
Nutrició i malalties neurodegeneratives

PID_00269488

Marta Portero Tresserra
Sònia Pineda Hernández

Temps mínim de dedicació recomanat: 3 hores



Marta Portero Tresserra

Sònia Pineda Hernández

L'encàrrec i la creació d'aquest recurs d'aprenentatge UOC han estat coordinats per la professora: Laura Esquiús de la Zarza (2020)

Primera edició: febrer 2020
© Marta Portero Tresserra, Sònia Pineda Hernández
Tots els drets reservats
© d'aquesta edició, FUOC, 2020
Av. Tibidabo, 39-43, 08035 Barcelona
Realització editorial: FUOC

Cap part d'aquesta publicació, incloent-hi el disseny general i la coberta, no pot ser copiada, reproduïda, emmagatzemada o transmesa de cap manera ni per cap mitjà, tant si és elèctric com químic, mecànic, òptic, de gravació, de fotocòpia o per altres mètodes, sense l'autorització prèvia per escrit dels titulars dels drets.

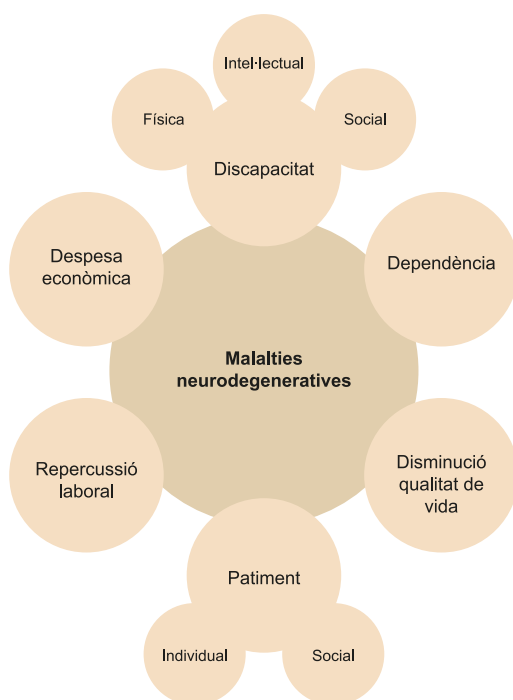
Índex

Introducció.....	5
1. Malalties neurodegeneratives: epidemiologia i etiologia.....	7
1.1. Demència	7
1.2. Alzheimer	8
1.3. Esclerosi	10
1.4. Parkinson	11
2. Factors de risc de les malalties neurodegeneratives.....	14
2.1. Nutrició	14
2.2. Estil de vida	16
3. Nutrigenòmica i salut cerebral.....	18
4. Prevenció: alimentació neuroprotectora.....	19
4.1. Dieta	19
4.2. Polifenols	20
4.3. Antioxidants: flavonoides, carotenoides, vitamina E i C	22
4.4. Altres nutrients	23
5. Prevenció: estil de vida.....	26
6. Recomanacions nutricionals per al tractament i millora de les malalties neurodegeneratives.....	29
Bibliografia.....	33

Introducció

Les **malalties neurodegeneratives són malalties cròniques que tendeixen a generar una gran discapacitat física, intel·lectual social i, per tant, dependència i disminució de la qualitat de vida**, el que comporta un important **patiment individual i social** per part de la persona afectada i de les seves famílies. Així mateix, produeixen una **significativa repercussió laboral i una alta despesa econòmica** a causa de l'atenció social i sanitària que necessiten (figura 1).

Figura 1. Factors associats a les malalties neurodegeneratives



Font: elaboració pròpia.

Definim com malalties neurodegeneratives aquelles **patologies, hereditàries o adquirides**, en què es produeix una **disfunció progressiva del sistema nerviós central (SNC)**. La majoria d'aquestes malalties es caracteritzen per un **mecanisme patogènic comú** consistent en **agregació i acumulació de proteïnes mal plegades** que es dipositen en forma d'agregats intracel·lulars o extracel·lulars i produeixen la mort cel·lular. **Cada malaltia es caracteritza per presentar una vulnerabilitat selectiva neuronal a nivell del SNC**, el que condiciona la degeneració d'àrees concretes, produint els símptomes corresponents a la seva pèrdua de funció.

Hi ha una **estreta relació entre les malalties neurològiques i la nutrició**. D'una banda, hi ha factors relacionats amb **la situació nutricional i amb la dieta** que poden afavorir el desenvolupament de malalties neurològiques. De l'altra, els pacients amb malalties neurològiques, agudes o cròniques, presen-

ten un **elevat risc nutricional** com a conseqüència de diversos factors. Així doncs, les malalties neurodegeneratives produeixen **alteracions en el nivell de consciència o en els mecanismes de deglució** que sovint fan **necessari un suport nutricional especialitzat**, tant en l'àmbit hospitalari com domiciliari . Les dades sobre nutrició enteral domiciliària (NED) recollides pel grup de treball NADYA mostren que **més del 40% dels pacients que van rebre aquest suport nutricional a Espanya** en l'any 2010 patien una malaltia neurològica.

Els **síntomes** que acompanyen moltes malalties neurològiques **poden contribuir al desenvolupament de malnutrició**. El **descens de la ingesta**, l'**aparició de símptomes digestius**, els **canvis en la despesa energètica** i l'**efecte de certs fàrmacs són elements que contribueixen a la presència de desnutrició**. Aquesta circumstància empitjora el pronòstic vital, augmenta el risc de complicacions i disminueix les possibilitats de rehabilitació del pacient.

Atès que el **major factor de risc de les malalties neurodegeneratives és l'edat**, s'espera que el nombre de casos augmenti amb els anys. Les teràpies farmacològiques estan encara poc desenvolupades, per això és important **reduir el risc de patir malalties neurodegeneratives utilitzant estratègies efectives basades en la nutrició i l'estil de vida**.

1. Malalties neurodegeneratives: epidemiologia i etiologia

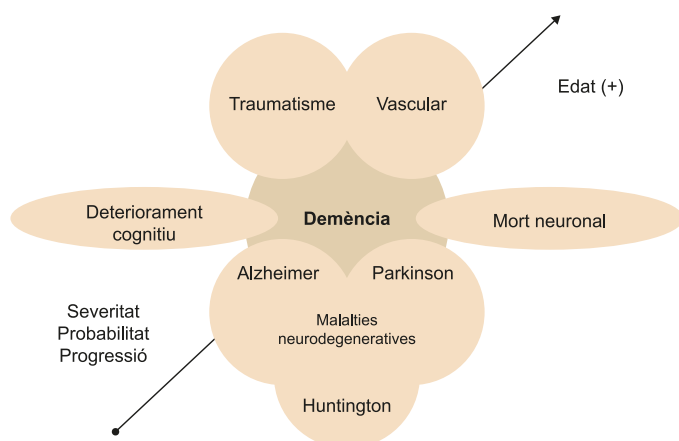
Les malalties neurodegeneratives (MND) inclouen nombrosos processos que estan adquirint un **gran protagonisme a causa de l'envelliment de la població**, donada la seva alta prevalença i cost social.

Tot i que els estudis epidemiològics de què disposem donen resultats dispars, **la població afectada per aquestes malalties podria arribar al milió de persones**. Si tenim en compte, a més, que la població espanyola està envellint i que aquest és un dels factors lligats a gran part d'aquestes malalties, **podem preveure que aquesta quantitat d'afectats arribaria, en algunes d'aquestes patologies, a quadruplicar-se en els pròxims 50 anys**.

1.1. Demència

La demència és el **síntoma comú de diverses malalties que afecten el sistema nerviós** i és el terme utilitzat per descriure el **deteriorament cognitiu**. En general, la causa principal s'associa a la **mort de cèl·lules cerebrals** i es classifica segons la malaltia en què aparegui, com l'ocorreguda en les **malalties neurodegeneratives**. La principal malaltia neurodegenerativa amb simptomatologia associada a la demència és la malaltia d'Alzheimer, que és la que posseeix la major prevalença i es caracteritza per acumulacions proteiques en el teixit cerebral (plaques de A β i cabdells de Tau) i la progressiva disminució de cèl·lules nervioses, de sinapsis i de la mida total del cervell, tal com s'estudiarà en l'apartat següent. Aquests canvis fisiològics també s'observen en la malaltia de Parkinson, la demència frontotemporal (FTD) i la malaltia de Huntington, que també impliquen demència durant el seu desenvolupament. La segona causa més freqüent de **demència** és la **vascular (VaD)**, causada per patologies cerebrovasculars, en què ocorren infarts que alteren el flux sanguini normal en el teixit cerebral i el priven d'oxigen. Així mateix, pot ocórrer demència posterior a una **lesió traumàtica** i tant la probabilitat de desenvolupar demència com la severitat dels seus símptomes una vegada diagnosticada s'incrementen amb l'edat, encara que no és una cosa freqüent durant l'envelliment (figura 2).

Figura 2. Representació esquemàtica de la demència: Síntoma comú de diverses patologies neuronals caracteritzat pel deteriorament cognitiu i mort neuronal, augmentant-ne la probabilitat, severitat i progressió amb l'edat



Font: elaboració pròpia.

En un estudi realitzat pel grup de Jesús de Pedro Cuesta de CIBERNED sobre les demències més freqüents a Espanya i el grau d'afectació en la població, s'ha conclòs que la prevalença de la demència en centre i nord-est d'Espanya és major en dones i augmenta amb l'edat. A més, la demència més freqüent és l'associada a l'Alzheimer, així a Espanya **hi ha al voltant de 600 000 persones que pateixen de demència** i prop de 400 000 amb malaltia d'Alzheimer. De les 12 232 persones entrevistades, es van detectar 1 194 casos de demència (707 de la malaltia d'Alzheimer i 238 amb demència vascular). Els resultats van mostrar una alta variació de la prevalença, sent fins a quatre vegades més gran entre el grup de major edat i augmentant en les dones sobretot en algunes regions. Pel que fa a la resta del món, s'estima que hi ha 47,5 milions de pacients amb demència i es diagnostica un nou cas cada 4 segons.

1.2. Alzheimer

La malaltia d'Alzheimer (MA) representa **la forma més freqüent de demència** en el nostre entorn. Des d'un punt de vista quantitatiu, s'estima que **el 5-7% de la població major de 65 anys pateix aquesta malaltia**; les xifres arriben a assolir el 30-35% quan parlem de grup etari **superior a 85 anys**. Al nostre país les xifres varien entre 600 000 i 700 000 afectats. Tot i que la MA passa en totes les poblacions racials i ètniques, segueix sense resoldre's si la incidència i la prevalença difereixen significativament entre els grups. **Les taxes difereixen segons el gènere**, ja que les dones presenten una taxa més alta que els homes. A més, s'espera que aquests valors segueixin creixent a mesura que augmenta el nombre de població de la tercera edat.

Nota

En la demència és clau la pèrdua de memòria com a símptoma del deteriorament cognitiu, però això no la converteix en una malaltia per si mateixa.

Contingut complementari

Si vols saber més detalls sobre aquest estudi segueix el següent enllaç: <https://www.ciberned.es/noticias/blog/418-prevalencia-de-la-demencia-en-espana.html>

La MA ha de ser entesa en el moment actual com una malaltia neurodegenerativa **d'etiologia desconeguda** però amb un major coneixement dels fets fisiopatològics que esdevenen en el cervell d'aquests pacients. **L'edat és potser el factor de risc més fort de tots**, amb una prevalença que augmenta ràpidament entre els 65 i els 85 anys. Després dels 85 anys, fins al 35% de les persones tindran MA. Tot i que la MA es va descriure per primera vegada el 1907, no va ser fins a la dècada de 1950 que es va fer algun suggeriment d'influència genètica i es va reiterar a principis de la dècada de 1980. Des de llavors, nombrosos estudis han demostrat que la MA és altament heretable (~ 80%), però també és genèticament complexa. Els bessons monozigòtics són més freqüentment concordants per a la MA que els bessons dizigòtics i els antecedents familiars de demència segueixen sent el factor de risc més important en la MA, elevant el risc fins a 5 vegades.

La **pèrdua significativa de pes** és un fenomen apreciable en l'ancià amb demència. Les seves xifres percentuals o absolutes varien i poden anar des dels 300 g/any fins al 5-10% del pes en sis mesos. Hi ha diversos fenòmens i situacions (figura 3) que poden explicar, al menys en part, aquesta pèrdua de pes:

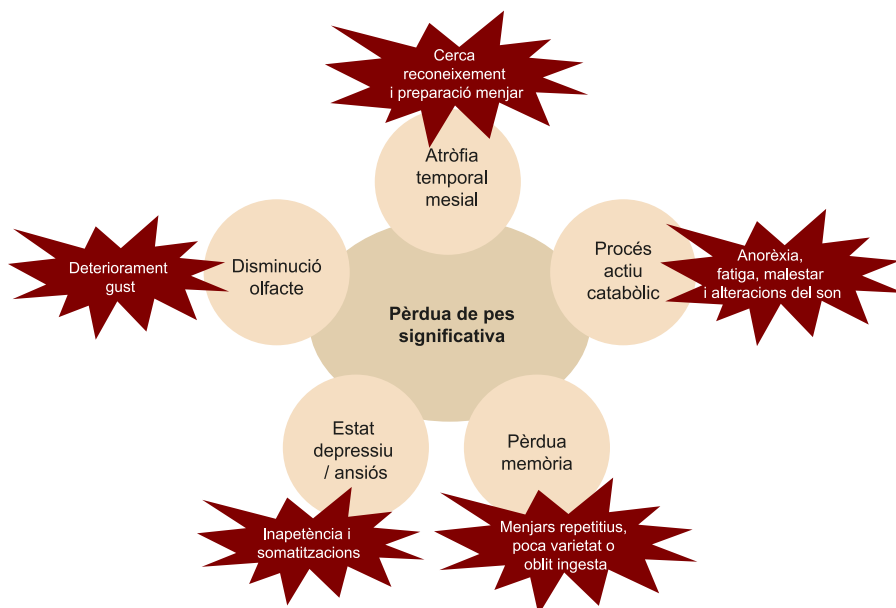
- **L'atròfia de la regió temporal mesial** incideix directament en la **recerca, el reconeixement i la preparació del menjar**, així com en les **motivacions** per a aquestes conductes. L'atròfia en aquesta regió cortical es correlaciona directament amb la disminució en l'IMC. És possible que altres estructures neocorticals com l'escorça cingulada anterior també participin en aquest procés.
- **L'existència d'un procés actiu de caràcter catabòlic.** L'increment de substàncies proinflamatòries tipus citoquines pot originar alteracions conductuals com anorèxia, fatiga, malestar i alteracions de la son. També trastorns fisiològics com augment de temperatura i despesa energètica, resposta hormonal estressant del cortisol, pèrdua muscular i degradació proteica, hiperinsulinèmia, augment de resposta hepàtica, menor buidatge gàstric i del trànsit intestinal, entre d'altres.
- La **pèrdua de memòria** d'aquests pacients fa que caiguin en la monotonia al cuinar **menjars repetitius i poc variats** o que simplement **s'oblidin de menjar**. El trastorn apràxic pot portar al malalt a una desorganització del procés de menjar. No farà servir correctament els coberts o pot mantenir els aliments molt temps en la boca sense arribar a mastegar-los.
- **L'estat depressiu o les crisis d'ansietat** provoquen **inapetència** i fins i tot **somatitzacions** de tipus digestiu, podent arribar a la negació total davant de qualsevol tipus d'ingesta. En els estats d'inquietud psicomotriu els pacients es distreuen amb facilitat a l'hora de dinar i poden rebutjar el menjar.
- La **disminució de la percepció sensorial d'olors i, en conseqüència, el deteriorament del gust.** La pèrdua de papil·les gustatives i de la salivació

Nota

Les troballes que constitueixen la base per al diagnòstic són la presència de plaques neurítics constituïdes pel dipòsit de proteïna β -amiloide i l'existència de cabdells neurofibril·lars formats per dipòsits de proteïna tau hiperfosforilada. Sobre aquestes troballes es produeix una pèrdua de sinapsis i, finalment, mort neuronal.

propicia sequedat a la boca que fomenta infeccions gingivals i una notòria pèrdua en la capacitat de discriminar sabors.

Figura 3. Representació esquemàtica dels factors i situacions parcialment explicatius de la pèrdua de pes a la MA



Font: elaboració pròpia.

1.3. Esclerosi

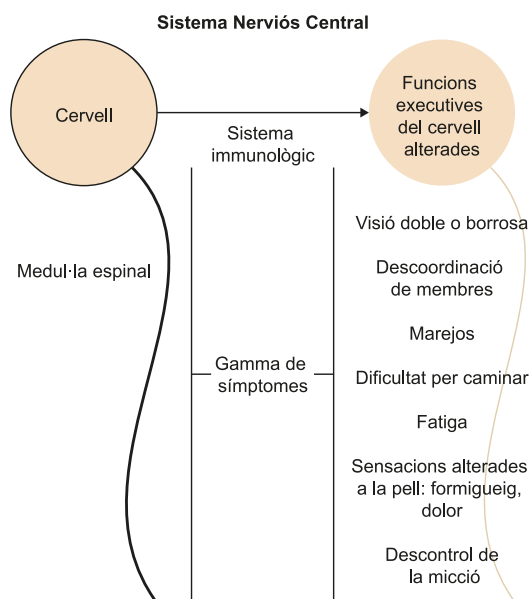
L'**esclerosi múltiple (EM)** és una malaltia que afecta el **sistema nerviós central**, és a dir, el **cervell i la medul·la espinal** i que consegüentment causa una àmplia gamma de potencials símptomes o problemes que poden provocar discapacitat. La causa de l'EM, com a **malaltia autoimmunitària**, rau en la resposta del sistema immunitari (per la combinació de factors genètics i ambientals presents en algunes persones) **d'atacar la mielina**, beina que recobreix les fibres nervioses, ocasionant **problemes de comunicació entre el cervell i la resta de el cos** (figura 4).

Figura 4. Representació esquemàtica de l'esclerosi múltiple, patologia del sistema nerviós central (cervell i medul·la espinal) causada per una reacció autoimmunitària que «desmielinitza» les

Nota

En l'EM són clau els símptomes relacionats amb alteracions en el funcionament del sistema nerviós central, com ara: visió borrosa o doble, moviment descontrolat de braços i/o cames, desequilibri, descoordinació i marejos que comporten dificultats per caminar, sensació alterada (dolor o formigueig en diferents parts del cos), fatiga, rigidesa muscular i espasmes, funcions executives del cervell alterades (pensament abstracte, aprenentatge, planificació) i de control de la bufeta (micció alterada).

neurones, produint dèficits a la seva comunicació i consegüentment la gamma de símptomes que la caracteritzen



Font: elaboració pròpia.

Depenent del tipus d'EM que es tingui, els símptomes poden aparèixer en fases o empitjorar i progressar constantment amb el temps. En la forma remitent o recurrent (EMRR), que és el tipus més freqüent i que afecta el 80% de les persones amb esclerosi múltiple, hi ha una fase inicial asimptomàtica fins i tot durant diversos anys, però es produeixen lesions inflamatòries en el sistema nerviós central, hi ha brots imprevisibles que duren dies o setmanes i després remeten i desapareixen. En l'EM de tipus secundària progressiva (EMSP) el grau de discapacitat empitjora entre brots i entre un 30-50% dels pacients de EMRR desenvoluparan EMSP, caracteritzada per la progressió contínua amb o sense recidives ocasionals, remissions poc importants i fases d'estabilitat. Finalment, l'EM primària progressiva (EMPP) és menys freqüent i només afecta el 10% del total de pacients amb EM. Es caracteritza per l'absència de brots definits, però hi ha un començament lent i un empitjorament constant dels símptomes sense un període intermedi de remissió, sense episodis tipus recidiva, ni períodes de remissió, només fases d'estabilitat ocasionals i millores passatgeres poc importants. A Espanya 47 000 persones tenen EM, 600 000 a Europa i 2 500 000 a la resta de món, sent el 70% dones i s'estima que entre 4 i 8 de cada 100 000 persones desenvoluparan a malaltia.

Contingut complementari

Si voleu saber més detalls sobre aquest estudi seguïu aquest enllaç: <https://www.esclerosismultiple.com/>

1.4. Parkinson

La malaltia de Parkinson (MP) és un **procés neurodegeneratiu d'etiologia no clarament filiada**, però previsiblement **multifactorial**, que resulta de la **disminució dels nivells de dopamina en els ganglis basals cerebrals**. Les lesions anatomopatològiques consisteixen en degeneració del sistema nigroestriat i presència de cossos de Lewy en el citoplasma de les neurones que sobreviuen.

En els últims anys, l'interès de la comunitat científica en la MP ha crescut substancialment, desfermat pel descobriment de diverses mutacions monogèniques causals. No obstant això, aquestes mutacions probablement només expliquin una petita part de totes les MP i al voltant del 90% dels casos són aparentment esporàdics. Tot i les idees derivades de la investigació genètica, els mecanismes patològics exactes subjacents a la pèrdua selectiva de cèl·lules dopaminèrgiques en la MP encara no es comprenen. El pensament actual és que **la disfunció mitocondrial, l'estrès oxidatiu i el mal maneig de proteïnes tenen un paper central en la patogènesi de la MP 1, i que en la MP esporàdica aquests processos venen induïts per factors no genètics, probablement en interacció amb gens de susceptibilitat.**

S'estima una incidència de **20 casos per cada 100 000 habitants/any**, amb un pic de màxima incidència entre els **60-70 anys**.

Aquesta malaltia en l'actualitat seria catalogada com a crònica, irreversible i progressiva.

La MP presenta una àmplia i variada gamma de símptomes com:

- Síntomes fonamentals: acinèsia, bradicinèsia, tremolor, rigidesa, trastorns posturals.
- Trastorns de la son.
- Trastorns psiquiàtrics i conductuals: depressió, psicosi, deteriorament cognitiu.
- Síntomes disautonòmics: restrenyiment, disfàgia, seborrea, incontinència.
- Altres símptomes: anòsmia, hipoòsmia, disàrtria, disfonia.

Les alteracions motores, psíquiques i disautonòmiques que observem en els pacients amb MP poden conduir a una **disminució de la ingesta per la pèrdua d'habilitat per menjar i disminució de la gana**. A més, s'associen, amb una significativa freqüència, a un important nombre de **manifestacions digestives: salivació anormal, disfàgia, nàusees, restrenyiment i disfunció a la defecació** (figura 5).

Figura 5. Possibles conseqüències de les alteracions motores, psíquiques i disautònòmiques de la MP



Font: elaboració pròpia.

2. Factors de risc de les malalties neurodegeneratives

2.1. Nutrició

Des de fa milers d'anys se sap que l'estil de vida té un efecte més que rellevant tant en el funcionament del cos com en el de la ment. Així, cal tenir en compte que s'estableix una relació interdependent entre els processos fisiològics que es donen en les diferents parts del cos i el funcionament fisiològic del nostre cervell i, per tant, amb els processos cognitius. A l'antiga Grècia els savis ja postulaven els avantatges de tenir cura de la dieta i durant la Roma imperial ja es descrivien cites universalment conegudes com «mens sana in corpore sano». En els últims anys, un major nombre d'estudis científics comproven la importància de la relació interconnectada, interdependent i bidireccional que existeix entre el nostre organisme i els processos cognitius i emocionals. Així, coincidint amb creences mil·lenàries, la cura que tinguem del nostre cos repercutirà de manera directa sobre el funcionament homeostàtic del nostre cervell, sobre la seva estructura física i, per tant, en l'eficiència i el desenvolupament de les funcions cognitives.

D'altra banda, la manca de medicació farmacològica eficaç en el cas de les malalties neurodegeneratives ha incentivat l'estudi dels estils de vida i les conductes relacionades amb la salut com a factors de risc i de protecció. Concretament, s'ha investigat com la dieta i un estil de vida sa milloren o redueixen l'impacte de l'envelliment en el sistema nerviós i ajuden a preservar les estructures cerebrals relacionades amb els processos cognitius.

En aquest sentit, s'han investigat diferents nutrients i tipus d'alimentació que poden tenir efectes beneficiosos en la prevenció de la fisiopatologia de les malalties neurodegeneratives. Per exemple, s'ha suggerit que la restricció calòrica (RC), en el context de consum adequat de nutrients, podria tenir beneficis sobre la salut i l'esperança de vida incloent la preservació de la funció cognitiva. Investigacions sobre el tema, suggereixen que la **restricció calòrica** (reducció en el consum de calories de la dieta) posseeix l'efecte de **disminuir la probabilitat de desenvolupar malalties neurodegeneratives** freqüentment associades a l'envelliment, com l'Alzheimer, el Parkinson i el Huntington. Durant l'envelliment ocorren canvis en l'expressió de gens en les cèl·lules cerebrals que codifiquen proteïnes involucrades en les respostes immunes innates, l'estrès oxidatiu i el metabolisme energètic. No obstant això, **la restricció calòrica suprimeix l'expressió d'aquests gens** i promou l'expressió de gens que indueixen la **supervivència neuronal, la plasticitat, factors tròfics i fins i tot la neurogènesi** en models animals, retardant l'envelliment cerebral en

l'àmbit molecular, el que podria ser la base de l'efecte **neuroprotector** de la restricció calòrica en la preservació de la funció cerebral en **malalties neurodegeneratives** (figura 3).

Un reconegut **nutrient essencial** per al desenvolupament i funcionament normal de **sistema nerviós central**, clau per evitar el desenvolupament de malalties **neurodegeneratives** com l'Alzheimer i el Parkinson, és l'**àcid fòlic** (conegut també com vitamina B9). Es troba en la nostra dieta en els **vegetals verds, les fruites cítriques, els fruits secs, el fetge i els grans sencers**. En el nostre organisme, una sèrie de reaccions bioquímiques requereixen grups metil i el subministrament dietètic normal d'aquests grups d'un àtom de carboni són insuficients per satisfer la nostra demanda, que és suplerta per l'àcid fòlic obtingut a través de la dieta. És per això que molts aliments processats són suplementats amb aquest nutrient per evitar l'efecte perjudicial que té la seva deficiència sobre el desenvolupament i l'activitat del sistema nerviós (figura 6).

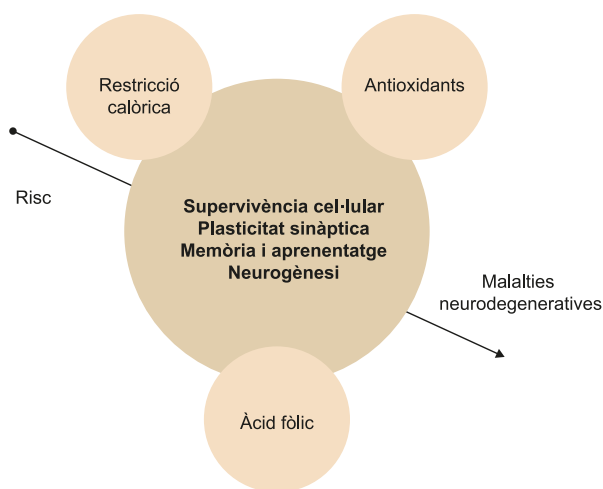
Hi ha una varietat de **productes naturals** i sintètics que posseeixen activitat **antioxidant**, amb reconeguts **efectes beneficiosos en trastorns mentals relacionats amb l'edat**. Entre aquests productes s'inclou les **vitamines E i C**, que seran discutides en detall posteriorment, el **coenzim Q10**, l'**àcid lipoic**, la **creatina** i l'extracte de ginkgo biloba. El **coenzim Q10**, la **ubiquinona**, s'associa amb els complexos enzimàtics mitocondrials, sent un component de la cadena transportadora d'electrons, per la seva capacitat d'oxidar-se/reduir-se, transportant un electró en el procés, de manera que és un antioxidant **biosintetitzat endògenament** com el colesterol, amb el qual comparteix una ruta biosintètica. D'altra banda, l'**àcid lipoic** és un compost endogen de les cèl·lules animals que funciona com a **coenzim de complexos enzimàtics importants en el metabolisme energètic**, ja que és capaç d'oxidar-se/reduir-se, transportant un electró en el procés a l'igual que l'Q10. L'àcid lipoic té **accions citoprotectors i antioxidants**, i és present en gairebé tots els aliments, amb major quantitat en els **espinacs, el bròquil, l'extracte de llevat i les vísceres com el ronyó i el fetge**.

En el cas de la **creatina**, a l'augmentar els nivells de fosfocreatina en les cèl·lules cerebrals, millora la seva producció d'energia, de manera que es **reduïx la producció de radicals lliures** en el metabolisme aeròbic, la qual cosa es creu que fonamenta el seu **efecte neuroprotector**. Finalment, dades de què es disposen suggereixen que el **ginkgo biloba** (antioxidant natural) té **efectes beneficiosos en el sistema nerviós**, encara que, a causa de l'existència d'estudis contradictoris, seran necessaris altres estudis abans que pugui ser recomanat com a prevenció primària de trastorns neurodegeneratius.

En resum, a través de l'evidència mostrada en els estudis relacionats amb l'efecte dels **antioxidants** com a reductors de les conseqüències de les malalties mentals en les funcions cerebrals, es suggereix que l'**estrès oxidatiu es troba possiblement implicat com a factor en la patogènesi de la deterioració cognitiva i la demència observada en les patologies neurodegenerati-**

ves. Així, múltiples línies d'evidència indiquen que l'estrès oxidatiu no només participa fortament en una etapa primerenca de la malaltia d'Alzheimer abans de la citopatologia, sinó que també juga un paper important en la inducció i activació de múltiples vies de senyalització cel·lular que contribueixen a la formació de lesions de substàncies tòxiques i després promouen el desenvolupament de la malaltia. Per tant, **els antioxidants exògens (com vitamina E i C, carotenoides, flavonoides) disminueixen el dany mediat per radicals lliures** causat per reaccions tòxiques en cadena en les cèl·lules neuronals i redueixen la toxicitat del beta-amiloide en estudis *in vitro* de cervells de pacients amb malaltia d'Alzheimer (figura 6).

Figura 6. Model dels mecanismes mitjançant els quals maneres d'alimentar-com la restricció calòrica, el consum d'antioxidants i l'àcid fòlic disminueixen el risc de patir malalties neurodegeneratives, ja que les neurones responen activant l'expressió de gens que codifiquen proteïnes, promouen la supervivència neuronal i la plasticitat (neurogènesi, creixement de neurites i plasticitat sinàptica)



Font: elaboració pròpia.

2.2. Estil de vida

L'activitat física i el sedentarisme són importants per als processos cognitius i estan relacionats amb la salut física i cognitiva. **Les persones amb deteriorament cognitiu lleu i greu són menys actives i més sedentàries.** La conducta sedentària és aquella conducta que inclou activitats com estar assegut, veure la televisió, jeure...

L'impacte del sedentarisme ha estat menys estudiat que els efectes de l'activitat física.

El sedentarisme, així com una baixa activitat física, han estat associats a una funció cognitiva pobre i a un increment del risc de deteriorament cognitiu. També ha estat relacionat amb nombroses malalties cròniques, com la diabetis mellitus tipus 2 i les malalties cardiovasculars. Aquestes malalties cròniques estan associades a l'increment de la deterioració cognitiva i la demència, per tant, **el sedentarisme és un factor de risc per a la salut cognitiva.**

Els patrons d'activitat física i sedentarisme empitjoren des de la infància fins a l'edat adulta i després s'estabilitzen de l'edat adulta mitjana en endavant. Per tant, és plausible que els adults grans amb fins i tot deteriorament cognitiu lleu siguin menys actius i més sedentaris durant tota la seva vida adulta i que aquest comportament tingui un continu en l'edat adulta tardana.

També és plausible que hi hagi una associació recíproca, de manera que la conversió a MCI influeixi en l'activitat física i el sedentarisme. En particular, aquest efecte podria ocórrer a través de la **disminució de la funció executiva**. Breument, la funció executiva és un terme ampli utilitzat per definir la planificació i la resolució de problemes i se sap que disminueix significativament amb l'edat. S'ha demostrat que la pèrdua de la capacitat de la funció executiva té un impacte negatiu en la independència i la funcionalitat dels adults grans. L'evidència creixent també suggereix que l'activitat física i el sedentarisme tenen una relació bidireccional amb la funció executiva, de manera que els canvis en la funció executiva poden predir canvis en els nivells d'activitat, i viceversa. Per tant, els adults grans que viuen amb aquest tipus de malalties poden tenir dificultats per prendre decisions sobre participar en l'activitat física i el sedentarisme, a causa de la deterioració de les capacitats de la funció executiva.

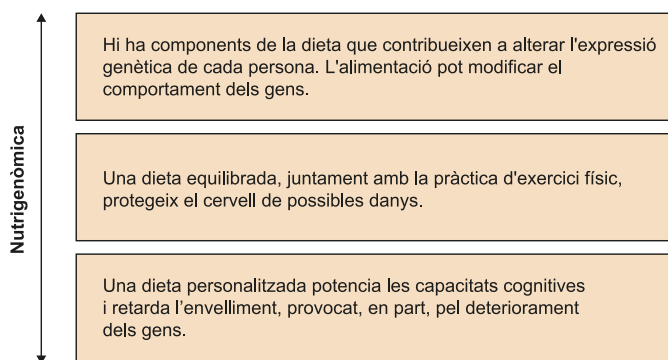
Així mateix, **l'estrès és un factor en el desenvolupament de moltes afeccions cròniques, inclosa la MA**, i els nivells de glucocorticoides sovint es correlacionen amb dèficits cognitius i patologia. **La relació entre l'estrès i el sistema immunitari** pot tenir un paper important per explicar el vincle entre l'estrès i la MA. Si l'estrès contribueix a la patologia de MA o és el seu resultat no està del tot clar; però, és possible que la patologia de MA i l'estrès actuïn en un cicle de retroalimentació positiva, tots dos exacerbant-se recíprocament. El benestar psicològic és important per a un envelliment saludable. S'ha associat un mal benestar psicològic, mesurat pel vigor i l'activitat autoinformats, amb una major patologia de MA en subjectes amb deteriorament cognitiu lleu, en comparació amb els controls, mesurats amb imatges PET. S'han donat resultats similars en estudis associats a un sentit de propòsit en la vida, en els quals l'anàlisi *post mortem* de 246 adults majors va revelar que els nivells més alts de propòsit van reduir la patologia i cognició de MA.

3. Nutrigenòmica i salut cerebral

La nutrigenòmica o nutrigenètica és la unió de dues disciplines el coneixement de les quals és essencial per a la salut humana: la genètica i la nutrició. Encara que cadascuna d'elles ha tingut gran èxit en la resolució de problemes molt específics, a l'hora d'abordar malalties complexes i comunes que afecten la societat industrialitzada es necessiten l'una a l'altra, ja que la genètica interacciona amb el medi ambient (per exemple, la dieta) per definir la predisposició individual a patir aquestes malalties, però també per la seva prevenció i teràpia i per millorar les capacitats cerebrals. Per tant, la utilitat de la nutrigenòmica és conèixer les bases moleculars del nostre risc individual de malaltia, entendre com els components dels aliments actuen sobre el nostre metabolisme i, finalment, fer una prevenció i teràpia individual d'acord amb els gens.

La nutrigenòmica es basa en tres idees fonamentals exposades a la figura 7:

Figura 7. Idees fonamentals de la nutrigenòmica



Font: elaboració pròpia.

4. Prevenció: alimentació neuroprotectora

4.1. Dieta

Entre les estratègies que es poden aplicar per disminuir la probabilitat de patir malalties neurodegeneratives està l'alimentació **neuroprotectora** (*revisar el concepte al final d'aquesta secció*), que representa un recurs valuós en la **prevenció més que en la intervenció** d'algunes malalties de el sistema nerviós central, en **associació amb un estil de vida saludable** que inclou hàbits alimentaris correctes i activitat física moderada. Com a teràpia complementària i alternativa, la **medicina a base de plantes o fitoteràpia** es refereix a l'ús mèdic dels òrgans de les plantes (**fulles, tiges, arrels, flors, fruits i llavors**) per les seves propietats curatives. En general, els productes a base de plantes contenen mescleres complexes de components actius (fitoquímics), inclosos fenilpropànoïds, isoprenoides i alcaloides, i sovint és difícil determinar quin component de les plantes té activitat biològica (figura 8).

En el context de la **prevenció neuroprotectora de l'alimentació**, l'anomenada teràpia nutricional és un sistema de millora dels símptomes de les malalties neurodegeneratives amb la utilització d'aliments funcionals, ja que se sap que una **dieta equilibrada proporciona una font d'energia i nutrients que beneficien la salut**, com el que s'observa al consumir begudes vegetals, riques en nombrosos productes químics bioactius. Consumits com a part d'una dieta normal, els aliments vegetals no només són una font de nutrients i energia, sinó que també poden proporcionar **beneficis per a la salut** més enllà de les funcions nutricionals bàsiques, en virtut de les seves teràpies dietètiques basades en els esmentats fitoquímics.

Un tipus d'alimentació a què se li han associat **propietats neuroprotectores** és la **dieta mediterrània**, que aglutina els hàbits alimentaris comuns entre les poblacions que voregen la mar Mediterrània, caracteritzats per la **ingesta alta de fruites, verdures, greixos monoinsaturats, peix, grans sencers, llegums i nous, i un consum baix de carn vermella, làctics i alcohol**.

Així, l'adherència a aquesta **dieta** pot ajudar a disminuir el risc de patir la malaltia de **Parkinson**. En aquest sentit, els polifenols vegetals poden activar **vies moleculars similars a les dietes de restricció calòrica**, el que ajuda a explicar les propietats neuroprotectores de la dieta d'estil mediterrani (figura 8).

Per a tenir en compte...

Revisant la literatura que associa l'adherència a la dieta d'estil mediterrani amb marcadors de malalties neurodegeneratives, es desprèn d'estudis epidemiològics que hi ha un efecte neuroprotector que promou la salut del cervell disminuint-ne el deteriorament cognitiu.

En resum, és abundant l'evidència de trastorns cognitius i la seva alta incidència en la nostra societat moderna, però hi ha una escassetat de literatura sobre certs trastorns neurodegeneratius menys comuns i sobre els marcadors biològics de la neurodegeneració.

Tal com s'ha esmentat, actualment no es disposa de teràpies curatives per al tractament de certes malalties neurodegeneratives, de manera que els esforços d'investigació s'han dirigit cap a la identificació d'objectius per a la prevenció. La **modificació de l'estil de vida i els comportaments saludables**, com una dieta equilibrada, són objectius de salut pública particularment eficaços en la prevenció de **certes malalties**. Atesa l'associació existent entre la salut cardiovascular i cerebral, els investigadors sostenen que els patrons dietètics cardioprotectors ben establerts, com la **dieta d'estil mediterrani**, podrien ser-ho també per a les malalties neurodegeneratives. L'evidència científica suggereix que compostos específics poden actuar com «**imitadors de restricció calòrica**», activant vies similars a les dietes de restricció calòrica. Tot i que s'han estudiat diversos compostos, els polifenols vegetals trobats en l'oli d'oliva extra verge i el vi negre han resultat de particular interès (figura 8).

4.2. Polifenols

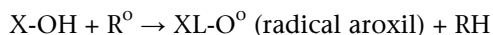
Els compostos polifenòlics són ubics en les plantes, i milers de polifenols estan continguts en la **dieta humana, principalment en fruites, verdures, grans, llavors, nous, oli d'oliva i begudes, inclosos el vi i el te**. La ingesta diària de polifenols en la dieta s'estima aproximadament entre 0,15 i 1 g al dia. D'entre ells, els flavonoides representen el grup més abundant en la nostra dieta, que consisteix principalment en **flavanols, flavonols i flavones (per exemple, luteolina i antocianines)**. La diversitat estructural dels flavonoides es basa en un anell de pirà flanquejat per dos o més anells de fenil i que varia en el grau d'insaturació i el patró d'hidroxilació i polimerització. Un segon grup important que es consumeix en la dieta són els fenilpropanoids. **També cal esmentar, per la seva presència en vi i oli d'oliva, el resveratrol i el tirosol, respectivament** (figura 8).

Els estudis epidemiològics, nutricionals i cel·lulars donen suport a la hipòtesi que la **ingesta dietètica de polifenols** en extractes i begudes pot ser beneficiosa en l'envelliment normal del cervell i en la prevenció de malalties **neurodegeneratives**. L'epidemiologia indica que un **consum moderat de vi negre**, una beguda que conté gran quantitat de diversos polifenols, **redueix la incidència** d'alguns trastorns neurològics relacionats amb l'edat, incloent-hi la malaltia d'**Alzheimer** i la **demència**. De la mateixa manera, un estudi va associar un menor risc de desenvolupar la malaltia de **Parkinson amb el consum d'una cullerada diària d'oli d'oliva**. Amb l'objectiu de **reduir la incidència** de la malaltia d'**Alzheimer**, també s'ha fomentat l'eficàcia terapèutica que té l'administració oral de l'extracte vegetal de **ginkgo biloba**, per la seva riquesa en **flavonoides i terpenoides** (figura 8).

Nota

La neuroprotecció es refereix a les estratègies i mecanismes endògens i exògens (relatius) capaços de defensar el sistema nerviós central contra les lesions neuronals degudes a trastorns aguts (per exemple, vessament cerebral o trauma) o crònics (per exemple, malaltia d'Alzheimer i malaltia de Parkinson) que causen mort neuronal i / o neurodegeneració.

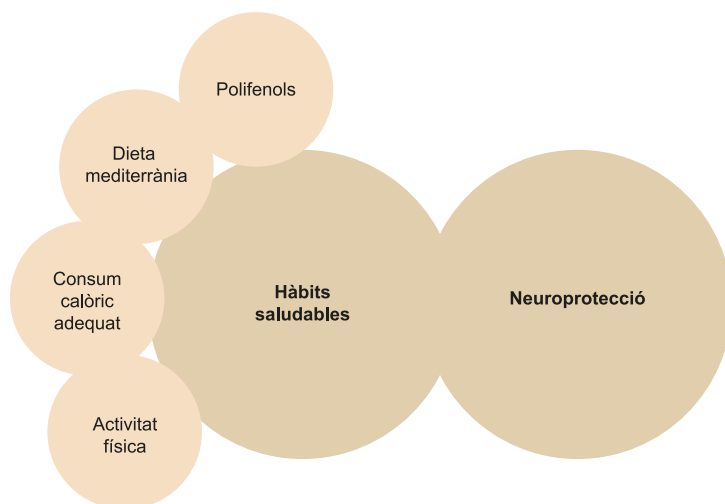
Nombrosos estudis suggereixen un paper dels **polifenols** en la inhibició de malalties humanes associades amb l'estrès **oxidatiu**, com l'aterosclerosi, la lesió per isquèmia i reperfusió, el càncer i els trastorns **neurodegeneratius**. Tot i la gran quantitat d'estructures químiques, les propietats **antioxidants** dels polifenols (XL-OH) semblen explicar-se en gran mesura per un mecanisme que implica la transferència del caràcter radical amb la formació d'un radical derivat d'antioxidants (radical aroxilo). Típicament, la reacció antioxidant implica la transferència d'un àtom d'H a un radical oxidant (R^o) que l'estabilitza.



D'altra banda, les propietats antioxidants d'alguns polifenols comprenen la formació de complexos amb **ferro o coure**, **inhibint així l'inici de reaccions de radicals lliures promogudes pels metalls de transició** a través de la catàlisi de la reacció de Fenton. Tal mecanisme de protecció es considera rellevant en relació amb la participació de metalls en els mecanismes de les **malalties neurodegeneratives**. Per exemple, s'ha observat una acumulació selectiva de molècules que contenen ferro en regions de cervell que es veuen afectades per **malalties neurodegeneratives**, com la malaltia d'Alzheimer i la de Parkinson. Així, resulta interessant observar que els complexos de flavonoides amb ions metàl·lics exhibeixen una activitat similar a la del superòxid dismutasa, eliminant el radical superòxid.

Altres mecanismes pels quals els polifenols retarden el procés d'envelliment i l'aparició de malalties amb ell relacionades són similars als induïts per la **restricció calòrica, la qual cosa suggereix que aquests compostos i la restricció calòrica comparteixen vies moleculars força semblants**. L'efectivitat de la restricció calòrica per allargar la vida útil i reduir el risc de malalties associades amb l'edat està àmpliament reconeguda i va ser discutida anteriorment. No obstant això, un règim de restricció calòrica difícilment podrà mantenir-se durant llargs períodes de temps. Per això resulta recomanable la integració d'una dieta que presenti **factors capaços d'imitar els efectes beneficiosos d'una reducció de la ingesta calòrica**. Els polifenols vegetals, inclosos els de l'oli d'oliva, provoquen efectes de tipus restricció calòrica en múscul, cervell, teixit adipós i ronyó, particularment a través de l'activació i l'augment dels nivells de sirtuïnes (Sirt).

Figura 8. Resum esquemàtic del resultat de adherir-se a la dieta mediterrània (rica en polifenols) i a l'activitat física que, combinades, repercuteixen en una despesa adequada de calories o hàbits saludables, el que al seu torn desembocarà en la neuroprotecció



Font: elaboració pròpia.

4.3. Antioxidants: flavonoides, carotenoides, vitamina E i C

Dades epidemiològiques actuals estan a favor d'un **paper protector** de certs micronutrients com les **vitamines antioxidants C i E, els flavonoides i els carotenoides**.

La **vitamina E** (α/γ -tocoferol) és un **antioxidant** liposoluble molt eficaç en la supressió de la **peroxidació lipídica** de la membrana cel·lular. El tractament crònic de rosegadors amb vitamina E pot **preservar l'aprenentatge i la memòria** dels efectes normals de l'envelliment. Encara més, assaigs clínics amb vitamina E en pacients amb malaltia d'**Alzheimer** han donat resultats positius quan els pacients reben aquest antioxidant, mostrant una **disminució de la progressió de la malaltia**. La vitamina E pot **contrarestar els efectes de l'envelliment i els trastorns neurodegeneratius al suprimir la peroxidació lipídica de la membrana**, preservant la funció de transportador de membrana i estabilitzant l'homeòstasi dels ions mòbils (figura 9).

La **vitamina C** intracel·lular ajuda a mantenir la integritat i la funció de **diversos processos en el sistema nerviós central**, inclosa la maduració i diferenciació neuronal, la formació de mielina, la síntesi de catecolamines, la modulació de la neurotransmissió i la **protecció antioxidant**. Atès que les malalties neurològiques es caracteritzen per una major generació de radicals lliures i les concentracions més altes de vitamina C en el cos es troben en el cervell i els teixits neuroendocrins, s'ha comprovat que la vitamina C **millora el curs de les malalties neurològiques amb certes funcions terapèutiques**. Un aspecte important i particular de la vitamina C com antioxidant és que té **dues accions principals**: la primera és que la vitamina C reacciona i inactiva els radicals lliures en els compartiments solubles en aigua del cos, àrees com el citosol, el plasma i el líquid extracel·lular, com s'ha exposat prèviament. Però a més, la

vitamina C regenera la vitamina E oxidada (radical vitamina E) que es forma quan aquesta vitamina reacciona amb un radical peroxil lipídic. De manera que **la vitamina C exerceix un doble paper com a antioxidant** (figura 9).

Els carotenoides són pigments naturals presents en diversos organismes, com plantes, animals i microorganismes. Per exemple, **els colors taronja de les pastanagues i vermell dels tomàquets** es deuen als seus components carotenoides, pigments naturals. Per això, les principals fonts de carotenoides en la dieta humana són les **fruites que presenten colors, com el verd, el vermell, el taronja i el groc, i verdures de color verd fosc, com el bròquil, el coriandre, la col arrossada i els espinacs**, verdures que contenen una gran quantitat de cloroplasts, on es troben la majoria dels carotenoides (on compleixen la funció d'antioxidants en les reaccions bioquímiques de la fotosíntesi) i, per tant, posseeixen altes concentracions de carotenoides. **Els animals obtenen els carotenoides dels aliments vegetals**. A causa de la seva estructura característica (un esquelet de 40 àtoms de carboni amb substitucions cícliques en els grups metil de cada extrem), tenen propietats bioactives, com activitats antioxidants, antiinflamatòries i moduladores de l'autofàgia. Donada la funció protectora dels carotenoides, els seus **nivells en el cos humà s'han associat positivament amb el tractament i la prevenció de malalties neurodegeneratives** (figura 9).

Hi ha un interès creixent en la investigació sobre **flavonoides**, esmentats anteriorment com un **tipus de polifenol** d'origen vegetal, amb beneficis per a la salut, com ho mostren diversos estudis epidemiològics. **Els flavonoides estan directament associats amb una dieta humana saludable**. Hi ha una relació estructura / funció amb l'activitat biològica dels flavonoides, que depèn de la seva configuració, nombre total de grups hidroxil i de substitucions de grups funcionals sobre la seva estructura nuclear. **Les fruites i verdures són les principals fonts dietètiques de flavonoides per als humans, juntament amb el te verd i el vi**. S'ha demostrat que molts flavonoides tenen **activitat antioxidant**, capacitat d'eliminació de radicals lliures i **prevenció de malalties neurodegeneratives**. S'ha tornat cada vegada més evident que aquests compostos fenòlics d'origen alimentari poden modular diverses funcions cel·lulars, **processos que van molt més enllà de les seves capacitats antioxidants naturals descrites per primera vegada**, com l'efecte que té el **resveratrol** del vi negre que imita la restricció calòrica.

4.4. Altres nutrients

Estudis científics posen de manifest l'existència d'altres nutrients, amb efectes neuroprotectors, que poden reduir el risc d desenvolupar alteracions mentals associades als principals trastorns neurodegeneratius. Per exemple, la **sàlvia** s'ha cultivat arreu del món per a usos mèdics i culinaris, derivant el seu nom del llatí *salvus*, que significa 'saludable', suggerint les **propietats terapèutiques** miraculoses atribuïdes a aquesta planta per la medicina tradicional. Les fonts textuais sobre el cultiu i l'ús de la sàlvia a l'**àrea mediterrània** es remun-

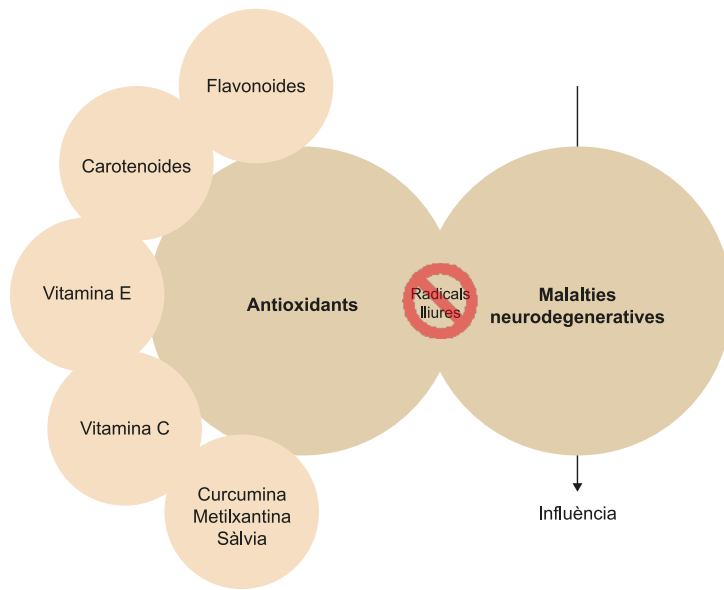
ten als antics egipcis, grecs i civilitzacions romanes. A la fi de segle XVII, el metge i botànic Tabernaemontana recomanava moltes preparacions de sàlvia de diferents orígens geogràfics per al **tractament d'un «cervell feble» i per enfortir la memòria**. Actualment, els beneficis per a la salut de la **dieta mediterrània** també s'han atribuït al consum regular d'espècies tradicionals com la **sàlvia**, considerades fonts significatives de **fitoquímics bioactius**. En particular, s'han realitzat molts estudis farmacològics sobre sàlvia en components volàtils (olis essencials). En un assaig clínic, un extracte estandarditzat d'oli essencial de sàlvia va millorar la memòria del record immediat de la paraula, sent rellevant per al tractament de símptomes de la deterioració cognitiva, tal com passa en la malaltia d'**Alzheimer**. En aquest sentit, un extracte de **sàlvia** va ajudar al maneig de malalts d'Alzheimer, i pot reduir l'agitació dels pacients (figura 9).

Recentment es va demostrar que la **curcumina de la cúrcuma** no només té una forta activitat **antioxidant**, sinó també propietats **antiinflamatòries**. El rizoma sec molt de la cúrcuma és una espècia —continguda al curry— àmpliament utilitzada per donar gust a moltes preparacions i receptes d'aliments. El color groc brillant de la cúrcuma es deu a l'esmentada **curcumina, el principal component bioactiu** i l'ingredient colorant present en el rizoma en pols. Estudis epidemiològics han plantejat la hipòtesi que **l'ús ampli de cúrcuma entre els indis pot explicar la prevalença significativament més baixa de la malaltia d'Alzheimer en la Índia en comparació amb els Estats Units**. En aquest context, l'activitat antiamiloidogènica de la curcumina es va informar àmpliament en models *in vitro* i animals (figura 9).

Finalment, val la pena esmentar un aliment al qual, en un consum moderat, se li associen **propietats neuroprotectores**, que agrada a molts i es consumeix diàriament: el **cafè**. El cafè és la beguda preparada a partir de les llavors torrades o grans de cafè, estimulants i apreciada a tot el món. La cafeïna, una **metilxantina**, és el component bioactiu més important d'aquesta beguda que proporciona neuroprotecció. Segons els estudis epidemiològics en humans, la cafeïna podria tenir un **paper en la prevenció o el retard de l'aparició de la malaltia d'Alzheimer**. Un estudi de casos i controls en què van participar subjectes de 50 anys amb diagnòstic probable de malaltia d'Alzheimer **va descobrir que les persones que consumien dues tasses de cafè** (aproximadament 200 mg de cafeïna) per dia durant els 20 anys anteriors tenien un risc significativament **menor de desenvolupar la malaltia que les que van consumir menys cafeïna**. Una metaanàlisi de dos casos i controls i dos estudis prospectius que van examinar els **efectes del cafè sobre la malaltia d'Alzheimer també van concloure que aquesta beguda era protectora** (figura 9).

Figura 9. Resum esquemàtic que explica el possible paper de diversos antioxidants presents en els nostres aliments a l'hora de disminuir la influència de les malalties neurodegeneratives. Cal notar gràficament el doble efecte antioxidant que posseeix la vitamina C al neutralitzar directament les espècies reactives d'oxigen i al recarregar la vitamina E oxidada. En general,

els antioxidants reaccionen neutralitzant els radicals lliures disminuint-ne la concentració, particularment elevada en les patologies neurodegeneratives



Font: elaboració pròpia.

5. Prevenció: estil de vida

L'activitat física és important per mantenir una salut general i, per tant, també per a la salut cerebral. Els efectes d'aquesta poden ser diferents segons l'etapa madurativa (infància, adolescència, adultesa i vellesa). En aquest cas ens centrarem en l'efecte de l'activitat física a les malalties neurodegeneratives vivenciades durant l'adultesa-vellesa.

L'exercici físic té beneficis multidimensionals per a la salut, incloent el risc de mortalitat i malalties cròniques com la diabetis mellitus tipus 2 i la malaltia cardiovascular. **L'exercici físic regular ha estat associat amb un inici tardà de les malalties neurodegeneratives i una reducció de el risc de patir-les.** S'ha demostrat la **correlació entre caminar i una major matèria grisa**, la qual és un **factor protector de la deterioració cognitiva**. Atesa la importància de l'exercici físic per a la salut, les recomanacions actuals per a adults majors suggereixen **30 minuts d'activitat física (en episodis tan breus com 10 minuts de intensitat moderada) 5 dies/setmana**. Això promou canvis metabòlics positius, millora la capacitat cardiovascular, la funció musculoesquelètica i la salut mental i redueix el risc de mort prematura. A més d'un paper important en la promoció de la salut, **l'exercici físic és un agent rellevant en el maneig de la malaltia**. Fins i tot els exercicis d'intensitat lleu a moderada són beneficiosos per al control de la glucosa i els lípids, a més de reduir la mortalitat per malalties cardiovasculars. Malauradament, **més del 95% dels adults majors estan físicament inactius** (és a dir, no participen en ≥ 150 minuts/setmana d'activitat) i, per tant, no compleixen amb les recomanacions. Per això és important que en els centres de salut analitzin l'activitat física o sedentarisme a partir, sobretot, dels pacients adults per recomanar activitat física.

Així mateix, **les activitats mentalment exigents poden actuar com un factor protector contra l'inici i la progressió de les malalties neurodegeneratives**. S'ha estudiat el risc de les malalties neurodegeneratives en associació amb la complexitat de la feina realitzada durant un llarg període de temps. Les troballes suggereixen que les tasques mentalment exigents de més complexitat poden reduir el risc de les malalties neurodegeneratives. Aquests resultats i altres han portat a la formació de la **hipòtesi de reserva cognitiva**, que postula que l'excés de connexions dendrítiques proporciona una reserva perquè la funció executiva es conservi fins i tot amb l'augment de l'atròfia cerebral.

Un tema destacable, però, és que tot i el coneixement del potencial preventiu i terapèutic de l'exercici, **gran part de la població mundial segueix sent sedentària (aproximadament el 31%)**. En conseqüència, s'han presentat també diferents estratègies, com la inclusió d'activitats més atractives i motivadores, per encoratjar les persones a ser més actives físicament.

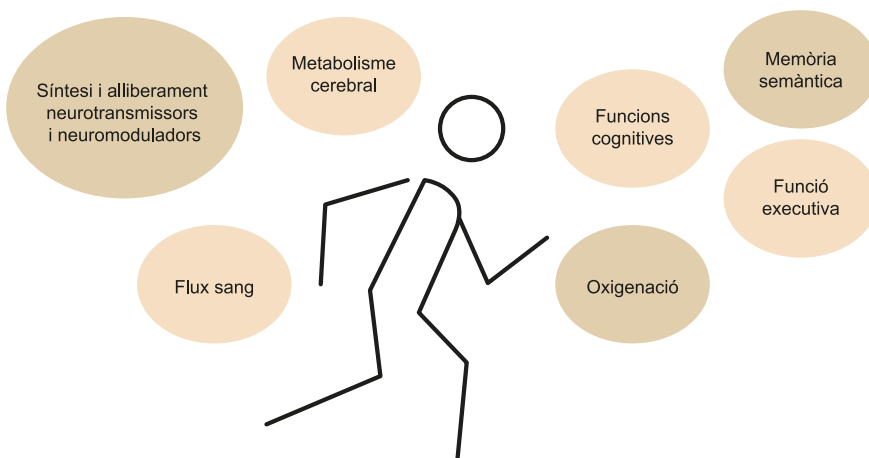
Cal destacar que **moltes persones no se senten motivades per participar en hàbits saludables, inclòs l'exercici físic**. Una metaanàlisi va mostrar que aproximadament el 21% de les persones no té la intenció de començar activitats físiques, mentre que un altre 36% sí que té aquesta intenció, però presenta dificultats per canviar el comportament sedentari. Per tant, **la motivació seria un factor important** a estimular a la participació d'un estil de vida més actiu físicament. En aquest context, els **exergames**, exercicis basats en la **realitat virtual (VRE)**, poden ser una bona alternativa per augmentar el nivell d'activitat física, ja que tenen un major component de diversió.

Els exergames

Els *exergames* es defineixen com videojocs que promouen (ja sigui mitjançant l'ús o l'exigència) els moviments físics (esforç) dels jugadors que generalment són sedentaris i inclouen activitats de força, equilibri i flexibilitat

Els *exergames* **requereixen dispositius digitals**, com ordinadors o consoles de jocs i els seus accessoris, com taules d'equilibri. Aquests *exergames* **han mostrat millores** (figura 10) **en les funcions cognitives, com la memòria semàntica o la funció executiva**. Altres efectes neurobiològics de l'activitat física són que promou **canvis en el flux de la sang, l'oxigenació i el metabolisme cerebral, la síntesi i l'alliberament de neurotransmissors i neuromoduladors, així com en els factors tròfics**. Aquests darrers estan especialment relacionats amb els **mecanismes neuroplàstics**, com la neurogènesi, la sinaptogènesi i l'angiogènesi. A més, l'exercici pot reduir les citocines inflamatòries i augmentar la síntesi de citocines antiinflamatòries, que disminueixen el risc de malalties degeneratives cròniques.

Figura 10. Beneficis dels *exergames*



Font: elaboració pròpia.

Segons aquest context, els *exergames* **possiblement promoguin efectes similars als dels exercicis tradicionals**, ja que poden generar esforç físic. A més, la VRE és una tasca dual, que requereix no només treball físic, sinó també cognitiu simultàniament. Durant la interacció amb l'entorn virtual, el participant ha d'evocar la memòria de treball, planificar activitats, activar el control inhibitori i prendre una decisió. Una major intensitat del flux cognitiu i sensorial pot estar associada a modificacions adaptatives del cervell funcionals i estructurals, també mediatas per factors tròfics, com el factor neurotròfic derivat de cervell (BDNF), el factor neurotròfic derivat de Glial (GDNF), el factor de crei-

xement similar a la insulina-1 (IGF -1), el factor de creixement de fibroblasts-2 (FGF-2) i el factor de creixement endotelial vascular (VEGF), que estan relacionats amb la neuroplasticitat (neurogènesi, sinaptogènesi i angiogènesi).

En resum, d'acord amb l'esforç físic proporcionat per VRE, un major requeriment muscular elevaria la síntesi de factors tròfics perifèrics i citocines antiinflamatòries, que anirien al cervell i augmentarien el potencial neuroplàstic a l'hipocamp, l'escorça frontal i parietal, relacionades amb moltes habilitats cognitives com la funció executiva i la memòria, a més d'una reducció de la neuroinflamació. Així mateix, l'estimulació cognitiva promoguda per la interacció amb l'entorn virtual augmentaria l'eficiència dels circuits de processament cognitiu, especialment les funcions executives i podria ser potenciada per factors perifèrics dirigits al cervell. Igualment, algunes hipòtesis que podrien explicar els efectes positius dels *exergames* a través de la interacció amb l'entorn digital podrien ser el **neurofeedback sensorial i l'activació de sistema neuronal mirall**. Aquest primer mecanisme funcionaria a través de l'adaptació contínua, mitjançant el canvi de pes des del taló fins als dits dels peus, estimulant els propioceptors del tronc i les extremitats diverses vegades. La informació ascendiria i baixaria per la medulla espinal, provocant una adaptació en el sistema nerviós central capaç de millorar l'equilibri, per exemple. Per a la hipòtesi de sistema de neurones mirall, la interacció amb un avatar a la pantalla promouria l'activació de les neurones mirall, que es creu que són part del sistema motor dispartat al moure's i observar moviments, relacionant la cosa observada amb l'acció realitzada, cosa que podria promoure l'aprenentatge motor. Per tant, a més dels efectes ja coneguts de l'exercici físic, els *exergames* augmentarien l'adaptació cerebral potencial, el fenomen conegut com neuroplasticitat, que donaria com a resultat una millor capacitat de resolució de problemes, així com una major integració sensorio-motora.

Alguns estudis han fet intervencions amb *exergames* a través de vuit elements d'entreteniment (**concentració, desafiament, desenvolupament d'habilitats, sentit de control, millor definició d'objectius, retroalimentació, immersió i oportunitat per a la interacció social**). També, hi ha un **augment de la confiança**, que pot estar relacionat amb l'**autoeficàcia** i, en conseqüència, **és més probable que persisteixi en l'activitat**. Per tant, l'ús de *exergames* pot ser una bona alternativa per a la reducció de l'estil de vida sedentari i, conseqüentment, una disminució del risc de desenvolupar malalties cròniques degeneratives. Finalment, podem veure que els *exergames* es poden usar en diferents llocs (hospitals, residències, institucions d'atenció a llarg termini per a adults majors i escoles) i contextos (com diferents grups d'edat i diferents objectius), cosa que també possibilita una major adherència.

6. Recomanacions nutricionals per al tractament i millora de les malalties neurodegeneratives

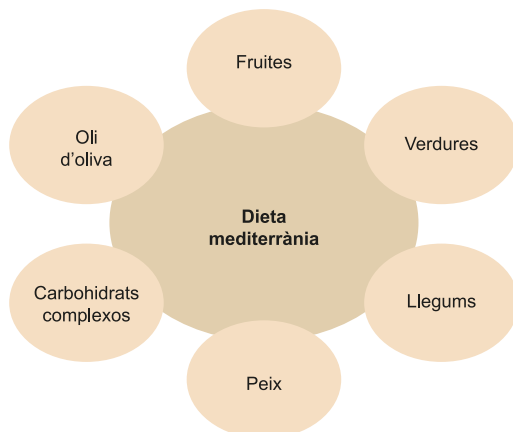
Es creu que l'estrès oxidatiu i la inflamació juguen un paper important en l'etapa primerenca de la malaltia, formant un cercle viciós nociu per a les cèl·lules cerebrals sensibles. Els estudis epidemiològics assenyalen que els agents antiinflamatoris, antioxidants i neuroprotectors que es troben en els aliments o les plantes poden tenir un efecte positiu en enfortir la defensa antioxidant neuronal. La dieta mediterrània també s'ha relacionat amb una menor incidència de malalties neurodegeneratives com la MA.

Val a dir que la matèria seca al cervell es compon principalment de greix, el 20% de la qual està composta d'àcids grassos poliinsaturats ω -3 i ω -6, que influeixen significativament en l'estructura i composició de la membrana neuronal. Una nutrició adequada és la font d'aquests àcids. L'envelliment porta canvis en el sabor i l'olor dels aliments, la taxa metabòlica basal disminueix i, a causa de la possible alteració de la deglució i la digestió, la ingesta alimentària també es redueix. Els àcids grassos insaturats i les vitamines són, per tant, deficitaris. Els lípids de la membrana neuronal canvien i influeixen en l'homeòstasi necessària per a la fluïdesa i la funció de la membrana, així com per a la prevenció de la pèrdua de plasticitat sinàptica, apoptosi i neurodegeneració.

Les restriccions dietètiques, inclosa una dieta baixa en greixos saturats, colesterol i carbohidrats i el consum de baies, nous i suplementes de plantes neuroprotectores, podrien tenir un efecte positiu en el funcionament saludable del cervell.

Una dieta destacable és la mediterrània (figura 11), que es caracteritza pel consum diari de fruites i verdures, llegums, peix i carbohidrats complexos. L'oli d'oliva és la principal font de greix i es recomana beure vi negre amb moderació en els menjars. Aquesta dieta representa l'enfocament més eficaç per frenar la progressió de la MA amb el mínim d'efectes adversos possible.

Figura 11. Components de la dieta mediterrània



Font: elaboració pròpia.

En alguns estudis es va observar l'activació de les neurones durant una major **ingesta de vitamina E, àcids grassos poliinsaturats ω -3 i ω -6, vitamines A, C i grans sencers**. La ingesta de vitamines B 1, 2, 3, 6, 9 i minerals Ca, Fe, Mg, P, K i Se no va mostrar cap efecte significatiu sobre la formació de plaques A β , activació neuronal i atròfia de la matèria grisa, mentre que una major ingesta de greixos saturats, àcids, aliments rics en colesterol i sodi van tenir un impacte significatiu en la reducció de l'activació neuronal i el volum de matèria grisa.

A més, els **polifenols** són productes vegetals secundaris que es creu que tenen un efecte positiu en la salut humana, particularment en els ancians. Els polifenols de diferents fruites com els nabius, mores, raïm i pomes, te verd i negre, vi, cafè, cacau i espècies com la cúrcuma i el curri posseeixen propietats antiinflamatòries, antioxidants i neuroprotectores. La investigació sobre els polifenols al Japó i Singapur ha indicat que tenen el potencial de ser neuroprotectors, encara que els mecanismes subjacents no s'han aclarit del tot. Els polifenols interactuen amb una àmplia gamma de neurotransmissors, suprimint la neuroinflamació i la degeneració a través de l'acció directa, indirecta o complexa. Des de 1936, s'han publicat gairebé 10 000 articles sobre la naturalesa química i les activitats biològiques dels polifenols, el que suggereix que tenen un efecte neuroprotector.

Una de les característiques patològiques prominents en les malalties neurodegeneratives és l'acumulació anormal de ferro a la part superior de les neurones moribundes i en la microglia circumdant. La capacitat del ferro lliure per millorar i promoure la generació de radicals tòxics reactius d'oxigen ha estat discutida en nombroses ocasions. Les observacions que el ferro indueix l'agregació de pèptids inerts de α -sinucleïna i β -amiloide a agregats tòxics van reforçar el seu paper crític en la patogènesi de la neurodegeneració induïda pel sistema operatiu, recolzant la noció que una **combinació de quelació de ferro i teràpia antioxidant** pot ser un enfocament significatiu per a la neu-

roprotecció. S'ha advertit que els flavonoides del te (catequines) posseeixen quelants de metalls divalents, activitats antioxidants i antiinflamatories per penetrar la barrera cerebral i evitar la destrucció de neurones.

Així mateix, el deteriorament del metabolisme de la glucosa en el cervell pot ser un dels primers signes distintius de la MA, ja que els estudis que investiguen adults joves amb un alt risc genètic de MA han trobat que el dèficit metabòlic podria estar present ja en l'edat adulta, dècades abans de l'inici de la demència. Per aquesta raó, **la detecció de l'hipometabolisme de la glucosa cerebral a través de fluoro-2-desoxi Dglucosa mitjançant la tomografia per emissió de positrons (FDG-PET)** s'ha suggerit com una eina de diagnòstic precoç eficaç per a la MA, amb estudis que mostren una sensibilitat del 90% per identificar l'AD. Aquest deteriorament prematur en el metabolisme de la glucosa indica que les intervencions metabòliques podrien ser eficaces per prevenir o almenys inhibir el desenvolupament de la malaltia. S'ha plantejat que els cossos cetònics (KB) que es produeixen a l'adherir-se a un KD podrien usar-se per proporcionar un subministrament d'energia suplementari per al cervell, augmentant l'eficiència mitocondrial i la funció cognitiva. Aquesta via metabòlica involucra els dos KB, β -hidroxibutirat (β -HB) i acetoacetat (ACAC), evitant la glucòlisi per produir acetil-CoA, que pot després canalitzar cap al cicle de Krebs i, per tant, augmentarà la disponibilitat d'energia en el cervell. L'evidència suggereix que l'absorció de cetones cerebrals no es veu afectada en la MA en la forma en què l'absorció de glucosa és, el que la converteix en un precursor d'energia alternativa viable. Aquest és el primer mecanisme a través del qual s'ha proposat la KD per ajudar en el tractament i prevenció d'AD.

Val a dir que, a més de modificar el metabolisme cel·lular, s'ha descobert que **els KB són terapèutics en la protecció contra la producció de plaques tòxiques d'A β associades amb la MA**. Els estudis van mostrar una elevació en els nivells sèrics del cos de cetona β -HB, que va reduir significativament els nivells totals d'A β en comparació amb els controls. L'evidència addicional suggereix que el KD pot no només reduir l'acumulació d'A β , sinó que els KB produïts també poden protegir contra la neurotoxicitat A β . També van tractar les cèl·lules d'hipocamp de rata cultivades amb A β , β -HB, o una combinació d'A β i β -HB. El tractament amb A β només va resultar en nivells significativament més alts de mort cel·lular i nombre i longitud de neurites reduïts en comparació amb controls, que van confirmar la toxicitat neuronal A β de l'hipocamp. L'addició de β -HB, però, va revertir la toxicitat d'A β , actuant com un factor de creixement que va duplicar el nombre de cèl·lules supervivents. Això demostra que β -HB podria reparar el dany existent. Per tant, la neuroprotecció contra A β és un altre mecanisme a través del qual un KD pot ser útil per a la prevenció i el tractament de la MA.

En aquesta línia, observant l'eficàcia de la intervenció de cetones en humans, en resposta al potencial de la KD com a tractament per a la MA, es va dur a terme un assaig aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo per avaluar els efectes d'un cetogènic compost, AC-1202, sobre la funció cognitiva d'individus

amb MA de lleu a moderada. AC-1202 es va desenvolupar com una forma consumible de triglicèrids de cadena mitjana (MCT) amb la lògica que el consum de MCT, que són altament cetogènics, induiria un lleu estat de cetosi sense modificar les dietes dels participants. Tot i que no és un KD l'AC-1202, el tractament va augmentar significativament el β -HB sèric, el que va permetre mesurar els efectes de cetones elevades en el rendiment cognitiu. Es va mesurar la millora cognitiva com canvi mitjà de la línia de base a l'escala d'avaluació AD - subescala cognitiva (ADAS-Cog). Els participants que van rebre AC-1202 havien millorat significativament les puntuacions de ADAS-Cog en comparació amb el placebo, però només si no tenien l'al·lel èpsilon 4 de l'apolipoproteïna E gen (és a dir, eren ApoE4 [-]). Els participants que tenien aquesta variant del gen (és a dir, ApoE4 [+]), no van diferir significativament del placebo. Aquests resultats suggereixen que **les cetones només poden ser útils per tractar l'EA en individus ApoE4 (-)**; això no obstant, una consideració més detallada d'aquestes troballes podria ajudar a aclarir els mecanismes subjacents de la patologia de la MA.

Finalment, dir que **la intervenció en l'estil de vida atenua la inflamació subclínica** i és raonable suposar que la protecció contra la diabetis tipus 2 que proporcionen els canvis en l'estil de vida pot atribuir-se, almenys en part, als efectes antiinflamatoris. No obstant això, no està clar quins components de les intervencions integrals d'estil de vida estan més estretament relacionats amb l'atenuació de la inflamació de baix grau. S'ha informat que els **patrons dietètics, l'activitat física i la pèrdua de pes** s'associen amb nivells circulants reduïts de proteïnes i citocines de fase aguda, però no s'han analitzat en paral·lel per la seva contribució relativa i la seva rellevància per a les reduccions en la inflamació proinflamatòria.

Bibliografia

- Adams, M., Gmünder, F. i Hamburger, M. (2007). Plants traditionally used in age related brain disorders--a survey of ethnobotanical literature. *Journal Ethnopharmacol*, 113(3), 363-381.
- Ahlskog, J. E., Geda, Y. E., Graff-Radford, N. R. *et al.* (2011). Physical Exercise as a preventative or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clinic Proceedings*, 86(9), 876-884.
- Akhondzadeh, S., Noroozian, M., Mohammadi, M., Ohadinia, S., Jamshidi, A. H. i Khani, M. (2003). Salvia officinalis extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomized and placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Pharmacology Therapy*, 28(1), 53-59.
- Allan, J. L., McMinn, D. i Daly, M. (2016). A bidirectional relationship between executive function and health behavior: evidence, implications, and future directions. *Frontiers in Neuroscience*, 10, 386.
- Alzheimer, A. (1907). Ueber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie*, 64, 146-148.
- Alzheimer's Association (2015). 2015 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia*, 11(3), 332-384.
- Barker, W. W. 2002 Relative Frequencies of Alzheimer Disease, Lewy Body, Vascular and Frontotemporal Dementia, and Hippocampal Sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 16(4), 203-212.
- Barranco Quintana, J. L., Allam, M. F., Serrano Del Castillo, A. i Fernandez-Crehuet Navajas, R. (2007). Alzheimer's disease and coffee: a quantitative review. *Neurological Research*, 29(1), 91-95.
- Bergem, A. L. (1994). Heredity in Dementia of the Alzheimer Type. *Clinical Genetics*, 46, 144-149.
- Bergem, A. L. i Lannfelt, L. (1997). Apolipoprotein E Type Epsilon4 Allele, Heritability and Age at Onset in Twins with Alzheimer Disease and Vascular Dementia. *Clinical Genetics*, 52(5), 408-413.
- Berra, K., Rippe, J. i Manson, J. E. (2015). Making physical activity counseling a priority in clinical practice: the time for action is now. *JAMA*, 314(24), 2617-2618.
- Best, J. R., Davis, J. C. i Liu-Ambrose, T. (2015). Longitudinal Analysis of Physical Performance, Functional Status, Physical Activity, and Mood in Relation to Executive Function in Older Adults Who Fall. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(6), 1112-20.
- Best, J. R., Nagamatsu, L. S. i Liu-Ambrose, T. (2014). Improvements to executive function during exercise training predict maintenance of physical activity over the following year. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 353.
- Blair, S. N. (2009). Physical inactivity: the biggest public health problem of the 21st century. *British Journal of Sports Medicine*, 43(1), 1-2.
- Braidot, N. (2013). *Cómo funciona tu cerebro para Dummies*. Barcelona: Para Dummies.
- Brennan, M., Welsh, M. C. i Fisher, C. B. (1997). Aging & executive function skills: an examination of a community-dwelling older adult population. *Perceptual and Motor Skills*, 84(3), 1187-1197.
- Cahn-Weiner, D. A., Boyle, P. A. i Malloy, P. F. (2002). Tests of executive function predict instrumental activities of daily living in community-dwelling older individuals. *Applied Neuropsychology*, 9(3), 187-191.
- Camina, M. A., Barrera, S., Domínguez, L., Couceiro, C., De Mateo, B. i Redondo del Río, M. P. (2012). Presence of malnutrition and risk of malnutrition in institutionalized elderly with dementia according to the type and deterioration stage. *Nutrición Hospitalaria*, 27(2), 434-440.
- Campos-Esparza, M. R., Sánchez-Gómez, M. V. i Matute, C. (2009). Molecular mechanisms of neuroprotection by two natural antioxidant polyphenols. *Cellular Calcium*, 45(4), 358-368.

Carballo, A. i Portero-Tresserra, M. (2018). *10 ideas clave. Neurociencia y educación: Aportaciones para el aula* (Vol. 27). Barcelona: Editorial Graó.

Caspersen, C. J., Pereira, M. A. i Curran, K. M. (2000). Changes in physical activity patterns in the United States, by sex and cross-sectional age. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 32(9), 1601-1609.

Centers for Disease Control and Prevention (2003). Trends in aging—United States and worldwide. *MMWR*, 52(6), 101-104.

Checkoway, H., Powers, K., Smith-Weller, T., Franklin, G. M., Longstreth, W. T., Jr. i Swanson, P. D. (2002). Parkinson's disease risks associated with cigarette smoking, alcohol consumption, and caffeine intake. *American Journal of Epidemiology*, 155(8), 732-738.

Cho, K. S., Shin, M., Kim, S. i Lee, S. B. (2018). Recent Advances in Studies on the Therapeutic Potential of Dietary Carotenoids in Neurodegenerative Diseases, *Oxidative Medical Cellular Longevity*, 412-458.

Colcombe, S. i Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychological Science*, 14(2), 125-130.

Daly, M., McMinn, D. i Allan, J. L. (2015). A bidirectional relationship between physical activity and executive function in older adults. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 1044.

De Lorenzo, D., Serrano, J., Portero-Otín, M. i Pamplona, R. (2011). *Nutrigenómica y nutrigenética: hacia la nutrición personalizada*. Barcelona: Libbooks.

De Pedro-Cuesta, J., Virues-Ortega, J., Vega, S., Seijo-Martinez, M., Saz, P., Rodriguez, F., Rodriguez-Laso, A., Rene, R., de las Heras, S. P., Mateos, R., Martinez-Martin, P., Manubens, J. M., Mahillo-Fernandez, I., Lopez-Pousa, S., Lobo, A., Regla, J. L., Gascon, J., Garcia, F. J., Fernandez-Martinez, M., Boix, R., Bermejo-Pareja, F., Bergareche, A., Benito-Leon, J., de Arce, A. i del Barrio, J. L. (2009). Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: a reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC Neurology*, 9, 55.

De Souza, R. F. i De Giovanni, W. F. (2004). Antioxidant properties of complexes of flavonoids with metal ions. *Redox Report*, 9(2), 97-104.

Diabetes Prevention Program Research Group (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England Journal of Medicine*, 346(6), 393-403.

Diabetes Prevention Program Research Group (2005). Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance. *Diabetes*, 54, 1566-1572.

Eden, K. B., Orleans, C. T., Mulrow, C. D. *et al.* (2002). Does counseling by clinicians improve physical activity? A summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, 137(3), 208-215.

Esclerosis Múltiple España (2019). ¿Qué es la Esclerosis Múltiple? <https://www.esclerosismultiple.com/>

Esposito, E., Rotilio, D., Di Matteo, V., Di Giulio, C., Cacchio, M. i Algeri, S. (2002). A review of specific dietary antioxidants and the effects on biochemical mechanisms related to neurodegenerative processes. *Neurobiology of Aging*, 23(5), 719-735.

Etgen, T., Sander, D., Huntgeburth, U. *et al.* (2009). Physical activity and incident cognitive impairment in elderly persons. *Archives of Internal Medicine*, 170(2), 186-193.

Falck, R. S., Davis, J. C. i Liu-Ambrose, T. (2017). What is the association between sedentary behaviour and cognitive function? A systematic review. *British Journal of Sports Medicine*, 51(10), 800-811.

Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C. *et al.* (2006). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 366(9503), 2112-2117.

Ferrucci, L., Harris, T. B., Guralnik, J. M. *et al.* (1999). Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, 47, 639-646.

Ford, E. S. i Caspersen, C. J. (2012). Sedentary behaviour and cardiovascular disease: a review of prospective studies. *International Journal of Epidemiology*, 41(5), 1338-1353.

- Frade, J.G., Ferreira, N. R. i Laranjinha, J. (2005). Mechanisms of Neuroprotection by Polyphenols. *Current Medical Chemistry*, 5, 307-318.
- Fung, T. T., McCullough, M. L., Newby, P. K. *et al.* (2005). Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 82, 163-173.
- Ganguli, M., Chandra, V., Kamboh, M. I., Johnston, J. M., Dodge, H. H., Thelma, B. K., Juyal, R. C., Pandav, R., Belle, S. H. i DeKosky, S. T. (2000). Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer disease: The Indo-US Cross-National Dementia Study. *Archives of Neurology*, 57(6), 824-830.
- Gardener, H., i Caunca, M. R. (2018). Mediterranean Diet in Preventing Neurodegenerative Diseases. *Current Nutrition Report*, 7(1), 10-20.
- Gardener, H., Wright, C. B., Rundek, T. i Sacco, R. L. (2015). Brain health and shared risk factors for dementia and stroke. *Natural Review Neurology*, 11(11), 651-657.
- Garre-Olmo, J. (2018). Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias. *Review Neurology*, 66(11), 377-386.
- Gatica-Rojas, V., Velásquez, R. C., Muñoz, E. G. *et al.* (2017). Effectiveness of a Nintendo Wii balance board exercise programme on standing balance of children with cerebral palsy: A randomised clinical trial protocol. *Contemporary Clinical Trials Communications*, 6, 17-21.
- Gatz, M. (2006). Role of Genes and Environments for Explaining Alzheimer Disease. *Archives of General Psychiatry*, 63(2), 168-174.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M. *et al.* (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet*, 367(9518), 1262-1270.
- German, J. B. i Walzem, R. L. (2000). The health benefits of wine. *Annual Review of Nutrition*, 20, 561-593.
- Geda, Y. E., Roberts, R. O., Knopman, D. S. *et al.* (2010). Physical exercise, aging, and mild cognitive impairment: a population-based study. *Archives of Neurology*, 67(1), 80-86.
- Gillette-Guyonnet, S., Secher, M. i Vellas, B. (2013). Nutrition and neurodegeneration: epidemiological evidence and challenges for future research. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 75(3), 738-755.
- Grundman, M. (2000). Vitamin E and Alzheimer disease: the basis for additional clinical trials. *American Journal of Clinical Nutrition*, 71(2), 630-636.
- Hacisevkd, A. (2009). An Overview of Ascorbic Acid Biochemistry. *Journal of Factual Pharmacology*, 38(3), 233-255.
- Halliwell, B. (2001). Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment. *Drugs Aging*, 18(9), 685-716.
- Hamer, M. i Chida, Y. (2009). Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychological Medicine*, 39(1), 3-11.
- Harris, S. S., Caspersen, C. J., DeFriese, G. H. *et al.* (1989). Physical activity counseling for healthy adults as a primary preventive intervention in the clinical setting: report for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, 261(24), 3588-3598.
- Heyman, A. (1983). Alzheimer's Disease: Genetic Aspects and Associated Clinical Disorders. *Annals of Neurology*, 14(5), 507-515.
- Ho, Y. S. S. i Chang, R.C.C. (2010). Anti-aging herbal medicine - how and why can they be used in aging-associated neurodegenerative diseases? *Ageing Res*, 10(100).
- Howitz, K. T., Bitterman, K. J., Cohen, H. Y., Lamming, D. W., Lavu, S., Wood, J. G., Zipkin, R. E., Chung, P., Kisielewski, A., Zhang, L. L., Scherer, B., i Sinclair, D. A. (2003). Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature*, 425(6954), 191-196.
- Iriti, M., Vitalini, S., Fico, G., i Faoro, F. (2010). Neuroprotective herbs and foods from different traditional medicines and diets. *Molecules*, 15(5), 3517-3555.
- Kaliman, P. i Aguilar, M. (2014). *Cocina para tu mente* (Vol. 94). Barcelona: Blume.

- Kamphuis, P. J. i Scheltens, P. (2010). Can nutrients prevent or delay onset of Alzheimer's disease? *Journal of Alzheimer's Disease*, 20(3), 765-775.
- Kerse, N., Elley, C. R., Robinson, E. *et al.* (2005). Is physical activity counseling effective for older people? A cluster randomized, controlled trial in primary care. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(11), 1951-1956.
- Kocot, J., Luchowska-Kocot, D., Kielczykowska, M., Musik, I. i Kurzepa, J. (2017). Does Vitamin C Influence Neurodegenerative Diseases and Psychiatric Disorders? *Nutrients*, 9(7), 659.
- Kolb, H. i Mandrup-Poulsen, T. (2005). An immune origin of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 48, 1038-1050.
- Kommalapati, R. i Michmizos, K. P. (2016). Virtual reality for pediatric neurorehabilitation: Adaptive visual feedback of movement to engage the mirror neuron system. *Conference proceedings - IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 5849-5852.
- Krabbe, K. S., Pedersen, M. i Bruunsgaard, H. (2004). Inflammatory mediators in the elderly. *Experimental Gerontology*, 39, 687-699.
- Kumar, S. i Mishra, A. K. (2013). Antioxidant mediated protective effect of Parthenium hysterophorus against oxidative damage using in vitro models. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13(120).
- Kumar, S. i Pandey, A. K. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *Scientific World Journal*, 162-200.
- Kwok, B. C., Mamun, K., Chandran i M., Wong, C. H. (2011). Evaluation of the Frails' Fall Efficacy by Comparing Treatments (EFFECT) on reducing fall and fear of fall in moderately frail older adults: study protocol for a randomised control trial. *Trials* 2011, 12, 155.
- Langa, K. M. (2004). Out-of-Pocket Health Care Expenditures among Older Americans with Dementia. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 18(2), 90-98.
- Launer, L. J., Andersen, K., Dewey, M. *et al.* (1999). Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease results from EURODEM pooled analyses. *Neurology*. 52(1), 78-84.
- Lautenschlager, N. T. (1996). Risk of Dementia among Relatives of Alzheimer's Disease Patients in the MIRAGE Study: What Is in Store for the Oldest Old? *Neurology* 46(3), 641-650.
- Licastro, F., Candore, G., Lio, D. *et al.* (2005). Innate immunity and inflammation in ageing: a key for understanding age-related diseases. *Immunity & Ageing*, 2, 8.
- Matta, E., Cevada, T., Sobral Monteiro-Junior, R. *et al.* (2013). Neuroscience of exercise: From neurobiology mechanisms to mental health. *Neuropsychobiology*, 68(1), 1-14.
- Maia, L. i de Mendonca, A. (2002). Does caffeine intake protect from Alzheimer's disease? *European Journal of Neurology*, 9, 377-382.
- Mattson, M. P., Chan, S. L. i Duan, W. (2002). Modification of brain aging and neurodegenerative disorders by genes, diet, and behavior. *Physiology Review*, 82(3), 637-672.
- Mayeux, R. (1991). Risk of Dementia in First-Degree Relatives of Patients with Alzheimer's Disease and Related Disorders. *Archives in Neurology*, 48(3), 269-273.
- MacGill, M. (2017). Dementia: Symptoms, stages, and types. *Medical News Today*. Michelle, C. y Jerry, S. (2019). Esclerosis múltiple. En *Enfermedades y afecciones* (Sandhya, P., Ed.), Mayo Foundation for Medical Education and Research US.
- Monteiro-Junior, R. S., Vagheti, C. A., Nascimento, O. J., Laks, J. i Deslandes, A. C. (2016). Exergames: Neuroplastic hypothesis about cognitive improvement and biological effects on physical function of institutionalized older persons. *Neural Regeneration Research*, 11(2), 201-4.
- Nagamatsu, L. S., Flicker, L., Kramer, A. F. *et al.* (2014). Exercise is medicine, for the body and the brain. *British Journal of Sports Medicine*, 48(12), 943-944.
- National Health Service (2018). Multiple sclerosis. *NHS, UK*.
- Nee, L. (1983). A Family with Histologically Confirmed Alzheimer's Disease. *Archives of Neurology*, 40, 203-208.

- Newman, A. B., Fitzpatrick, A. L., Lopez, O. *et al.* (2005). Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study cohort. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(7), 1101-1107.
- Ninfali P, Mea G, Giorgini S, Rocchi M, i Bacchiocca M. (2005). Antioxidant capacity of vegetables, spices and dressings relevant to nutrition. *British Journal of Nutrition*, 93(2), 257-266.
- Norton, S., Matthews, F. E., Barnes, D. E. *et al.* (2014). Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurology*, 13(8), 788-794.
- Orgogozo, J. M., Dartigues, J. F., Lafont, S., Letenneur, L., Commenges, D., Salamon, R., Renaud, S. i Breteler, M. B. (1997). Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area. *Review Neurology*, 153(3), 185-192.
- Owen, N., Healey, G. N., Matthews, C. E. *et al.* (2010). Too much sitting: the population health science of sedentary behavior. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 38(3), 105-113.
- Pate, R. R., O'Neill, J. R. i Lobelo, F. (2008). The evolving definition of «sedentary». *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 36(4), 173-178.
- Peng, W., Lin, J. H. i Crouse, J. (2011). Is playing exergames really exercising? A meta-analysis of energy expenditure in active video games. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, 14(11), 681-8.
- Perry, R. J. i Hodges, J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain*, 122(3), 383-404.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183-194.
- Pinto, B. M., Goldstein, M.G., Ashba, J. *et al.* (2005). Randomized controlled trial of physical activity counseling for older primary care patients. *American Journal of Preventive Medicine*, 29(4), 247-255.
- Qiu, C., De Ronchi, D. i Fratiglioni, L. (2007). The epidemiology of the dementias: an update. *Current Opinion on Psychiatry*, 20(4), 380-385.
- Raina, P., Santaguida, P., Ismaila, A. *et al.* (2008). Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Annals of Internal Medicine*. 148(5), 379-397.
- Rigacci, S. i Stefani, M. (2016). Nutraceutical Properties of Olive Oil Polyphenols. An Itinerary from Cultured Cells through Animal Models to Humans. *International Journal of Molecular Science*, 17(6).
- Royall, D. R., Palmer, R., Chiodo, L. K. *et al.* (2004). Declining executive control in normal aging predicts change in functional status: the Freedom House Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(3), 346-352.
- Schaffer, S., Asseburg, H., Kuntz, S., Muller, W. E. i Eckert, G. P. (2012). Effects of polyphenols on brain ageing and Alzheimer's disease: focus on mitochondria. *Molecular Neurobiology*, 46(1), 161-178.
- Schulze, M. B., Hoffmann, K., Manson, J. E. *et al.* (2005). Dietary pattern, inflammation, and incidence of type 2 diabetes in women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 82, 675-684.
- Selvin, E., Paynter, N. P. i Erlinger, T. P. (2007). The effect of weight loss on C-reactive protein. *Archives of Internal Medicine*, 167, 31-39.
- Sevigny, J., Chiao, P., Bussière, T. *et al.* (2016). The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 537(7618), 50-56.
- Shah, R. (2013). The role of nutrition and diet in Alzheimer disease: a systematic review. *Journal of the American Medical Directors Association*, 14(6), 398-402.
- Sjogren, T., Sjogren, H. i Lindgren, A. G. H. (1952). Morbus Alzheimer and Morbus Pick: A genetic, Clinical and Patho-anatomical Study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 82, 1-66.
- Socci, D. J., Crandall, B. M. i Arendash, G. W. (1995). Chronic antioxidant treatment improves the cognitive performance of aged rats. *Brain Research*, 693(1-2), 88-94.

- Steele, M., Stuchbury, G. i Münch, G. (2007). The molecular basis of the prevention of Alzheimer's disease through healthy nutrition. *Experimental Gerontology*, 42(1/2), 28-36.
- Stewart, R. i Liolitsa, D. (1999). Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabetic Medicine*, 16(2), 93-112.
- Suk, K. (2005). Regulation of neuroinflammation by herbal medicine and its implications for neurodegenerative diseases. A focus on traditional medicines and flavonoids. *Neurosignals*, 14(1-2), 23-33.
- Swift, D. L., Lavie, C. J., Johannsen, N. M. *et al.* (2013). Physical activity, cardiorespiratory fitness, and exercise training in primary and secondary coronary prevention. *Circulation Journal*, 77(2), 281-292.
- Tildesley, N. T., Kennedy, D. O., Perry, E. K., Ballard, C. G., Savelev, S., Wesnes, K. A. i Scholey, A. B. (2003). Salvia lavandulaefolia (Spanish sage) enhances memory in healthy young volunteers. *Pharmacology and Biochemical Behavior*. 75(3), 669-674.
- Troiano, R. P., Berrigan, D., Dodd, K. W. *et al.* (2008). Physical activity in the United States measured by accelerometer. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 40(1), 181-188.
- Tully, M. W., Lambros, K. i Musallam, K. (1998). The eating behavior scale: a simple method of assessing functional ability in patients with Alzheimer's disease. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, 2(2), 119-21.
- Van Gaal, L. F., Mertens, I. L. i De Block, C. E. (2006). Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*, 444, 875-880.
- Waynman, S. i Gomez-Pinilla, F. (2006). Revenge of the «sit»: how lifestyle impacts neuronal and cognitive health through molecular systems that interface energy metabolism with neuronal plasticity. *Journal of Neuroscience Research*, 84(4), 699-715.
- Visioli, F. i Burgos-Ramos, E. (2016). Selected micronutrients in cognitive decline prevention and therapy. *Molecular Neurobiology*, 53(6), 4083-4093.
- Volkert, D., Berner, Y. N., Berry, E., Cederholm, T., Coti Bertrand, P., Milne, A. *et al.* (2006). ESPEN guidelines on enteral nutrition: geriatrics. *Clinical Nutrition*, 25, 330-60.
- Voss, M. W., Carr, L. J., Clark, R. *et al.* (2014). Revenge of the «sit» II: does lifestyle impact neuronal and cognitive health through distinct mechanisms associated with sedentary behavior and physical activity? *Mental Health and Physical Activity*, 7(1), 9-24.
- Walsh, N. P., Gleeson, M., Shephard, R. J. *et al.* (2011). Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exercise Immunology Review*, 17, 6-63.
- Wilson, R. (2012). The Natural History of Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *Psychology and Aging*, 27(4), 1008-1017.
- Wilson, R., Leurgans, S., Boyle, P. *et al.* (2010). Neurodegenerative basis of age-related cognitive decline. *Neurology*, 75(12), 1070-1078.
- Wood, J. G., Rogina, B., Lavu, S., Howitz, K., Helfand, S. L., Tatar, M. i Sinclair, D. (2004). Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. *Nature*, 430(7000), 686-689.
- Yang, F., Lim, G. P., Begum, A. N., Ubeda, O. J., Simmons, M. R., Ambegaokar, S. S., Chen, P. P., Kaye, R., Glabe, C. G., Frautschi, S. A. i Cole, G. M. (2005). Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo. *Journal Biological Chemistry*, 280(7), 5892-5901.
- Zecca, L., Youdim, M. B., Riederer, P., Connor, J. R. i Crichton, R. R. (2004). Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders. *Natural Review on Neuroscience*, 5(11), 863-873.
- Zhao, J. (2007). Nutraceuticals, nutritional therapy, phytonutrients, and phytotherapy for improvement of human health: a perspective on plant biotechnology application. *Recent Patological Biotechnology*, 1(1), 75-97.