

FACTORES DIETÉTICOS Y NUTRICIONALES EN LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

González Rodríguez Liliana Guadalupe¹, Palmeros Exsome Carolina², González Martínez María Teresa³, Pérez Ávila María de la Luz³, Gutiérrez López Miriam³.

1 Departamento de Nutrición Humana y Dietética. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Alfonso X El Sabio. Madrid. España, **2** Centro de Estudios y Servicios en Salud. Universidad Veracruzana. Veracruz. México, **3** Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública (CINSP). Facultad de Salud Pública y Nutrición. Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey. México.

RESUMEN

La prevalencia de la demencia incluyendo la enfermedad de Alzheimer ha aumentado de forma alarmante en los últimos años. La enfermedad de Alzheimer es uno de los problemas sociosanitarios más importantes actualmente y una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre las personas mayores. Las causas que la originan no han sido del todo elucidadas. Algunos factores de riesgo que se asocian con la enfermedad de Alzheimer son factores genéticos, eventos vasculares, historia de traumatismo en la cabeza, estrés oxidativo, disminución de la producción de óxido nítrico a nivel endotelial, hiperhomocisteinemia, hipertensión, resistencia a la insulina, diabetes, hipercolesterolemia, obesidad, alteraciones hormonales, factores del estilo de vida y factores psicológicos. Dentro de los factores del estilo de vida, la alimentación tiene un papel esencial en la prevención y desarrollo de la enfermedad. El consumo de frutas, verduras, pescados, lácteos y derivados, frutos secos, vino tinto, aceite de oliva y té verde en cantidades adecuadas y la ingesta de ácidos grasos omega 3, folatos, vitamina A, E, C, D, B₆ y B₁₂, colina, magnesio y selenio pudieran ayudar a frenar el deterioro cognitivo y disminuir el riesgo de desarrollar la enfermedad. De forma contraria, el exceso de la ingesta de energía, grasas saturadas y trans parece estar relacionado con el aumento del riesgo de desarrollar la enfermedad. Pese a toda la evidencia científica disponible, se requiere realizar más estudios sobre la relación entre los factores dietéticos y nutricionales y la prevención de la enfermedad de Alzheimer.

Palabras claves: alimentación, nutrición, enfermedad de Alzheimer

ABSTRACT

The prevalence of dementia including Alzheimer's disease has increased dramatically in recent years. Currently, Alzheimer's disease is one of the most important social and health problems and one of the leading causes of disability and dependence among the elderly. The causes of the disease have not been fully elucidated. Some risk factors have been associated with Alzheimer's disease such as genetic factors, vascular events, history of head trauma, oxidative stress, the decrease production of nitric oxide in the endothelium, hyperhomocysteinemia, hypertension, insulin resistance, diabetes, hypercholesterolemia, obesity, hormonal disorders, lifestyle and psychological factors. Among the lifestyle factors, diet plays an essential role in the prevention and development of the disease. Consumption of adequate amounts of fruits, vegetables, fish, dairy products, nuts, red wine, olive oil and green tea, and the intake of omega 3 fatty acids, folate, vitamin A, E, C, D, B₆ and B₁₂, choline, magnesium and selenium may help curb the cognitive decline and reduce the risk of developing the disease. Conversely, excessive intake of energy, saturated and trans fats could increase the risk of developing the disease. In spite of all the available scientific evidence it requires further studies on the relationship between dietary and nutritional factors and the prevention of Alzheimer's disease.

Key words: food, nutrition, Alzheimer's disease

Citation: González Rodríguez L.G., Palmeros Exsome C., González Martínez M.T., Pérez Ávila M.L., Gutiérrez López M., (2016) Factores Dietéticos y Nutricionales en la Prevención de la Enfermedad de Alzheimer, Revista de Salud Pública y Nutrición, 15(1), 27- 37

Editor: Esteban G. Ramos Peña, Dr. CS., Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Salud Pública, Monterrey Nuevo León, México

Copyright: ©2016 González et al. This is an open-access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License [CC BY-ND 4.0], which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Email: liligoro@uax.es

Introducción

En las últimas décadas la esperanza de vida ha aumentado de forma considerable tanto en países desarrollados como en países en desarrollo, y con ello también lo ha hecho la prevalencia de la demencia (Imtiaz, Tolppanen, Kivipelto, & Soininen, 2014). Dicha enfermedad es un síndrome causado por diversos padecimientos y lesiones que afectan al cerebro, usualmente de naturaleza crónica y progresiva, en la que se presenta una alteración de las múltiples funciones corticales superiores, incluyendo la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el lenguaje, la capacidad de aprender y de realizar cálculos, y la toma de decisiones (Amemori, Jendelova, Ruzicka, Urdzikova, & Sykova, 2015; World Health Organization, 2012).

Entre las enfermedades demenciales se encuentran la enfermedad de Alzheimer (EA), la demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy y la demencia frontotemporal (Prince & Jackson, 2009). La Organización Mundial de la Salud (OMS) señaló en 2015 que a nivel mundial había alrededor de 47.5 millones de personas que padecían demencia de las cuales más de la mitad (58%) vivían en países de nivel económico bajo y medio. Asimismo, se estima que la cifra de personas con demencia casi se duplicará cada 20 años, 65.7 millones en 2030 y 115.4 millones en 2050 (Prince & Jackson, 2009).

La prevalencia de EA ha aumentado de forma alarmante en los últimos años y representa el 50 al 70% de los casos de demencia (Amemori et al., 2015). Cerca de la mitad de la población de más de 85 años padece esta enfermedad (Amemori et al., 2015). Actualmente la EA es uno de los problemas sociosanitarios más importantes y una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre las personas mayores. La enfermedad tiene un alto impacto físico, psicológico, social y económico en los cuidadores, familias y en la sociedad en general (Prince & Jackson, 2009).

Las causas que originan la enfermedad no han sido del todo elucidadas. Algunos factores de riesgo que han sido asociados con la enfermedad de Alzheimer son los factores genéticos, eventos vasculares, historia de traumatismo en la cabeza, estrés oxidativo, disminución de la producción de óxido nítrico a nivel endotelial y su consecuente

inflamación, hipertensión, hiperhomocisteinemia, resistencia a la insulina, diabetes, hipercolesterolemia, obesidad, alteraciones hormonales, factores del estilo de vida (alimentación, actividad física, etc.) y factores psicológicos (Barnard et al., 2014; Berrino, 2002).

En relación con los factores genéticos, algunas formas de la enfermedad de Alzheimer son causadas por la presencia de mutaciones en los genes que codifican la síntesis de la proteína precursora amiloidea (PPA), presenilina 1 (PS1) o presenilina 2 (PS2). Sin embargo, estas mutaciones representan sólo el 5% de los casos de Alzheimer, en los que el inicio de la enfermedad se presenta de forma temprana en la edad media (Prince & Jackson, 2009). En los casos de enfermedad en que su aparición se presenta de forma tardía, los cuales representan la gran mayoría, están relacionados tanto con factores genéticos como con factores ambientales. Un importante factor genético de riesgo es la presencia del alelo $\epsilon 4$ de la apolipoproteína E (ApoE) (Kim, Yoon, Basak, & Kim, 2014). El 60 a 80% de los pacientes con Alzheimer tienen el polimorfismo apoE4. En relación con ello, se ha observado que los adultos con apoE4 tienen mayores concentraciones de β -amiloide en el cerebro lo que sugiere que la ApoE juega un papel en la eliminación del péptido β -amiloide (Hanson et al., 2013; Kim et al., 2014). Cabe destacar que la predisposición genética no conduce necesariamente al desarrollo de la demencia, ya que tal y como se ha mencionado anteriormente, también están involucrados otros factores modificables entre los que se encuentran la alimentación, el sedentarismo y otros factores relacionados con el estilo de vida.

Por otra parte, el cerebro se caracteriza por tener una actividad metabólica sumamente alta y por tanto, altamente vulnerable al daño oxidativo (Engelhart et al., 2002). A este respecto, se han observado niveles elevados de forma significativa de ácidos nucleicos, proteínas y lípidos oxidados en el cerebro de sujetos con EA y con deterioro cognitivo leve (Nunomura, 2013). De tal forma que se cree que el estrés oxidativo y el daño celular consecuente ocurre en etapas tempranas en la cascada patológica de la EA. Por lo anterior, el riesgo de la EA pudiera reducirse con el seguimiento de una dieta rica en antioxidantes que ayude a contrarrestar los efectos perjudiciales del estrés oxidativo (Engelhart et al., 2002).

Factores dietéticos

El seguimiento de una dieta equilibrada es un elemento esencial del estilo de vida y constituye un factor protector de muchas de las enfermedades crónico-degenerativas que aquejan actualmente a la población, como por ejemplo, las enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, algunos tipos de cáncer asociados con la alimentación y nutrición, obesidad y demencias. En relación con lo anterior, cada vez hay un mayor número de evidencia científica que indica que la inclusión de ciertos alimentos en la dieta puede ejercer un efecto protector en relación con el desarrollo de la EA (Roberts et al., 2012).

Se ha constatado, por ejemplo, que el seguimiento de la dieta mediterránea que está caracterizada por la abundancia en el consumo de alimentos de origen vegetal, tales como cereales, legumbres, frutas, verduras, frutos secos y aceite de oliva como la principal fuente de grasa, y un consumo moderado de pescados, aves, lácteos, huevos, café y vino, se ha asociado con una disminución del deterioro de la función cognitiva, reducción de la progresión del deterioro cognitivo leve y EA, reducción del riesgo de EA y disminución de la mortalidad por todas las causas en pacientes con EA (Feart, Samieri, Alles, & Barberger-Gateau, 2013; González-Rodríguez, Perea-Sánchez, & Ortega-Anta, 2015; Rigacci, 2015; Solfrizzi et al., 2011). Esto debido a que este tipo de patrón de alimentación contiene una gran cantidad de nutrientes (vitaminas del grupo B, antioxidantes, ácidos grasos poliinsaturados) que probablemente juegan un papel destacable en la prevención de la enfermedad (Wyka, 2012).

Diversos estudios sugieren que la EA está asociada con el seguimiento de la dieta occidental la cual se caracteriza por una ingesta excesiva de azúcar, alimentos con alto índice glicémico, el consumo en exceso de productos de origen animal (con alto contenido en grasas saturadas) y un consumo bajo de cereales de grano completo, legumbres, oleaginosas, semillas y otros vegetales (con alto contenido en fibra, vitaminas, polifenoles y otros compuestos bioactivos) (Kanoski & Davidson, 2011).

La EA podría teóricamente ser prevenida o al menos retrasar su aparición y progreso a través de ciertos componentes de la dieta. A continuación se presentan

algunos de los alimentos que han sido descritos en la literatura científica como alimentos que pueden desempeñar un papel esencial en el desarrollo de la EA.

Frutas y verduras

Algunos estudios han constatado que las personas de edad avanzada con una dieta rica en frutas y verduras tienen concentraciones sanguíneas de sustancias antioxidantes más elevadas e inferiores de marcadores de estrés oxidativo, así como mejores puntuaciones en las evaluaciones neuropsicológicas (Lara et al., 2015; Solfrizzi et al., 2011). Esto es posible que sea debido a que las frutas y verduras contienen una gran diversidad de nutrientes y compuestos bioactivos con función antioxidante (Lara et al., 2015). En general las personas que consumen una mayor cantidad de frutas y verduras de forma regular presentan un menor riesgo de desarrollar EA (Lara et al., 2015; Wyka, 2012). Por ejemplo, en el estudio prospectivo de salud de las enfermeras [Nurses' Health Study] se apreció que las mujeres que consumían una mayor cantidad de verduras crucíferas y de hoja verde experimentaron un deterioro funcional más lento a lo largo del estudio en comparación con aquellas mujeres que consumían una cantidad menor (Kang, Ascherio, & Grodstein, 2005).

Pescados

El consumo frecuente de pescado puede tener un efecto favorable en la función cognitiva, así como también puede ayudar a disminuir el riesgo de desarrollar demencia, principalmente se ha observado este efecto beneficioso en aquellos individuos sin el polimorfismo ApoE4 (M. C. Morris, Evans, Tangney, Bienias, & Wilson, 2005; Pallauf, Giller, Huebbe, & Rimbach, 2013). Esto es posible que sea debido principalmente a su alto contenido en ácidos grasos omega 3, particularmente ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA) (Fotuhi, Mohassel, & Yaffe, 2009; Solfrizzi et al., 2011).

Lácteos y derivados

En relación con el consumo de lácteos y derivados, se observa que un bajo consumo se asocia con una peor función cognitiva y con un incremento en el riesgo de demencia vascular (Solfrizzi et al., 2011). En relación con lo anterior, un estudio prospectivo de 17 años de seguimiento llevado a cabo en ancianos

sin demencia, concluyó que el riesgo de desarrollar demencia y EA fue menor en las personas de los cuartiles superiores de consumo de lácteos en comparación con los participantes del primer cuartil (Ozawa et al., 2014). Asimismo, un estudio reciente llevado a cabo utilizando un modelo murino con la enfermedad de Alzheimer, constató que la ingesta de productos lácteos fermentados con el *Penicillium candidum* tenía un efecto preventivo sobre la enfermedad mediante la reducción de la acumulación del péptido β -amiloide y de la inflamación del hipocampo (Ano et al., 2015). La función antiinflamatoria ha sido atribuida a la presencia de la oleamida, un compuesto activo que es sintetizado en lácteos fermentados con el *p. candidum* como el queso camembert (Ano et al., 2015). Sin embargo, el consumo de lácteos enteros puede estar asociados con el deterioro cognitivo en la vejez (Solfrizzi et al., 2011). Por ello, es necesario realizar un mayor número de estudios en relación a este elemento de la dieta que permitan establecer recomendaciones dietéticas orientadas a la prevención de la EA.

Frutos secos

La evidencia en relación con el consumo de frutos secos y las enfermedades del sistema nervioso es más bien escasa. Algunos estudios sugieren que las nueces pueden ejercer un efecto protector frente al deterioro cognitivo leve y la EA (Barbour, Howe, Buckley, Bryan, & Coates, 2014; Grosso & Estruch, 2016). Esto posiblemente sea debido a que se ha observado que los frutos secos ayudan a reducir la presión arterial, a mejorar el metabolismo de la glucosa y la función vasodilatadora endotelial y a reducir la inflamación (Barbour et al., 2014). Lo que a su vez está relacionado con su contenido en fibra, vitaminas con función antioxidante, magnesio y ácidos grasos insaturados (Bullo, Juanola-Falgarona, Hernandez-Alonso, & Salas-Salvado, 2015).

Vino tinto

El consumo leve a moderado de bebidas alcohólicas (especialmente de vino tinto) ha sido vinculado con una disminución del riesgo de desarrollar demencia y EA (Solfrizzi et al., 2011). Mientras que en relación con el desarrollo de demencia vascular, deterioro cognitivo y estados predemenciales el efecto protector parece ser mucho más débil (Brust, 2010; Solfrizzi et al., 2011). Por el contrario el exceso de la ingesta de alcohol está asociado con un aumento del riesgo de presentar deterioro de la función cognitiva

(Brust, 2010). Los beneficios asociados al consumo de vino tinto están relacionados con su contenido en resveratrol, un polifenol presente en las uvas, que tiene la capacidad de hacer frente a la neurotoxicidad producida por la acumulación del péptido β -amiloide (Savaskan et al., 2003). Además también se ha observado que aquellas personas que beben cantidades moderadas de bebidas alcohólicas suelen tener un estilo de vida más saludable en términos de actividad física y alimentación (Weyerer et al., 2011).

Aceite de oliva

La evidencia procedente de estudios in vivo y in vitro señala el gran potencial de los componentes fenólicos presentes en el aceite de oliva extra virgen (AOEV), en concreto de la oleuropeína-aglicona y el oleocantal. A este respecto, se ha observado que dichos compuestos son capaces de contrarrestar la agregación amiloide y la neurotoxicidad producida por éste, por lo que el consumo de aceite de oliva pudiera ser de utilidad en la prevención de la enfermedad (Rigacci, 2015). Asimismo, un estudio murino, observó que tras suministrar una dieta enriquecida en AOEV por seis meses, los niveles de β -amiloide disminuyeron, sin embargo, no se observaron modificaciones en los niveles de la proteína tau, ni en la función cognitiva (Qosa et al., 2015).

Té verde

El principal constituyente del té verde con relevancia clínica es el epigallocatequina-3-galato (EGCG) (Afzal, Safer, & Menon, 2015). Se ha observado que este polifenol tiene actividad antitumoral y antienvjecimiento, además modula el estrés oxidativo, posiblemente previniendo el daño estructural y confiriendo cierta protección contra la EA (Afzal et al., 2015; Lara et al., 2015). Un estudio murino constató que el EGCG reduce la generación del péptido β -amiloide y las isoformas de la proteína tau (Rezai-Zadeh et al., 2008).

Factores nutricionales

A continuación se presentan algunos de los factores nutricionales que están involucrados con la EA.

Ingesta de energía y macronutrientes

La ingesta de energía en exceso se ha asociado con el aumento del riesgo de desarrollar alteraciones de la función cognitiva y EA (Luchsinger, Tang, Shea, &

Mayeux, 2002; Roberts et al., 2012). Mientras que la restricción de energía se ha relacionado con la reducción del depósito del péptido β -amiloide (Roberts et al., 2012). A este respecto, un estudio longitudinal realizado en 980 personas libres de EA al inicio del estudio, constató que aquellas personas que estaban en el quintil superior de ingesta energética tuvieron mayor riesgo de desarrollar EA en comparación con aquellos que estaban en el quintil más bajo de ingesta. Además, únicamente se vio dicho efecto de forma significativa en aquellos sujetos que tuvieron el polimorfismo ApoE4 (Luchsinger et al., 2002).

La ingesta de energía está determinada por la ingesta procedente de los macronutrientes. Parece lógico pensar que su distribución respecto a la energía total pudiera estar relacionado con el desarrollo de la EA, en relación con ello, un estudio prospectivo realizado en 937 adultos mayores con una función cognitiva normal al inicio del estudio y después de un seguimiento de 3.7 años, observó que el riesgo de desarrollar alteraciones en la función cognitiva fue mayor entre aquellos sujetos que tuvieron una ingesta de energía procedente de los hidratos de carbono elevada, mientras que el riesgo fue menor en aquellos que tuvieron un porcentaje de energía procedente de las grasas y proteínas elevado (Roberts et al., 2012). Lo que en el estudio pudo haber sido debido a que los adultos mayores que tenían una ingesta de energía procedente de los hidratos de carbono superior también eran los que tenían un consumo mayor de azúcares y frutas, no obstante el consumo de verduras era bajo. Situación que puede alterar el metabolismo de la glucosa y la insulina en las personas mayores y generar resistencia a la insulina lo que a su vez está relacionado con el deterioro de la función cognitiva (Meneilly & Tessier, 2016; Stolk et al., 1997). La hiperglicemia y la diabetes pueden contribuir a incrementar la formación de productos finales de glicación avanzada (PGA) y generar estrés oxidativo y por consecuencia, el incremento de la formación de PGA. Los PGA y el estrés oxidativo han sido asociados con un mayor deterioro de la función cognitiva y EA a través de efectos en el metabolismo del β -amiloide y proteína Tau (Roberts et al., 2012). En general el equilibrio en la energía procedente de los hidratos de carbono, grasas y proteínas pudieran ayudar a mantener la integridad neuronal y la óptima función cognitiva en la etapa de la vejez (Roberts et al., 2012). Sin embargo, se requieren más estudios

para esclarecer los mecanismos que explican dicha asociación, así como para poder establecer unas recomendaciones con fines preventivos.

Grasas saturadas y trans

En relación con las grasas, se ha observado que la ingesta en exceso de grasas totales está asociado con un mayor riesgo de desarrollar EA en individuos con ApoE4 (Luchsinger et al., 2002). Sin embargo, parece ser que esto no depende únicamente de la cantidad, sino también del tipo de grasas que se ingieren. Respecto a esto, una revisión sistemática de estudios prospectivos ha constatado una asociación positiva entre la ingesta de grasas saturadas y trans y la incidencia de EA (Barnard et al., 2014; M. C. Morris et al., 2003). Asimismo, los resultados de un ensayo clínico aleatorizado realizado en 47 adultos mayores mostraron que los individuos que siguieron una dieta rica en grasas saturadas y con un alto índice glucémico tenían un mayor nivel de péptido β -amiloide en el líquido cefalorraquídeo en comparación con aquellas que tenían una dieta más saludable en donde se observó una disminución de estas fracciones (Hanson et al., 2013). Al mismo tiempo otro estudio observó que los individuos en el quintil más alto de ingesta de grasas saturadas tuvieron el doble de riesgo de desarrollar la EA durante un periodo de seguimiento de cuatro años, comparado con aquellos participantes que se encontraban en el quintil más bajo (M. C. Morris et al., 2003). Uno de los mecanismos por el cual parece explicarse la relación entre la ingesta de grasas saturadas y trans con la demencia, es por el hecho de que el alelo ApoE4, que está fuertemente vinculado con la EA, produce una proteína que juega un papel clave en el transporte del colesterol y ya que los alimentos con alto contenido de grasas saturadas y trans elevan el colesterol sérico, pueden contribuir a la producción y acumulación del péptido β -amiloide (Barnard et al., 2014).

Ácidos grasos omega-3

Las grasas insaturadas pueden tener un papel protector contra la enfermedad (M. C. Morris et al., 2003). En concreto, algunos estudios epidemiológicos han observado que la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 tiene un papel protector en el mantenimiento de la función cognitiva (Chew et al., 2015). Particularmente, se ha observado que el ácido docosahexaenoico (DHA) que es un componente estructural esencial de las neuronas, es

esencial para el mantenimiento del sistema nervioso, específicamente para el aprendizaje y la memoria. Además, se ha mostrado que el tener concentraciones bajas de este tipo de ácidos grasos a nivel cerebral se asocia con el envejecimiento (Chew et al., 2015). A este respecto se ha visto que personas con EA presentan concentraciones bajas de este ácido graso (Chew et al., 2015). Sin embargo, la ingesta óptima de estos ácidos grasos para prevenir la EA aún es aún controversial (Zhang et al., 2015).

Folato, vitamina B₆ y vitamina B₁₂

El folato, vitamina B₆ y B₁₂ son vitaminas esenciales para el funcionamiento del sistema nervioso (Mitchell, Conus, & Kaput, 2014). El déficit de estas vitaminas está relacionado directamente con una peor función cognitiva y demencia en ancianos (de Jager, 2014; Mitchell et al., 2014; Ramos et al., 2005). Dichas vitaminas participan en la metilación de la homocisteína, por lo que la deficiencia de las mismas produce hiperhomocisteinemia, situación que está asociada con el deterioro cognitivo mediante neurotoxicidad, lo que se asocia con un mayor riesgo de presentar EA (M. S. Morris, 2012). También se ha observado que los pacientes con EA suelen tener mayores concentraciones séricas de homocisteína que aquellos pacientes que no presentan la enfermedad por lo que sería importante vigilar la ingesta dietética de estas vitaminas.

Vitamina E

La vitamina E es un potente antioxidante y además contribuye al adecuado mantenimiento de la función inmune y cognitiva (Shinohara & Yamada, 2015). A este respecto, se ha constatado que una ingesta elevada de alimentos con un alto contenido de vitamina E se ha asociado con una modesta reducción del riesgo de desarrollar la EA a largo plazo en personas sin el polimorfismo de la ApoE4 (Devore et al., 2010; Engelhart et al., 2002; Shinohara & Yamada, 2015). También se ha constatado que la vitamina disminuye el daño oxidativo neuronal lo que ayuda a atenuar la progresión del daño en la función cognitiva. No todas las formas de vitamina E parecen tener los mismos efectos neuroprotectores. Por una parte, de entre los diferentes componentes de la vitamina E (tocoferoles y tocotrienoles), solo el α -tocoferol es captado de forma activa por el cerebro y está directamente involucrado en la protección de la membrana neuronal (Bourre, 2006). Por otra parte,

se ha observado que el γ -tocoferol y los tocotrienoles y en concreto el α -tocoferol tienen propiedades antioxidantes y antiinflamatorias superiores a las del α -tocoferol (Peh, Tan, Liao, & Wong, 2015; Usoro & Mousa, 2010). La evidencia científica en relación al punto anterior es escasa por lo que es necesario realizar más investigación en relación con la vitamina E y la EA considerando las diferentes formas de la vitamina.

Vitamina C

Las terminaciones nerviosas del cerebro contienen las mayores concentraciones de vitamina C en el cuerpo humano (después de las glándulas suprarrenales) (Bourre, 2006). Se han observado resultados dispares en función del tiempo de exposición. El estudio Rotterdam que es un estudio longitudinal que tiene como finalidad investigar determinantes relacionadas con la aparición de enfermedades en ancianos, encontró que la ingesta elevada de vitamina C estaba relacionada con un menor riesgo de demencia y EA tras un seguimiento de 6 años (Engelhart et al., 2002). Sin embargo, cuando el periodo de seguimiento se extendió a 10 años, la ingesta de la vitamina no se asoció con un menor riesgo de EA (Devore et al., 2010). Pese a sus diferencias, parece que la vitamina C puede conferir cierta protección frente a la EA a corto plazo.

Vitamina A

La vitamina A se ha considerado tradicionalmente un compuesto antioxidante, además juega un papel importante en el mantenimiento de la función del sistema nervioso central. Se ha demostrado in vitro que la vitamina A (retinol, ácido retinoico y de la retina) y el β -caroteno inhiben la formación, la extensión y los efectos desestabilizadores de las fibrillas β -amiloide. Por lo tanto, es posible que la vitamina A y β -caroteno sean nutrientes claves para la prevención y control de la EA (Ono & Yamada, 2012).

Vitamina D

Los últimos hallazgos científicos sugieren que la vitamina D puede tener un efecto beneficioso en la fisiología del cerebro, por ejemplo, en la promoción de la neurotransmisión, neurogénesis y sinaptogénesis, así como también puede ayudar a evitar la acumulación del péptido β -amiloide y a prevenir la apoptosis celular (Brouwer-Brolsma & de Groot, 2015). Además también se ha observado que

los individuos que tienen mayores concentraciones séricas de vitamina D tienen una mejor función cognitiva que los que presentan deficiencia de la vitamina (Hanyu, 2015).

Colina

La colina es precursor del neurotransmisor acetilcolina. La pérdida de las neuronas colinérgicas se asocia con el deterioro de la función cognitiva, en particular con la pérdida de memoria y la EA (Poly et al., 2011). Por otra parte, la evidencia acerca de los cambios sobre la epigenética producidos por los nutrientes de la dieta cada vez cobra mayor interés en relación con la prevención de enfermedades neurodegenerativas (Sezgin & Dincer, 2014). En este sentido, se ha observado que la colina al igual que otros nutrientes como el folato, vitamina B₁₂, zinc, selenio y algunos polifenoles son capaces de interactuar con algunos mecanismos epigenéticos y modular la expresión de los genes (Sezgin & Dincer, 2014). En general, se ha observado que las personas que tienen una ingesta elevada de colina tienen una mejor función cognitiva en comparación con aquellos que tienen una ingesta baja (Poly et al., 2011).

Magnesio

La deficiencia de este mineral ha sido vinculada con el desarrollo de la EA lo que podría estar relacionado con las múltiples funciones que ejerce dicho nutriente en el control de la densidad y plasticidad sináptica, presión arterial y en el metabolismo de la glucosa e insulina (Li et al., 2014; Volpe, 2013). Respecto a esto, se ha observado que las personas con un deterioro cognitivo leve o moderado presentan unas concentraciones de magnesio inferiores a las observadas en pacientes sin deterioro cognitivo (Barbagallo, Belvedere, Di Bella, & Dominguez, 2011).

Zinc

El cerebro tiene el mayor contenido de zinc y es esencial para su normal funcionamiento (Hancock, Finkelstein, & Adlard, 2014; Loef, von Stillfried, & Walach, 2012). Este mineral ha sido señalado muchas veces como uno de los nutrientes implicados en el deterioro de la función cognitiva y en la patogénesis de la EA cuando sus niveles están deficientes (Hancock et al., 2014; Loef et al., 2012). De forma contraria, el exceso de zinc ha sido implicado en los procesos que producen daño celular

debido al estrés oxidativo (D. R. Morris & Levenson, 2012). Se necesitan más estudios para entender las cantidades óptimas que no representen un riesgo para desarrollar la EA.

Selenio

Las alteraciones en el sistema de defensa antioxidante endógeno del organismo están asociadas con el deterioro de la función cognitiva. En concreto, la enzima glutatión-peroxidasa que es una enzima selenio dependiente tiene como función principal proteger a las células del daño oxidativo producido por los radicales libres generados durante el metabolismo (Santos, Gois, Mendonca, & Freire, 2014). Un estudio realizado en ancianos utilizando como indicador del status nutricional de selenio a largo plazo las concentraciones eritrocitarias constató que la deficiencia de selenio contribuye al deterioro de la función cognitiva (Rita Cardoso, Silva Bandeira, Jacob-Filho, & Franciscato Cozzolino, 2014).

Conclusión

Actualmente no existen tratamientos disponibles para curar la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, es evidente que la alimentación y el estado nutricional de un individuo pueden ejercer un papel esencial en la modulación de la aparición de enfermedad de Alzheimer. Parece ser que el exceso de la ingesta energética, grasas saturadas y trans está relacionado con el aumento del riesgo del desarrollo de la enfermedad, mientras que el consumo de frutas, verduras, pescados, lácteos y derivados, frutos secos, vino tinto, aceite de oliva y té verde en cantidades adecuadas y la ingesta de ácidos grasos omega 3, folatos, vitamina A, E, C, D, B₆ y B₁₂, colina, magnesio y selenio pudieran ayudar a frenar el deterioro cognitivo y disminuir el riesgo de desarrollar la enfermedad. Sin embargo, se requiere un mayor número de estudios que establezcan y describan los mecanismos por los cuales los elementos de la dieta están involucrados en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer y sobretodo que permitan establecer las cantidades óptimas de ingesta con fines preventivos.

Referencias

- Afzal, M., Safer, A. M., & Menon, M. (2015). Green tea polyphenols and their potential role in health and disease. *Inflammopharmacology*, 23(4), 151-161. doi:10.1007/s10787-015-0236-1 [doi]
- Amemori, T., Jendelova, P., Ruzicka, J., Urdzikova, L. M., & Sykova, E. (2015). Alzheimer's disease: Mechanism and approach to cell therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(11), 26417-26451. doi:10.3390/ijms161125961 [doi]
- Ano, Y., Ozawa, M., Kutsukake, T., Sugiyama, S., Uchida, K., Yoshida, A., & Nakayama, H. (2015). Preventive effects of a fermented dairy product against Alzheimer's disease and identification of a novel oleamide with enhanced microglial phagocytosis and anti-inflammatory activity. *PLoS One*, 10(3), e0118512. doi:10.1371/journal.pone.0118512 [doi]
- Barbagallo, M., Belvedere, M., Di Bella, G., & Dominguez, L. J. (2011). Altered ionized magnesium levels in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Magnesium Research: Official Organ of the International Society for the Development of Research on Magnesium*, 24(3), S115-21. doi:10.1684/mrh.2011.0287 [doi]
- Barbour, J. A., Howe, P. R., Buckley, J. D., Bryan, J., & Coates, A. M. (2014). Nut consumption for vascular health and cognitive function. *Nutrition Research Reviews*, 27(1), 131-158. doi:10.1017/S0954422414000079 [doi]
- Barnard, N. D., Bush, A. I., Ceccarelli, A., Cooper, J., de Jager, C. A., Erickson, K. I., . . . Squitti, R. (2014). Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 35 Suppl 2, S74-8. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.033 [doi]
- Berrino, F. (2002). Western diet and Alzheimer's disease. [La dieta occidentale e la demenza di Alzheimer] *Epidemiologia E Prevenzione*, 26(3), 107-115.
- Bourre, J. M. (2006). Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: Update on dietary requirements for brain. part 1: Micronutrients. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 10(5), 377-385.
- Brouwer-Brolsma, E. M., & de Groot, L. C. (2015). Vitamin D and cognition in older adults: An update of recent findings. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 18(1), 11-16. doi:10.1097/MCO.000000000000114 [doi]
- Brust, J. C. (2010). Ethanol and cognition: Indirect effects, neurotoxicity and neuroprotection: A review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 7(4), 1540-1557. doi:10.3390/ijerph7041540 [doi]
- Bullo, M., Juanola-Falgarona, M., Hernandez-Alonso, P., & Salas-Salvado, J. (2015). Nutrition attributes and health effects of pistachio nuts. *The British Journal of Nutrition*, 113 Suppl 2, S79-93. doi:10.1017/S0007114514003250 [doi]
- Chew, E. Y., Clemons, T. E., Agron, E., Launer, L. J., Grodstein, F., Bernstein, P. S., & Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group. (2015). Effect of omega-3 fatty acids, lutein/zeaxanthin, or other nutrient supplementation on cognitive function: The AREDS2 randomized clinical trial. *Jama*, 314(8), 791-801. doi:10.1001/jama.2015.9677 [doi]
- de Jager, C. A. (2014). Critical levels of brain atrophy associated with homocysteine and cognitive decline. *Neurobiology of Aging*, 35 Suppl 2, S35-9. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.040 [doi]
- Devore, E. E., Grodstein, F., van Rooij, F. J., Hofman, A., Stampfer, M. J., Witteman, J. C., & Breteler, M. M. (2010). Dietary antioxidants and long-term risk of dementia. *Archives of Neurology*, 67(7), 819-825. doi:10.1001/archneuro.2010.144 [doi]
- Engelhart, M. J., Geerlings, M. I., Ruitenberg, A., van Swieten, J. C., Hofman, A., Witteman, J. C., & Breteler, M. M. (2002). Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *Jama*, 287(24), 3223-3229. doi:joc12012 [pii]
- Feart, C., Samieri, C., Alles, B., & Barberger-Gateau, P. (2013). Potential benefits of adherence to the mediterranean diet on cognitive health. *The*

- Proceedings of the Nutrition Society, 72(1), 140-152. doi:10.1017/S0029665112002959 [doi]
- Fotuhi, M., Mohassel, P., & Yaffe, K. (2009). Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: A complex association. *Nature Clinical Practice Neurology*, 5(3), 140-152. doi:10.1038/ncpneuro1044 [doi]
- González-Rodríguez, L. G., Perea-Sánchez, J. M., & Ortega-Anta, R. M. (2015). Los alimentos funcionales en el contexto de la dieta mediterránea. In CAJAMAR CAJA RURAL (Ed.), *Mediterráneo económico* 27 (pp. 139-160)
- Grosso, G., & Estruch, R. (2016). Nut consumption and age-related disease. *Maturitas*, 84, 11-16. doi:10.1016/j.maturitas.2015.10.014 [doi]
- Hancock, S. M., Finkelstein, D. I., & Adlard, P. A. (2014). Glia and zinc in ageing and Alzheimer's disease: A mechanism for cognitive decline? *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 137. doi:10.3389/fnagi.2014.00137 [doi]
- Hanson, A. J., Bayer-Carter, J. L., Green, P. S., Montine, T. J., Wilkinson, C. W., Baker, L. D., ... Craft, S. (2013). Effect of apolipoprotein E genotype and diet on apolipoprotein E lipidation and amyloid peptides: Randomized clinical trial. *JAMA Neurology*, 70(8), 972-980. doi:10.1001/jamaneurol.2013.396 [doi]
- Hanyu, H. (2015). Cognitive function and calcium, vitamin D and calcium for the prevention of falls and fractures in patients with dementia. *Clinical Calcium*, 25(2), 275-282. doi:10.1007/s12275282 [doi]
- Imtiaz, B., Tolppanen, A. M., Kivipelto, M., & Soininen, H. (2014). Future directions in Alzheimer's disease from risk factors to prevention. *Biochemical Pharmacology*, 88(4), 661-670. doi:10.1016/j.bcp.2014.01.003 [doi]
- Kang, J. H., Ascherio, A., & Grodstein, F. (2005). Fruit and vegetable consumption and cognitive decline in aging women. *Annals of Neurology*, 57(5), 713-720. doi:10.1002/ana.20476 [doi]
- Kanoski, S. E., & Davidson, T. L. (2011). Western diet consumption and cognitive impairment: Links to hippocampal dysfunction and obesity. *Physiology & Behavior*, 103(1), 59-68. doi:10.1016/j.physbeh.2010.12.003 [doi]
- Kim, J., Yoon, H., Basak, J., & Kim, J. (2014). Apolipoprotein E in synaptic plasticity and Alzheimer's disease: Potential cellular and molecular mechanisms. *Molecules and Cells*, 37(11), 767-776. doi:10.14348/molcells.2014.0248 [doi]
- Lara, H. H., Alanis-Garza, E. J., Estrada Puente, M. F., Mureyko, L. L., Alarcon Torres, D. A., & Ixtapan Turrent, L. (2015). Nutritional approaches to modulate oxidative stress that induce Alzheimer's disease. Nutritional approaches to prevent Alzheimer's disease. [Nutrición que previene el estrés oxidativo causante del Alzheimer]. *Gaceta Médica De México*, 151(2), 245-251.
- Li, W., Yu, J., Liu, Y., Huang, X., Abumaria, N., Zhu, Y., ... Liu, G. (2014). Elevation of brain magnesium prevents synaptic loss and reverses cognitive deficits in Alzheimer's disease mouse model. *Molecular Brain*, 7, 65-014-0065-y. doi:10.1186/s13041-014-0065-y [doi]
- Loef, M., von Stillfried, N., & Walach, H. (2012). Zinc diet and Alzheimer's disease: A systematic review. *Nutritional Neuroscience*, 15(5), 2-12. doi:10.1179/1476830512Y.0000000010 [doi]
- Luchsinger, J. A., Tang, M. X., Shea, S., & Mayeux, R. (2002). Caloric intake and the risk of Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 59(8), 1258-1263. doi:10.1001/archneur.59.8.1258 [pii]
- Meneilly, G. S., & Tessier, D. M. (2016). Diabetes, dementia and hypoglycemia. *Canadian Journal of Diabetes*, doi:10.1007/s12275282 [doi]
- Mitchell, E. S., Conus, N., & Kaput, J. (2014). B vitamin polymorphisms and behavior: Evidence of associations with neurodevelopment, depression, schizophrenia, bipolar disorder and cognitive decline. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 47, 307-320. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.08.006 [doi]
- Morris, D. R., & Levenson, C. W. (2012). Ion channels and zinc: Mechanisms of neurotoxicity and

- neurodegeneration. *Journal of Toxicology*, 2012, 785647. doi:10.1155/2012/785647 [doi]
- Morris, M. C., Evans, D. A., Bienias, J. L., Tangney, C. C., Bennett, D. A., Aggarwal, N., . . . Wilson, R. S. (2003). Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 60(2), 194-200. doi:noc20214 [pii]
- Morris, M. C., Evans, D. A., Tangney, C. C., Bienias, J. L., & Wilson, R. S. (2005). Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. *Archives of Neurology*, 62(12), 1849-1853. doi:62.12.noc50161 [pii]
- Morris, M. S. (2012). The role of B vitamins in preventing and treating cognitive impairment and decline. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 3(6), 801-812. doi:10.3945/an.112.002535 [doi]
- Nunomura, A. (2013). Oxidative stress hypothesis for Alzheimer's disease and its potential therapeutic implications. *Rinsho Shinkeigaku = Clinical Neurology*, 53(11), 1043-1045. doi:DN/JST.JSTAGE/clinicalneuro/53.1043 [pii]
- Ono, K., & Yamada, M. (2012). Vitamin A and Alzheimer's disease. *Geriatrics & Gerontology International*, 12(2), 180-188. doi:10.1111/j.1447-0594.2011.00786.x [doi]
- Ozawa, M., Ohara, T., Ninomiya, T., Hata, J., Yoshida, D., Mukai, N., ... Kiyohara, Y. (2014). Milk and dairy consumption and risk of dementia in an elderly Japanese population: The hisayama study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(7), 1224-1230. doi:10.1111/jgs.12887 [doi]
- Pallauf, K., Giller, K., Huebbe, P., & Rimbach, G. (2013). Nutrition and healthy ageing: Calorie restriction or polyphenol-rich "Mediterranean" diet? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, 707421. doi:10.1155/2013/707421 [doi]
- Peh, H. Y., Tan, W. S., Liao, W., & Wong, W. S. (2015). Vitamin E therapy beyond cancer: Tocopherol versus tocotrienol. *Pharmacology & Therapeutics*, doi:S0163-7258(15)00229-6 [pii]
- Poly, C., Massaro, J. M., Seshadri, S., Wolf, P. A., Cho, E., Krall, E., . . . Au, R. (2011). The relation of dietary choline to cognitive performance and white-matter hyperintensity in the framingham offspring cohort. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 94(6), 1584-1591. doi:10.3945/ajcn.110.008938 [doi]
- Prince, M., & Jackson, J. (2009). Alzheimer's disease international world Alzheimer report 2009.
- Qosa, H., Mohamed, L. A., Batarseh, Y. S., Alqahtani, S., Ibrahim, B., LeVine, H., 3rd, . . . Kaddoumi, A. (2015). Extra-virgin olive oil attenuates amyloid-beta and tau pathologies in the brains of TgSwDI mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 26(12), 1479-1490. doi:10.1016/j.jnutbio.2015.07.022 [doi]
- Ramos, M. I., Allen, L. H., Mungas, D. M., Jagust, W. J., Haan, M. N., Green, R., & Miller, J. W. (2005). Low folate status is associated with impaired cognitive function and dementia in the sacramento area latino study on aging. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 82(6), 1346-1352. doi:82/6/1346 [pii]
- Rezai-Zadeh, K., Arendash, G. W., Hou, H., Fernandez, F., Jensen, M., Runfeldt, M. . . . Tan, J. (2008). Green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG) reduces beta-amyloid mediated cognitive impairment and modulates tau pathology in Alzheimer transgenic mice. *Brain Research*, 1214, 177-187. doi:10.1016/j.brainres.2008.02.107 [doi]
- Rigacci, S. (2015). Olive oil phenols as promising multi-targeting agents against Alzheimer's disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 863, 1-20. doi:10.1007/978-3-319-18365-7_1 [doi]
- Rita Cardoso, B., Silva Bandeira, V., Jacob-Filho, W., & Franciscato Cozzolino, S. M. (2014). Selenium status in elderly: Relation to cognitive decline. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology: Organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 28(4), 422-426. doi:10.1016/j.jtemb.2014.08.009 [doi]
- Roberts, R. O., Roberts, L. A., Geda, Y. E., Cha, R. H., Pankratz, V. S., O'Connor, H. M., . . . Petersen, R. C. (2012). Relative intake of macronutrients impacts risk of mild cognitive impairment or dementia.

- Journal of Alzheimer's Disease: JAD, 32(2), 329-339. doi:10.3233/JAD-2012-120862 [doi]
- Santos, J. R., Gois, A. M., Mendonca, D. M., & Freire, M. A. (2014). Nutritional status, oxidative stress and dementia: The role of selenium in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 206. doi:10.3389/fnagi.2014.00206 [doi]
- Savaskan, E., Olivieri, G., Meier, F., Seifritz, E., Wirz-Justice, A., & Muller-Spahn, F. (2003). Red wine ingredient resveratrol protects from beta-amyloid neurotoxicity. *Gerontology*, 49(6), 380-383. doi:73766 [doi]
- Sezgin, Z., & Dincer, Y. (2014). Alzheimer's disease and epigenetic diet. *Neurochemistry International*, 78, 105-116. doi:10.1016/j.neuint.2014.09.012 [doi]
- Shinohara, M., & Yamada, M. (2015). Vitamin E and Alzheimer's disease. *Brain and Nerve = Shinkei Kenkyu no Shinpo*, 67(12), 1509-1513. doi:10.11477/mf.1416200330 [doi]
- Solfrizzi, V., Panza, F., Frisardi, V., Seripa, D., Logroscino, G., Imbimbo, B. P., & Pilotto, A. (2011). Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: The current evidence. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 11(5), 677-708. doi:10.1586/ern.11.56 [doi]
- Stolk, R. P., Breteler, M. M., Ott, A., Pols, H. A., Lamberts, S. W., Grobbee, D. E., & Hofman, A. (1997). Insulin and cognitive function in an elderly population. the rotterdam study. *Diabetes Care*, 20(5), 792-795.
- Usoro, O. B., & Mousa, S. A. (2010). Vitamin E forms in Alzheimer's disease: A review of controversial and clinical experiences. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 50(5), 414-419. doi:10.1080/10408390802304222 [doi]
- Volpe, S. L. (2013). Magnesium in disease prevention and overall health. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 4(3), 378S-83S. doi:10.3945/an.112.003483 [doi]
- Weyerer, S., Schaufele, M., Wiese, B., Maier, W., Tebarth, F., van den Bussche, H., . . . German AgeCoDe Study group (German Study on Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients). (2011). Current alcohol consumption and its relationship to incident dementia: Results from a 3-year follow-up study among primary care attenders aged 75 years and older. *Age and Ageing*, 40(4), 456-463. doi:10.1093/ageing/afr007 [doi]
- World Health Organization. (2012). Dementia: A public health priority World Health Organization.
- Wyka, J. (2012). Nutritional factors in prevention of Alzheimer's disease. [Czynniki żywieniowe w zapobieganiu chorobie alzheimera] *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, 63(2), 135-140.
- Zhang, Y., Chen, J., Qiu, J., Li, Y., Wang, J., & Jiao, J. (2015). Intakes of fish and PUFAs and mild-to-severe cognitive impairment risks: A dose-response meta-analysis of 21 cohort studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, doi:ajcn124081 [pii]