57. Poulouse SM, Miller MG, Scott T, Shukitt-Hale B. Nutritional factors affecting adult neurogenesis and cognitive function. *Adv Nutr* 2017;8(6):804-11. DOI: 10.3945/an.117.016261
58. López-Urriarte P, Bulló M, Casas-Agustench P, Babio N, Salas-Salvadó J. Nuts and oxidation: a systematic review. *Nutr Rev* 2009;67(9):497-508. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2009.00223.x
59. Rehman MU, Wali AF, Ahmad A, Shakeel S, Rasool S, Ali R, et al. Neuroprotective strategies for neurological disorders by natural products: an update. *Curr Neuropharmacol* 2019;17(3):247-67. DOI: 10.2174/1570159X16666180911124605
60. Yurko-Mauro K, Alexander DD, Van Elsland ME. Docosahexaenoic acid and adult memory: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0120391. DOI: 10.1371/journal.pone.0120391