
Nutrición y enfermedades neurodegenerativas

PID_00269492

Marta Portero Tresserra
Sònia Pineda Hernández

Tiempo mínimo de dedicación recomendado: 4 horas



Marta Portero Tresserra

Sònia Pineda Hernández

El encargo y la creación de este recurso de aprendizaje UOC han sido coordinados por la profesora: Laura Esquiús de la Zarza (2020)

Primera edición: febrero 2020
© Marta Portero Tresserra, Sònia Pineda Hernández
Todos los derechos reservados
© de esta edición, FUOC, 2020
Av. Tibidabo, 39-43, 08035 Barcelona
Realización editorial: FUOC

Ninguna parte de esta publicación, incluido el diseño general y la cubierta, puede ser copiada, reproducida, almacenada o transmitida de ninguna forma, ni por ningún medio, sea este eléctrico, químico, mecánico, óptico, grabación, fotocopia, o cualquier otro, sin la previa autorización escrita de los titulares de los derechos.

Índice

Introducción.....	5
1. Enfermedades neurodegenerativas: epidemiología y etiología.....	7
1.1. Demencia	7
1.2. Alzheimer	8
1.3. Esclerosis	10
1.4. Parkinson	11
2. Factores de riesgo de las enfermedades neurodegenerativas..	14
2.1. Nutrición	14
2.2. Estilo de vida	16
3. Nutrigenómica y salud cerebral.....	18
4. Prevención: Alimentación neuroprotectora.....	19
4.1. Dieta	19
4.2. Polifenoles	20
4.3. Antioxidantes: flavonoides, carotenoides, vitamina E y C	22
4.4. Otros nutrientes	23
5. Prevención: estilo de vida.....	26
6. Recomendaciones nutricionales para el tratamiento y mejora de las enfermedades neurodegenerativas.....	30
Bibliografía.....	35

Introducción

Las **enfermedades neurodegenerativas** son **enfermedades crónicas** que **tienden a generar una gran discapacidad física, intelectual y social** y, por lo tanto, **dependencia y disminución de la calidad de vida**, conllevando ello un importante **padecimiento individual y social** por parte de la persona afectada y de sus familias. Asimismo, producen una **significativa repercusión laboral** y un **alto gasto económico** debido a la atención social y sanitaria que precisan (figura 1).

Figura 1. Factores asociados a las enfermedades neurodegenerativas



Fuente: elaboración propia

Definimos como enfermedades neurodegenerativas aquellas **patologías, hereditarias o adquiridas**, en las que se produce una **disfunción progresiva del sistema nervioso central (SNC)**. La mayoría de estas enfermedades se caracterizan por un **mecanismo patogénico común** consistente en **agregación y acumulación de proteínas mal plegadas** que se depositan en forma de agregados intracelulares o extracelulares y producen la muerte celular. **Cada enfermedad se caracteriza por presentar una vulnerabilidad selectiva neuronal a nivel del SNC**, lo que condiciona la degeneración de áreas concretas, produciendo los síntomas correspondientes a la pérdida de función de las mismas.

Existe una **estrecha relación entre las enfermedades neurológicas y la nutrición**. Por un lado, hay factores relacionados con la **situación nutricional** y con la **dieta** que pueden favorecer el desarrollo de enfermedades neurológicas. Por otro, los pacientes con enfermedades neurológicas, agudas o crónicas,

presentan un **elevado riesgo nutricional** como consecuencia de diversos factores. Así pues, las enfermedades neurodegenerativas producen **alteraciones en el nivel de conciencia o en los mecanismos de deglución** que con frecuencia hacen **necesario un soporte nutricional especializado**, tanto a nivel hospitalario como domiciliario. Los datos sobre nutrición enteral domiciliaria (NED) recogidos por el grupo de trabajo NADYA muestran **que más del 40 % de los pacientes que recibieron este soporte nutricional en España en el año 2010 sufrían una enfermedad neurológica**.

Los **síntomas** que acompañan a muchas enfermedades neurológicas **pueden contribuir al desarrollo de malnutrición**. El **descenso de la ingesta, la aparición de síntomas digestivos, los cambios en el gasto energético y el efecto de ciertos fármacos son elementos que contribuyen a la presencia de desnutrición**. Esta circunstancia empeora el pronóstico vital, aumenta el riesgo de complicaciones y disminuye las posibilidades de rehabilitación del paciente.

Dado que el mayor factor de riesgo de las enfermedades neurodegenerativas es la edad, se espera que el número de casos aumente con los años. Las terapias farmacológicas están aún poco desarrolladas, por eso es importante reducir el riesgo de sufrir enfermedades neurodegenerativas utilizando estrategias efectivas basadas en la nutrición y el estilo de vida.

1. Enfermedades neurodegenerativas: epidemiología y etiología

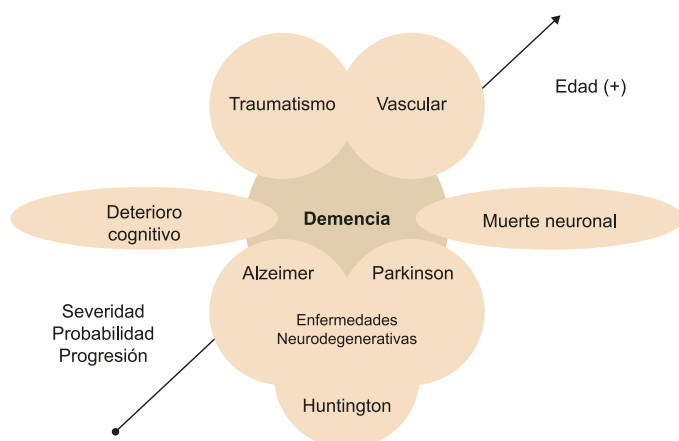
Las enfermedades neurodegenerativas (END) incluyen numerosos procesos que están adquiriendo un **gran protagonismo debido al envejecimiento de la población**, dada su alta prevalencia y coste social.

A pesar de que los estudios epidemiológicos de que disponemos dan resultados dispares, **la población afectada por estas enfermedades podría llegar al millón de personas**. Si tenemos en cuenta, además, que la población española está envejeciendo y que este es uno de los factores ligados a gran parte de estas enfermedades, **podemos prever que esta cantidad de afectados llegaría, en algunas de estas patologías, a cuadruplicarse en los próximos 50 años**.

1.1. Demencia

La demencia es el **síntoma común de varias enfermedades que afectan al sistema nervioso** y es el término utilizado para describir el **deterioro cognitivo**. En general, la causa principal se asocia a la **muerte de células cerebrales** y se clasifica según la enfermedad en la que aparezca, como la ocurrida en las **enfermedades neurodegenerativas**. La principal enfermedad neurodegenerativa con sintomatología asociada a la demencia es la enfermedad de Alzheimer, que es la que posee la mayor prevalencia y se caracteriza por acumulaciones proteicas en el tejido cerebral (placas de A β y ovillos de Tau) y la progresiva disminución de células nerviosas, de sinapsis y del tamaño total del cerebro, tal y como se estudiará en el siguiente apartado. Estos cambios fisiológicos también se observan en la enfermedad de Parkinson, la demencia frontotemporal (FTD) y la enfermedad de Huntington, que también implican demencia durante su desarrollo. La segunda causa más frecuente de **demencia** es la **vascular (VaD)**, causada por patologías cerebrovasculares, en la que ocurren infartos que alteran el flujo sanguíneo normal en el tejido cerebral y lo privan de oxígeno. Asimismo, puede ocurrir demencia posterior a una **lesión traumática** y tanto la probabilidad de desarrollar demencia como la severidad de sus síntomas una vez diagnosticada incrementan con la edad, aunque no es algo frecuente durante el envejecimiento (figura 2).

Figura 2. Representación esquemática de la demencia: Síntoma común de varias patologías neuronales caracterizado por el deterioro cognitivo y muerte neuronal, aumentando su probabilidad, severidad y progresión con la edad



Fuente: elaboración propia

En un estudio realizado por el grupo de Jesús de Pedro Cuesta de CIBERNED sobre las demencias más frecuentes en España y el grado de afectación en la población, se ha concluido que la prevalencia de la demencia en centro y noreste de España es mayor en mujeres y aumenta con la edad. Además, la demencia más frecuente es la asociada al Alzheimer, así en España **hay alrededor de 600 000 personas que sufren de demencia** y cerca de 400 000 con enfermedad de Alzheimer. De las 12 232 personas entrevistadas, se detectaron 1 194 casos de demencia (707 de la enfermedad de Alzheimer y 238 con demencia vascular). Los resultados mostraron una alta variación de la prevalencia, siendo hasta cuatro veces mayor entre el grupo de mayor edad y aumentando en las mujeres sobre todo en algunas regiones. Con respecto al resto del mundo, se estima que hay 47,5 millones de pacientes con demencia y se diagnostica un nuevo caso cada 4 segundos.

1.2. Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) representa **la forma más frecuente de demencia** en nuestro entorno. Desde un punto de vista cuantitativo, se estima que **el 5-7 % de la población mayor de 65 años padece esta enfermedad**; las cifras llegan a alcanzar el **30-35 %** cuando hablamos de grupo etario **superior a 85 años**. En nuestro país las cifras varían entre 600 000 y 700 000 afectados. Aunque la EA ocurre en todas las poblaciones raciales y étnicas, sigue sin resolverse si la incidencia y la prevalencia difieren significativamente entre los grupos. **Las tasas difieren según el género**, ya que las mujeres presentan una tasa más alta que los hombres. Además, se espera que estos valores sigan creciendo a medida que aumenta el número de población de la tercera edad.

Nota

En la demencia es clave la pérdida de memoria como síntoma del deterioro cognitivo, pero esto no la hace una enfermedad por sí sola.

Contenido complementario

Si deseas saber más detalles acerca de este estudio sigue el siguiente vínculo: <https://www.ciberned.es/noticias/blog/418-prevalencia-de-la-demencia-en-espana.html>

La EA debe ser entendida en el momento actual como una enfermedad neurodegenerativa de **etiología desconocida** pero con un mayor conocimiento de los hechos fisiopatológicos que acontecen en el cerebro de estos pacientes. **La edad** es quizás el **factor de riesgo más fuerte de todos**, con una prevalencia que aumenta rápidamente entre los 65 y los 85 años. Después de los 85 años, hasta el 35 % de las personas tendrán EA. Aunque la EA se describió por primera vez en 1907, no fue hasta la década de 1950 que se hizo alguna sugerencia de influencia genética y se reiteró a principios de la década de 1980. Desde entonces, numerosos estudios han demostrado que la EA es altamente heredable (~ 80 %), pero también es genéticamente compleja. Los gemelos monocigóticos son más frecuentemente concordantes para la EA que los gemelos dicigóticos y los antecedentes familiares de demencia siguen siendo el factor de riesgo más importante en la EA, elevando el riesgo hasta 5 veces.

La **pérdida significativa de peso** es un fenómeno apreciable en el anciano con demencia. Sus cifras porcentuales o absolutas varían y pueden ir desde los **300 g/año hasta el 5-10 % del peso en seis meses**. Existen varios fenómenos y situaciones (figura 3) que pueden explicar, al menos en parte, esta pérdida de peso:

- La **atrofia de la región temporal mesial** incide directamente en la **búsqueda, el reconocimiento y la preparación de la comida**, así como en las **motivaciones** para esas conductas. La atrofia en esa región cortical se correlaciona directamente con la disminución en el IMC. Es posible que otras estructuras neocorticales como la corteza cingulada anterior también participen en este proceso.
- La **existencia de un proceso activo de carácter catabólico**. El incremento de sustancias proinflamatorias tipo citoquinas puede originar alteraciones conductuales como anorexia, fatiga, malestar y alteraciones del sueño. También trastornos fisiológicos como aumento de temperatura y gasto energético, respuesta hormonal estresante del cortisol, pérdida muscular y degradación proteica, hiperinsulinemia, aumento de respuesta hepática, menor vaciado gástrico y del tránsito intestinal, entre otras.
- La **pérdida de memoria** de estos pacientes hace que caigan en la monotonía al cocinar **comidas repetitivas y poco variadas** o simplemente se **olviden de comer**. El trastorno apráxico puede llevar al enfermo a una desorganización del proceso de comer. No usará correctamente los cubiertos o puede mantener los alimentos mucho tiempo en la boca sin llegar a masticarlos.
- El **estado depresivo o las crisis de ansiedad** provocan **inapetencia** e incluso **somatizaciones** de tipo digestivo, pudiendo llegar a la negación total ante cualquier tipo de ingesta. En los estados de inquietud psicomotriz

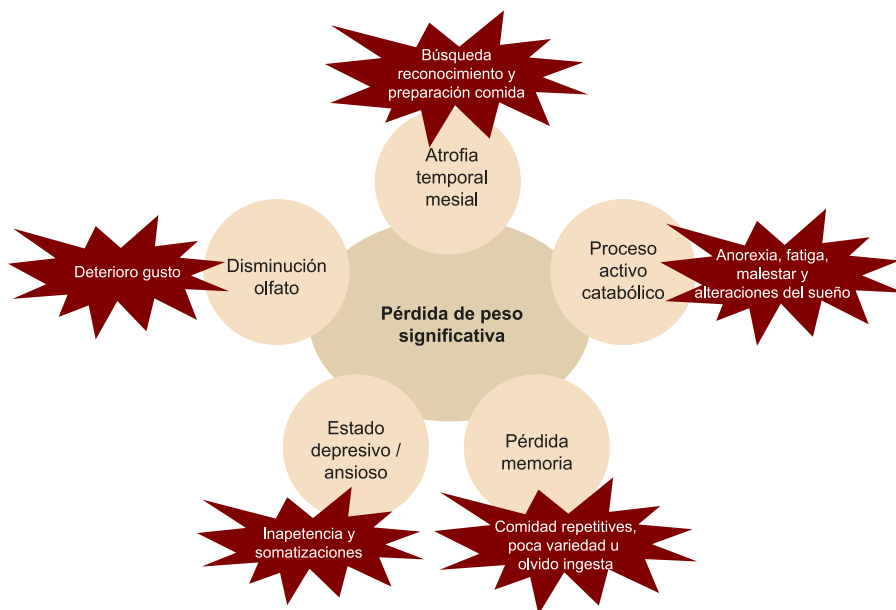
Nota

Los hallazgos que constituyen la base para el diagnóstico son la presencia de placas neuríticas constituidas por el depósito de proteína β -amiloide y la existencia de ovillos neurofibrilares formados por depósitos de proteína tau hiperfosforilada. Sobre esos hallazgos se produce una pérdida de sinapsis y, finalmente, muerte neuronal.

los pacientes se distraen con facilidad a la hora de comer y pueden rechazar la comida.

- La **disminución de la percepción sensorial de olores y, en consecuencia, el deterioro del gusto**. La pérdida de papilas gustativas y de la salivación propicia sequedad en la boca que fomenta infecciones gingivales y una notoria pérdida en la capacidad de discriminar sabores.

Figura 3. Representación esquemática de los factores y situaciones parcialmente explicativos de la pérdida de peso en la EA

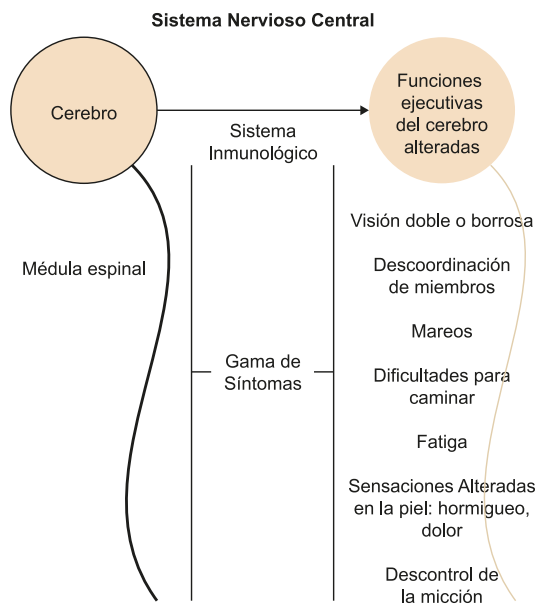


Fuente: elaboración propia

1.3. Esclerosis

La **esclerosis múltiple (EM)** es una enfermedad que afecta al **sistema nervioso central**, es decir, al **cerebro y la médula espinal** y que consecuentemente causa una amplia gama de potenciales síntomas o problemas que pueden provocar discapacidad. La causa de la EM, como **enfermedad autoinmune**, radica en la respuesta del sistema inmunitario (por la combinación de factores genéticos y ambientales presentes en algunas personas) de **atacar la mielina**, vaina que recubre las fibras nerviosas, ocasionando **problemas de comunicación entre el cerebro y el resto del cuerpo** (figura 4).

Figura 4. Representación esquemática de la esclerosis múltiple, patología del sistema nervioso central (cerebro y médula espinal) causada por una reacción autoinmune que «desmieliniza» las neuronas, produciendo déficits en su comunicación y consecuentemente la gama de síntomas que la caracterizan



Fuente: elaboración propia

Dependiendo del tipo de EM que se tenga, los síntomas pueden aparecer en fases o empeorar y progresar constantemente con el tiempo. En la forma remitente o recurrente (EMRR), que es el tipo más frecuente y que afecta al 80 % de las personas con esclerosis múltiple, hay una fase inicial asintomática incluso durante varios años, pero se producen lesiones inflamatorias en el sistema nervioso central, hay brotes imprevisibles que duran días o semanas y luego remiten y desaparecen. En la EM de tipo secundaria progresiva (EMSP) el grado de discapacidad empeora entre brotes y entre un 30-50 % de los pacientes de EMRR desarrollarán EMSP, caracterizada por la progresión continua con o sin recidivas ocasionales, remisiones poco importantes y fases de estabilidad. Por último, la EM primaria progresiva (EMPP) es menos frecuente y solo afecta al 10 % del total de pacientes con EM. Se caracteriza por la ausencia de brotes definidos, pero hay un comienzo lento y un empeoramiento constante de los síntomas sin un periodo intermedio de remisión, sin episodios tipo recidiva, ni periodos de remisión, solo fases de estabilidad ocasionales y mejorías pasajeras poco importantes. **En España 47 000 personas tienen EM, 600 000 en Europa y 2 500 000 en el resto del mundo, siendo el 70 % mujeres y se estima que entre 4 y 8 de cada 100 000 personas desarrollarán la enfermedad.**

1.4. Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es un **proceso neurodegenerativo de etiología no claramente filiada**, pero previsiblemente **multifactorial**, que resulta de la **disminución de los niveles de dopamina en los ganglios basales cerebrales**. Las lesiones anatomopatológicas consisten en degeneración del sistema nigroestriado y presencia de cuerpos de Lewy en el citoplasma de las neuronas que sobreviven.

Nota

En la EM son clave los síntomas relacionados con alteraciones en el funcionamiento del sistema nervioso central, tales como: visión borrosa o doble, movimiento descontrolado de brazos y/o piernas, desbalance, descoordinación y mareos que conllevan a dificultades para caminar, sensación alterada (dolor u hormigueo en distintas partes del cuerpo), fatiga, rigidez muscular y espasmos, funciones ejecutivas del cerebro alteradas (pensamiento abstracto, aprendizaje, planificación) y del control de la vejiga (micción alterada).

Contenido complementario

Si deseas saber más detalles acerca de este estudio sigue el siguiente vínculo: <https://www.esclerosismultiple.com/>

En los últimos años, el interés de la comunidad científica en la EP ha crecido sustancialmente, desencadenado por el descubrimiento de varias mutaciones monogénicas causales. Sin embargo, estas mutaciones probablemente solo expliquen una pequeña parte de todas las EP y alrededor del 90 % de los casos son aparentemente esporádicos. A pesar de las ideas derivadas de la investigación genética, los mecanismos patogénicos exactos subyacentes a la pérdida selectiva de células dopaminérgicas en la EP aún no se comprenden. El pensamiento actual es que **la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y el mal manejo de proteínas tienen un papel central en la patogénesis de la EP 1**, y que **en la EP esporádica estos procesos vienen inducidos por factores no genéticos, probablemente en interacción con genes de susceptibilidad.**

Se estima una **incidencia de 20 casos por cada 100 000 habitantes/año**, con un pico de máxima incidencia entre los **60-70 años**.

Esta enfermedad en la actualidad sería catalogada como crónica, irreversible y progresiva.

La EP presenta una amplia y variada gama de síntomas como:

- Síntomas fundamentales: acinesia, bradicinesia, temblor, rigidez, trastornos posturales.
- Trastornos del sueño.
- Trastornos psiquiátricos y conductuales: depresión, psicosis, deterioro cognitivo.
- Síntomas disautonómicos: estreñimiento, disfagia, seborrea, incontinencia.
- Otros síntomas: anosmia, hiposmia, disartria, disfonía.

Las alteraciones motoras, psíquicas y disautonómicas que observamos en los pacientes con EP pueden conducir a una disminución de la ingesta por la pérdida de habilidad para comer y disminución del apetito. Además, se asocian, con una significativa frecuencia, a un importante número de **manifestaciones digestivas: salivación anormal, disfagia, náuseas, estreñimiento y disfunción defecatoria** (figura 5).

Figura 5. Posibles consecuencias de las alteraciones motoras, psíquicas y disautonómicas de la EP



Fuente: elaboración propia

2. Factores de riesgo de las enfermedades neurodegenerativas

2.1. Nutrición

Desde hace miles de años se sabe que el estilo de vida tiene un efecto más que relevante tanto en el funcionamiento del cuerpo como en el de la mente. Así, hay que tener en cuenta que se establece una relación interdependiente entre los procesos fisiológicos que se dan en las distintas partes del cuerpo y el funcionamiento fisiológico de nuestro cerebro y, por lo tanto, con los procesos cognitivos. En la antigua Grecia los sabios ya postulaban las ventajas de cuidar la dieta y durante la Roma imperial ya se describían citas universalmente conocidas como «mens sana in corpore sano». En los últimos años, un mayor número de estudios científicos comprueban la importancia de la relación interconectada, interdependiente y bidireccional que existe entre nuestro organismo y los procesos cognitivos y emocionales. Así, coincidiendo con creencias milenarias, el cuidado que tengamos de nuestro cuerpo repercutirá de manera directa sobre el funcionamiento homeostático de nuestro cerebro, sobre su estructura física y, por tanto, en la eficiencia y el desarrollo de las funciones cognitivas.

Por otro lado, la falta de medicación farmacológica eficaz en el caso de las enfermedades neurodegenerativas ha incentivado el estudio de los estilos de vida y las conductas relacionadas con la salud como factores de riesgo y de protección. Concretamente, se ha investigado cómo la dieta y un estilo de vida sano mejoran o reducen el impacto del envejecimiento en el sistema nervioso y ayudan a preservar las estructuras cerebrales relacionadas con los procesos cognitivos.

En este sentido, se han investigado diferentes nutrientes y tipos de alimentación que pueden tener efectos beneficiosos en la prevención de la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas. Por ejemplo, se ha sugerido que la restricción calórica (RC), en el contexto de consumo adecuado de nutrientes, podría tener beneficios sobre la salud y la esperanza de vida incluyendo la preservación de la función cognitiva. Investigaciones sobre el tema, sugieren que la **restricción calórica** (reducción en el consumo de calorías de la dieta) posee el efecto de **disminuir la probabilidad de desarrollar enfermedades neurodegenerativas** frecuentemente asociadas al envejecimiento, como el Alzheimer, el Parkinson y el Huntington. Durante el envejecimiento ocurren cambios en la expresión de genes en las células cerebrales que codifican proteínas involucradas en las respuestas inmunes innatas, el estrés oxidativo y el metabolismo energético. Sin embargo, **la restricción calórica suprime la expresión de dichos genes** y promueve la expresión de genes que inducen la

supervivencia neuronal, la plasticidad, factores tróficos e incluso la neurogénesis en modelos animales, retrasando el envejecimiento cerebral a nivel molecular, lo que podría ser la base del **efecto neuroprotector** de la restricción calórica en la preservación de la función cerebral en **enfermedades neurodegenerativas** (figura 3).

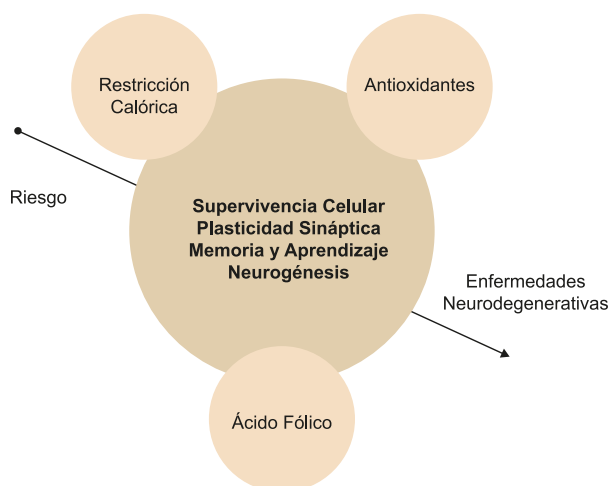
Un reconocido **nutriente esencial** para el desarrollo y funcionamiento normal del **sistema nervioso central**, clave para evitar el desarrollo de enfermedades **neurodegenerativas** como el Alzheimer y el Parkinson, es el **ácido fólico** (conocido también como vitamina B9). Se halla en nuestra dieta en los **vegetales verdes, las frutas cítricas, los frutos secos, el hígado y los granos enteros**. En nuestro organismo, una serie de reacciones bioquímicas requieren grupos metilo y el suministro dietético normal de estos grupos de un átomo de carbono son insuficientes para satisfacer nuestra demanda, que es suplida por el ácido fólico obtenido a través de la dieta. Es por ello que muchos alimentos procesados son suplementados con dicho nutriente para evitar el efecto perjudicial que tiene su deficiencia sobre el desarrollo y la actividad del sistema nervioso (figura 6).

Existe una variedad de **productos naturales** y sintéticos que poseen actividad **antioxidante**, con reconocidos **efectos beneficiosos en trastornos mentales relacionados con la edad**. Entre estos productos se incluye la **vitamina E y C**, que serán discutidos en detalle posteriormente, la **coenzima Q10**, el **ácido lipoico**, la **creatina** y el extracto de **ginkgo biloba**. La **coenzima Q10**, la **ubiquinona**, se asocia con los complejos enzimáticos mitocondriales, siendo un componente de la cadena transportadora de electrones, por su capacidad de oxidarse-reducirse, transportando un electrón en el proceso, por lo que es un **antioxidante biosintetizado endógenamente** como el colesterol, con el cual comparte una ruta biosintética. Por otro lado, el **ácido lipoico** es un compuesto endógeno de las células animales que funciona como **coenzima de complejos enzimáticos importantes en el metabolismo energético**, ya que es capaz de oxidarse-reducirse, transportando un electrón en el proceso al igual que el Q10. El ácido lipoico tiene **acciones citoprotectoras y antioxidantes**, y está **presente en casi todos los alimentos**, con mayor cantidad en las **espinacas, el brócoli, el extracto de levadura y las vísceras como el riñón y el hígado**.

En el caso de la **creatina**, al aumentar los niveles de fosfocreatina en las células cerebrales, mejora su producción de energía, por lo que se **reduce la producción de radicales libres** en el metabolismo aeróbico, lo cual se cree que fundamenta su **efecto neuroprotector**. Finalmente, datos disponibles sugieren que el **ginkgo biloba** (antioxidante natural) tiene **efectos beneficiosos en el sistema nervioso**, aunque debido a la existencia de estudios contradictorios, serán necesarios otros estudios antes de que pueda ser recomendado como prevención primaria de trastornos neurodegenerativos.

En resumen, a través de la evidencia mostrada en los estudios relacionados con el efecto de los **antioxidantes** en cuanto a reductores de las consecuencias de las enfermedades mentales en las funciones cerebrales, se sugiere que el **estrés oxidativo se encuentra posiblemente implicado como factor en la patogénesis del deterioro cognitivo y la demencia observada en las patologías neurodegenerativas**. Así, múltiples líneas de evidencia indican que el estrés oxidativo no solo participa fuertemente en una etapa temprana de la enfermedad de Alzheimer antes de la citopatología, sino que también juega un papel importante en la inducción y activación de múltiples vías de señalización celular que contribuyen a la formación de lesiones de sustancias tóxicas y luego promueven el desarrollo de la enfermedad. Por lo tanto, **los antioxidantes exógenos (como vitamina E y C, carotenoides, flavonoides) disminuyen el daño mediado por radicales libres** causado por reacciones tóxicas en cadena en las células neuronales y reducen la toxicidad del beta-amiloide en estudios *in vitro* de cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer (figura 6).

Figura 6. Modelo de los mecanismos mediante los cuales maneras de alimentarse como la restricción calórica, el consumo de antioxidantes y el ácido fólico disminuyen el riesgo de sufrir enfermedades neurodegenerativas, ya que las neuronas responden activando la expresión de genes que codifican proteínas, promueven la supervivencia neuronal y la plasticidad (neurogénesis, crecimiento de neuritas y plasticidad sináptica)



Fuente: elaboración propia

2.2. Estilo de vida

La actividad física y el sedentarismo son importantes para los procesos cognitivos y están relacionados con la salud física y cognitiva. **Las personas con deterioro cognitivo leve y grave son menos activas y más sedentarias**. La conducta sedentaria es aquella que incluye actividades como estar sentado, ver la televisión, estar estirado...

El impacto del sedentarismo ha sido menos estudiado que los efectos de la actividad física.

El sedentarismo, así como una baja actividad física, han sido asociados a una función cognitiva pobre y a un incremento del riesgo de deterioro cognitivo. También ha sido relacionado con numerosas enfermedades cróni-

cas, como la diabetes mellitus tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares. Estas enfermedades crónicas están asociadas al incremento del deterioro cognitivo y la demencia, por lo tanto, **el sedentarismo es un factor de riesgo para la salud cognitiva.**

Los patrones de actividad física y sedentarismo empeoran desde la infancia hasta la edad adulta y luego se estabilizan de la edad adulta media en adelante. Por lo tanto, es plausible que los adultos mayores con incluso deterioro cognitivo leve sean menos activos y más sedentarios durante toda su vida adulta y que este comportamiento tenga un continuo en la edad adulta tardía.

También es plausible que exista una asociación recíproca, de modo que la conversión a MCI influya en la actividad física y el sedentarismo. En particular, este efecto podría ocurrir a través de la **disminución de la función ejecutiva.** Brevemente, la función ejecutiva es un término amplio utilizado para definir la planificación y la resolución de problemas y se sabe que disminuye significativamente con la edad. Se ha demostrado que la pérdida de la capacidad de la función ejecutiva tiene un impacto negativo en la independencia y la funcionalidad de los adultos mayores. La evidencia creciente también sugiere que la actividad física y el sedentarismo tienen una relación bidireccional con la función ejecutiva, de modo que los cambios en la función ejecutiva pueden predecir cambios en los niveles de actividad, y viceversa. Por lo tanto, los adultos mayores que viven con este tipo de enfermedades pueden tener dificultades para tomar decisiones sobre participar en la actividad física y el sedentarismo, debido al deterioro de las capacidades de la función ejecutiva.

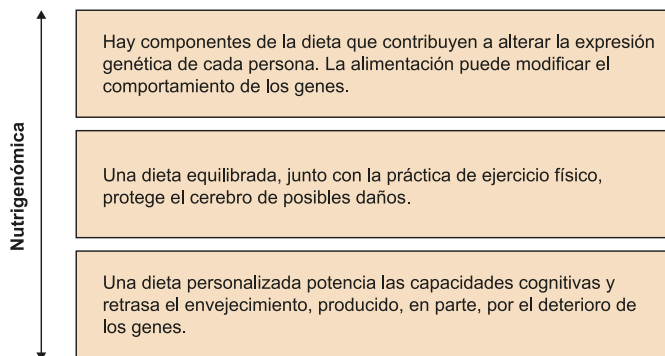
Así mismo, **el estrés es un factor en el desarrollo de muchas afecciones crónicas, incluida la EA,** y los niveles de glucocorticoides a menudo se correlacionan con déficits cognitivos y patología. **La relación entre el estrés y el sistema inmunitario** puede desempeñar un papel importante para explicar el vínculo entre el estrés y la EA. Si el estrés contribuye a la patología de EA o es su resultado no está del todo claro; sin embargo, es posible que la patología de EA y el estrés actúen en un ciclo de retroalimentación positiva, ambos exacerbándose recíprocamente. El bienestar psicológico es importante para un envejecimiento saludable. Se ha asociado un mal bienestar psicológico, medido por el vigor y la actividad autoinformados, con una mayor patología de EA en sujetos con deterioro cognitivo leve, en comparación con los controles, medidos con imágenes PET. Se han dado resultados similares en estudios asociados a un sentido de propósito en la vida, en los que el análisis *post mortem* de 246 adultos mayores reveló que los niveles más altos de propósito redujeron la patología y cognición de EA.

3. Nutrigenómica y salud cerebral

La nutrigenómica o nutrigenética es la unión de dos disciplinas cuyo conocimiento es esencial para la salud humana: la genética y la nutrición. Aunque cada una de ellas ha tenido gran éxito en la resolución de problemas muy específicos, a la hora de abordar enfermedades complejas y comunes que azotan a la sociedad industrializada se necesitan la una a la otra, ya que la genética interacciona con el medio ambiente (por ejemplo, la dieta) para definir la predisposición individual a padecer estas enfermedades, pero también para su prevención y terapia y para mejorar las capacidades cerebrales. Por lo tanto, la utilidad de la nutrigenómica es conocer las bases moleculares de nuestro riesgo individual de enfermedad, entender cómo los componentes de los alimentos actúan sobre nuestro metabolismo y, finalmente, hacer una prevención y terapia individual de acuerdo a los genes.

La nutrigenómica se basa en tres ideas fundamentales expuestas en la figura 7:

Figura 7. Ideas fundamentales de la nutrigenómica



Fuente: elaboración propia

4. Prevención: Alimentación neuroprotectora

4.1. Dieta

Entre las estrategias que pueden aplicarse para disminuir la probabilidad de sufrir enfermedades neurodegenerativas está la alimentación **neuroprotectora** (*revisar el concepto al final de esta sección*), representando un recurso valioso en la **prevención más que en la intervención** de algunas enfermedades del sistema nervioso central, en **asociación con un estilo de vida saludable** que incluye hábitos alimenticios correctos y actividad física moderada. Como terapia complementaria y alternativa, la **medicina herbal** o **fitoterapia** se refiere al uso médico de los órganos de las plantas (**hojas, tallos, raíces, flores, frutos y semillas**) por sus propiedades curativas. En general, los productos herbales contienen mezclas complejas de componentes activos (fitoquímicos), incluidos fenilpropanoides, isoprenoides y alcaloides, y a menudo es difícil determinar qué componente de las plantas tiene actividad biológica (figura 8).

En el contexto de la **prevención neuroprotectora de la alimentación**, la llamada terapia nutricional es un sistema de mejoramiento de los síntomas de las enfermedades neurodegenerativas utilizando alimentos funcionales, ya que se sabe que una **dieta equilibrada proporciona una fuente de energía y nutrientes que benefician la salud**, como lo observado al consumir bebidas vegetales, ricas en numerosos productos químicos bioactivos. Consumidos como parte de una dieta normal, los alimentos vegetales no solo son una fuente de nutrientes y energía, sino que también pueden proporcionar **beneficios para la salud** más allá de las funciones nutricionales básicas, en virtud de sus terapias dietéticas basadas en los mencionados fitoquímicos.

Un tipo de **alimentación** al que se le han asociado **propiedades neuroprotectoras** es la **dieta mediterránea**, que aglutina los hábitos alimenticios comunes entre las poblaciones que bordean el mar Mediterráneo, caracterizados por la **ingesta alta de frutas, verduras, grasas monoinsaturadas, pescado, granos enteros, legumbres y nueces, y un consumo bajo de carne roja, lácteos y alcohol**.

Así, la adherencia a esta **dieta** puede ayudar a disminuir el riesgo de padecer la enfermedad de **Parkinson**. En este sentido, los polifenoles vegetales pueden activar **vías moleculares similares a las dietas de restricción calórica**, lo que ayuda a explicar las propiedades neuroprotectoras de la dieta de estilo mediterráneo (figura 8).

Para tener en cuenta...

Revisando la literatura que asocia la adherencia a la dieta de estilo mediterráneo con marcadores de enfermedades neurodegenerativas, se desprenden de estudios epidemiológicos que existe un efecto neuroprotector que promueve la salud del cerebro disminuyendo el deterioro cognitivo.

En resumen, es abundante la evidencia de trastornos cognitivos y su alta incidencia en nuestra sociedad moderna, pero existe una escasez de literatura sobre ciertos trastornos neurodegenerativos menos comunes y sobre los marcadores biológicos de la neurodegeneración.

Tal y como se ha mencionado, actualmente no se dispone de terapias curativas para el tratamiento de ciertas enfermedades neurodegenerativas, por lo que los esfuerzos de investigación se han dirigido hacia la identificación de objetivos para la prevención. La **modificación del estilo de vida y los comportamientos saludables**, como una dieta equilibrada, son objetivos de salud pública particularmente eficaces en la prevención de **ciertas enfermedades**. Dada la asociación existente entre la salud cardiovascular y cerebral, los investigadores sostienen que los patrones dietéticos cardioprotectores bien establecidos, como la **dieta de estilo mediterráneo**, pudieran serlo también para las enfermedades neurodegenerativas. La evidencia científica sugiere que compuestos específicos pueden actuar como «**imitadores de restricción calórica**», activando vías similares a las dietas de restricción calórica. Aunque se han estudiado varios compuestos, los polifenoles vegetales encontrados en el aceite de oliva extra virgen y el vino tinto han resultado de particular interés (figura 8).

4.2. Polifenoles

Los compuestos polifenólicos son ubicuos en las plantas, y miles de polifenoles están contenidos en la **dieta humana, principalmente en frutas, verduras, granos, semillas, nueces, aceite de oliva y bebidas, incluido el vino y el té**. La ingesta diaria de polifenoles en la dieta se estima aproximadamente entre 0,15 y 1 g al día. Entre estos, los flavonoides representan el grupo más abundante en nuestra dieta, que consiste principalmente en **flavanoles, flavonoles y flavonas (por ejemplo, luteolina y antocianinas)**. La diversidad estructural de los flavonoides se basa en un anillo de pirano flanqueado por dos o más anillos de fenilo y que varía en el grado de insaturación y el patrón de hidroxilación y polimerización. Un segundo grupo importante que se consume en la dieta son los fenilpropanoides. **También vale la pena mencionar, debido a su presencia en vino y aceite de oliva, el resveratrol y el tirosol, respectivamente** (figura 8).

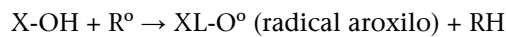
Los estudios epidemiológicos, nutricionales y celulares respaldan la hipótesis de que la **ingesta dietética de polifenoles** en extractos y bebidas puede ser beneficiosa en el envejecimiento normal del cerebro y en la prevención de enfermedades **neurodegenerativas**. La epidemiología indica que un **consumo moderado de vino tinto**, una bebida que contiene gran cantidad de diversos polifenoles, **reduce la incidencia** de ciertos trastornos neurológicos relacionados con la edad, incluyendo la enfermedad de **Alzheimer** y la **demencia**. Del mismo modo, un estudio asoció un menor riesgo a desarrollar la enfermedad de **Parkinson con el consumo de una cucharada diaria de aceite de oliva**. Con el objetivo de **reducir la incidencia** de la enfermedad de **Alzheimer**,

Nota

La neuroprotección se refiere a las estrategias y mecanismos endógenos y exógenos (relativos) capaces de defender el sistema nervioso central contra las lesiones neuronales debidas a trastornos agudos (por ejemplo, derrame cerebral o trauma) o crónicos (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson) que causan muerte neuronal y/o neurodegeneración.

también se ha fomentado la eficacia terapéutica que tiene la administración oral del extracto vegetal de **ginkgo biloba**, por su riqueza en **flavonoides y terpenoides** (figura 8).

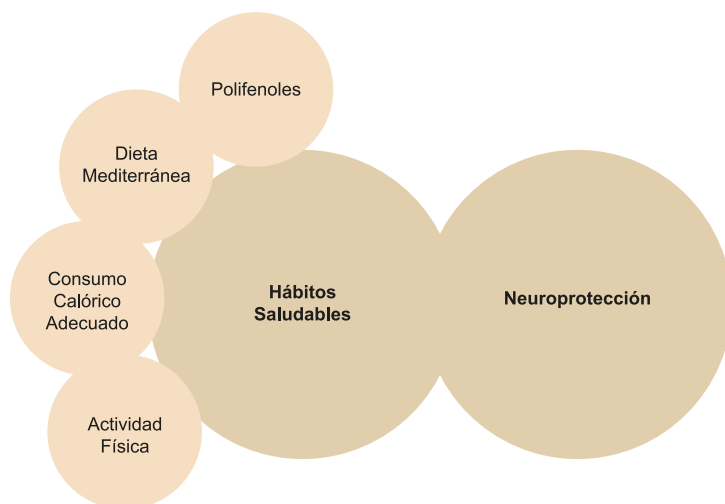
Numerosos estudios sugieren un papel de los **polifenoles** en la inhibición de enfermedades humanas asociadas con el estrés **oxidativo**, como la aterosclerosis, la lesión por isquemia y reperfusión, el cáncer y los trastornos **neurodegenerativos**. A pesar de la gran cantidad de estructuras químicas, las propiedades **antioxidantes** de los polifenoles (XL-OH) parecen explicarse en gran medida por un mecanismo que implica la transferencia del carácter radical con la formación de un radical derivado de **antioxidantes** (radical aroxilo). Típicamente, la reacción antioxidante implica la transferencia de un átomo de H a un radical oxidante (R^o) que lo estabiliza.



Alternativamente, las propiedades antioxidantes de algunos polifenoles comprenden la formación de complejos con **hierro o cobre**, **inhibiendo así el inicio de reacciones de radicales libres promovidas por los metales de transición** a través de la catálisis de la reacción de Fenton. Tal mecanismo de protección se considera relevante en relación con la participación de metales en los mecanismos de las **enfermedades neurodegenerativas**. Por ejemplo, se ha observado una acumulación selectiva de moléculas que contienen hierro en regiones del cerebro que se ven afectadas por enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer y la de Parkinson. Así, resulta interesante observar que los complejos de flavonoides con iones metálicos exhiben una actividad similar a la del superóxido dismutasa, eliminando el radical superóxido.

Otros mecanismos por los cuales los polifenoles retrasan el proceso de envejecimiento y la aparición de enfermedades con él relacionadas son similares a los inducidos por la **restricción calórica**, **lo que sugiere que estos compuestos y la restricción calórica comparten vías moleculares bastante parecidas**. La efectividad de la restricción calórica para prolongar la vida útil y reducir el riesgo de enfermedades asociadas con la edad está ampliamente reconocida y fue discutida anteriormente. Sin embargo, un régimen de restricción calórica difícilmente podrá mantenerse durante largos períodos de tiempo. Por eso resulta recomendable la integración de una dieta que presente **factores capaces de imitar los efectos beneficiosos de una reducción de la ingesta calórica**. Los polifenoles vegetales, incluidos los del aceite de oliva, provocan efectos de tipo restricción calórica en músculo, cerebro, tejido adiposo y riñón, particularmente a través de la activación y el aumento de los niveles de sirtuinas (Sirt).

Figura 8. Resumen esquemático del resultado de adherirse a la dieta mediterránea (rica en polifenoles) y a la actividad física que, combinadas, repercuten en un gasto adecuado de calorías o hábitos saludables, lo que a su vez desembocará en la neuroprotección



Fuente: elaboración propia

4.3. Antioxidantes: flavonoides, carotenoides, vitamina E y C

Datos epidemiológicos actuales están a favor de un **papel protector** de ciertos micronutrientes como las **vitaminas antioxidantes C y E, flavonoides y carotenoides**.

La **vitamina E** (α/γ -tocoferol) es un **antioxidante** liposoluble muy eficaz en la supresión de la **peroxidación lipídica** de la membrana celular. El tratamiento crónico de roedores con vitamina E puede **preservar el aprendizaje y la memoria** de los efectos normales del envejecimiento. Más aun, ensayos clínicos con vitamina E en pacientes con enfermedad de **Alzheimer** han arrojado resultados positivos cuando los pacientes reciben dicho antioxidante, mostrando una **disminución de la progresión de la enfermedad**. La vitamina E puede **contrarrestar los efectos del envejecimiento y los trastornos neurodegenerativos al suprimir la peroxidación lipídica de la membrana**, preservando la función de transpotador de membrana y estabilizando la homeostasis de los iones celulares (figura 9).

La **vitamina C** intracelular ayuda a mantener la integridad y la función de **varios procesos en el sistema nervioso central**, incluida la maduración y diferenciación neuronal, la formación de mielina, la síntesis de catecolaminas, la modulación de la neurotransmisión y la **protección antioxidante**. Dado que las enfermedades neurológicas se caracterizan por una mayor generación de radicales libres y las concentraciones más altas de vitamina C en el cuerpo se encuentran en el cerebro y los tejidos neuroendocrinos, se ha comprobado que la vitamina C **mejora el curso de las enfermedades neurológicas con ciertas funciones terapéuticas**. Un aspecto importante y particular de la vitamina C como antioxidante es que tiene **dos acciones** principales: la primera es que la vitamina C reacciona e inactiva los radicales libres en los compartimentos solubles en agua del cuerpo, áreas como el citosol, el plasma y el líquido extracelular, como se ha expuesto previamente. Pero además, **la vitamina**

C regenera la vitamina E oxidada (radical vitamina E) que se forma cuando esta vitamina reacciona con un radical peroxilo lipídico. De modo que **la vitamina C ejerce un doble papel como antioxidante** (figura 9).

Los **carotenoides** son pigmentos naturales presentes en varios organismos, como plantas, animales y microorganismos. Por ejemplo, **los colores naranja de las zanahorias y rojo de los tomates** se deben a sus componentes carotenoides, pigmentos naturales. Por ello, las principales fuentes de carotenoides en la dieta humana son las **frutas que presentan colores, como el verde, el rojo, el naranja y el amarillo, y verduras de color verde oscuro, como el brócoli, el cilantro, la col rizada y las espinacas**, verduras que contienen una gran cantidad de cloroplastos en los que se encuentran la mayoría de los carotenoides (en donde cumple la función de antioxidantes en las reacciones bioquímicas de la fotosíntesis) y, por lo tanto, poseen altas concentraciones de carotenoides. **Los animales obtienen los carotenoides de los alimentos vegetales.** Debido a su estructura característica (un esqueleto de 40 átomos de carbono con sustituciones cíclicas en los grupos metilo de cada extremo), tienen propiedades bioactivas, como actividades antioxidantes, antiinflamatorias y moduladoras de la autofagia. Dada la función protectora de los carotenoides, sus **niveles en el cuerpo humano se han asociado positivamente con el tratamiento y la prevención de enfermedades neurodegenerativas** (figura 9).

Existe un interés creciente en la investigación sobre **flavonoides**, mencionados anteriormente como un **tipo de polifenol** de origen vegetal, con beneficios para la salud, como lo muestran diversos estudios epidemiológicos. Los **flavonoides están directamente asociados con una dieta humana saludable.** Existe una relación estructura/función con la actividad biológica de los flavonoides, que depende de su configuración, número total de grupos hidroxilo y de sustituciones de grupos funcionales sobre su estructura nuclear. **Las frutas y verduras son las principales fuentes dietéticas de flavonoides para los humanos, junto con el té verde y el vino.** Se ha demostrado que muchos flavonoides tienen **actividad antioxidante**, capacidad de eliminación de radicales libres y **prevención de enfermedades neurodegenerativas.** Se ha vuelto cada vez más evidente que estos compuestos fenólicos de origen alimentario pueden modular varias funciones celulares, **procesos que van mucho más allá de sus capacidades antioxidantes naturales descritas por primera vez**, como el efecto que tiene el **resveratrol** del vino tinto imitando la restricción calórica.

4.4. Otros nutrientes

Estudios científicos ponen de manifiesto la existencia de otros nutrientes, con efectos neuroprotectores, que pueden reducir el riesgo a desarrollar alteraciones mentales asociadas a los principales trastornos neurodegenerativos.

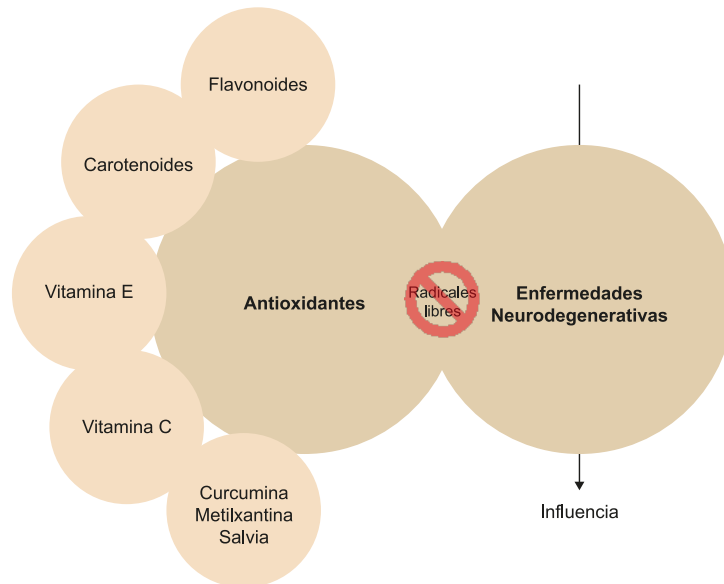
Por ejemplo, la **salvia** se ha cultivado en todo el mundo para usos médicos y culinarios, derivando su nombre del latín *salvus*, que significa ‘saludable’, sugiriendo las **propiedades terapéuticas** milagrosas atribuidas a esta planta por la medicina tradicional. Las fuentes textuales sobre el cultivo y el uso de la salvia en el **área mediterránea** se remontan a los antiguos egipcios, griegos y civilizaciones romanas. A finales del siglo XVII, el médico y botánico Tabernaemontana recomendó muchas preparaciones de salvia de diferentes orígenes geográficos para el **tratamiento de un «cerebro débil»** y **para fortalecer la memoria**. Actualmente, los beneficios para la salud de la **dieta mediterránea** también se han atribuido al consumo regular de especias tradicionales como la **salvia**, consideradas fuentes significativas de **fitoquímicos bioactivos**. En particular, se han realizado muchos estudios farmacológicos sobre salvia en componentes volátiles (aceites esenciales). En un ensayo clínico, un extracto estandarizado de aceite esencial de salvia mejoró la memoria del recuerdo inmediato de la palabra, siendo relevante para el **tratamiento de síntomas del deterioro cognitivo**, tal como ocurre en la enfermedad de Alzheimer. En este sentido, un extracto de **salvia** ayudó al manejo de enfermos de Alzheimer, pudiendo reducir la agitación de los pacientes (figura 9).

Recientemente se demostró que la **curcumina de la cúrcuma** no solo tiene una fuerte actividad **antioxidante**, sino también propiedades **antiinflamatorias**. El rizoma seco molido de la cúrcuma es una especia —contenida en el curry— ampliamente utilizada para dar sabor en muchas preparaciones y recetas de alimentos. El color amarillo brillante de la cúrcuma se debe a la mencionada **curcumina**, el **principal componente bioactivo** y el ingrediente colorante presente en el rizoma en polvo. Estudios epidemiológicos han planteado la hipótesis de que el **uso amplio de cúrcuma entre los indios puede explicar la prevalencia significativamente más baja de la enfermedad de Alzheimer en la India en comparación con los Estados Unidos**. En este contexto, la actividad antiamiloidogénica de la curcumina se informó ampliamente en modelos *in vitro* y animales (figura 9).

Por último, vale la pena mencionar un alimento al que, en un consumo moderado, se le asocian **propiedades neuroprotectoras**, que gusta a muchos y se consume a diario: el **café**. El café es la bebida preparada a partir de las semillas tostadas o granos de café, estimulante y apreciada en todo el mundo. La cafeína, una **metilxantina**, es el componente bioactivo más importante de esta bebida que proporciona neuroprotección. Según los estudios epidemiológicos en humanos, la cafeína podría desempeñar un **papel en la prevención o el retraso de la aparición de la enfermedad de Alzheimer**. Un estudio de casos y controles en el que participaron sujetos de 50 años con diagnóstico probable de enfermedad de Alzheimer descubrió que **las personas que consumían 2 tazas de café** (aproximadamente 200 mg de cafeína) por día durante los 20 años anteriores tenían un riesgo significativamente **menor de desarrollar la enfermedad que las que consumieron menos cafeína**. Un metaanálisis de

dos casos y controles y dos estudios prospectivos que examinaron los **efectos del café sobre la enfermedad de Alzheimer** también **concluyeron que esta bebida era protectora** (figura 9).

Figura 9. Resumen esquemático que explica el posible rol de diversos antioxidantes presentes en nuestros alimentos a la hora de disminuir la influencia de las enfermedades neurodegenerativas. Nótese gráficamente el doble efecto antioxidante que posee la vitamina C al neutralizar directamente las especies reactivas de oxígeno y al recargar la vitamina E oxidada. En general, los antioxidantes reaccionan neutralizando los radicales libres disminuyendo su concentración, que particularmente se encuentran en exceso en las patologías neurodegenerativas



Fuente: elaboración propia

5. Prevención: estilo de vida

La actividad física es importante para mantener una salud general y, por lo tanto, también para la salud cerebral. Los efectos de esta pueden ser diferentes según la etapa madurativa (infancia, adolescencia, adultez y vejez). En este caso nos centraremos en el efecto de la actividad física en las enfermedades neurodegenerativas vivenciadas durante la adultez-vejez.

El ejercicio físico tiene beneficios multidimensionales para la salud, incluyendo el riesgo de mortalidad y enfermedades crónicas como la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad cardiovascular. **El ejercicio físico regular ha estado asociado con un inicio tardío de las enfermedades neurodegenerativas y una reducción del riesgo de sufrirlas.** Se ha demostrado la **correlación entre caminar y una mayor materia gris**, la cual es un **factor protector del deterioro cognitivo**. Dada la importancia del ejercicio físico para la salud, las recomendaciones actuales para adultos mayores sugieren **30 minutos de actividad física (en episodios tan breves como 10 minutos de intensidad moderada) 5 días/semana**. Esto promueve cambios metabólicos positivos, mejora la capacidad cardiovascular, la función musculoesquelética y la salud mental y reduce el riesgo de muerte prematura. Además de un papel importante en la promoción de la salud, **el ejercicio físico es un agente relevante en el manejo de la enfermedad**. Incluso los ejercicios de intensidad leve a moderada son beneficiosos para el control de la glucosa y los lípidos, además de reducir la mortalidad por enfermedades cardiovasculares. Desafortunadamente, **más del 95 % de los adultos mayores están físicamente inactivos** (es decir, no participan en ≥ 150 minutos/semana de actividad) y, por lo tanto, no cumplen con las recomendaciones. Por eso es importante que en los centros de salud analicen la actividad física o sedentarismo a partir, sobre todo, de los pacientes adultos para recomendar actividad física.

Así mismo, **las actividades mentalmente exigentes pueden actuar como un factor protector contra el inicio y la progresión de las enfermedades neurodegenerativas**. Se ha estudiado el riesgo de las enfermedades neurodegenerativas en asociación con la complejidad del trabajo realizado durante un largo período de tiempo. Los hallazgos sugieren que las tareas mentalmente exigentes de mayor complejidad pueden reducir el riesgo de las enfermedades neurodegenerativas. Estos resultados y otros han llevado a la formación de la **hipótesis de reserva cognitiva**, que postula que el exceso de conexiones dendríticas proporciona una reserva para que la función ejecutiva se conserve aun con el aumento de la atrofia cerebral.

Un tema destacable, sin embargo, es que a pesar del conocimiento del potencial preventivo y terapéutico del ejercicio, **gran parte de la población mundial sigue siendo sedentaria (aproximadamente el 31 %)**. En consecuencia,

se han presentado también diferentes estrategias, como la inclusión de actividades más atractivas y motivadoras, para alentar a las personas a ser más activas físicamente.

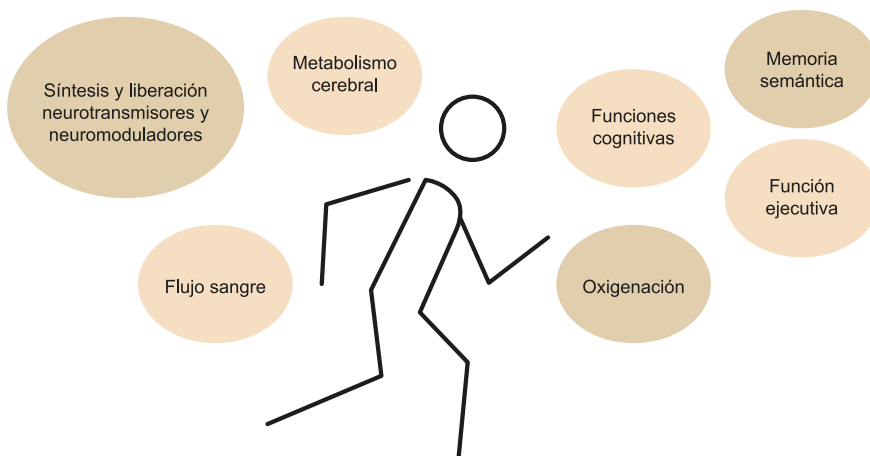
Cabe destacar que **muchas personas no se sienten motivadas para participar en hábitos saludables, incluido el ejercicio físico**. Un metaanálisis mostró que aproximadamente el 21 % de las personas no tiene la intención de comenzar actividades físicas, mientras que otro 36 % sí tiene esta intención, pero presenta dificultades para cambiar el comportamiento sedentario. Por lo tanto, **la motivación sería un factor importante** que estimular en la participación de un estilo de vida más activo físicamente. En este contexto, los **exergames**, ejercicios basados en la **realidad virtual (VRE)**, **pueden ser una buena alternativa para aumentar el nivel de actividad física**, ya que tienen un mayor componente de diversión.

Los exergames

Los *exergames* se definen como videojuegos que promueven (ya sea mediante el uso o la exigencia) los movimientos físicos (esfuerzo) de los jugadores que generalmente son sedentarios e incluyen actividades de fuerza, equilibrio y flexibilidad.

Los *exergames* **requieren dispositivos digitales**, como computadoras o consolas de juegos y sus accesorios, como tablas de equilibrio. Estos **han mostrado mejoras** (figura 10) **en las funciones cognitivas, como la memoria semántica o la función ejecutiva**. Otros efectos neurobiológicos de la actividad física son que promueve **cambios en el flujo de la sangre, la oxigenación y el metabolismo cerebral, la síntesis y la liberación de neurotransmisores y neuromoduladores, así como en los factores tróficos**. Estos están especialmente relacionados con los **mecanismos neuroplásticos**, como la neurogénesis, la sinaptogénesis y la angiogénesis. Además, el ejercicio puede reducir las citocinas inflamatorias y aumentar la síntesis de citocinas antiinflamatorias, que disminuyen el riesgo de enfermedades degenerativas crónicas.

Figura 10. Beneficios de los *exergames*



Fuente: elaboración propia

Según este contexto, los *exergames* posiblemente **promuevan efectos similares a los de los ejercicios tradicionales**, ya que pueden generar esfuerzo físico. Además, la VRE es una tarea dual, que requiere no solo trabajo físico sino también cognitivo simultáneamente. Durante la interacción con el entorno virtual, el participante debe evocar la memoria de trabajo, planificar actividades, activar el control inhibitorio y tomar una decisión. Una mayor intensidad

del flujo cognitivo y sensorial puede estar asociada a modificaciones adaptativas del cerebro funcionales y estructurales, también mediadas por factores tróficos, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el factor neurotrófico derivado de Glial (GDNF), el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF -1), el factor de crecimiento de fibroblastos-2 (FGF-2) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que están relacionados con la neuroplasticidad (neurogénesis, sinaptogénesis y angiogénesis).

En resumen, de acuerdo con el esfuerzo físico proporcionado por VRE, **un mayor requerimiento muscular elevaría la síntesis de factores tróficos periféricos y citocinas antiinflamatorias, que irían al cerebro y aumentarían el potencial neuroplástico en el hipocampo, la corteza frontal y parietal, relacionadas con muchas habilidades cognitivas como la función ejecutiva y la memoria, además de una reducción de la neuroinflamación. Asimismo, la estimulación cognitiva promovida por la interacción con el entorno virtual aumentaría la eficiencia de los circuitos de procesamiento cognitivo, especialmente las funciones ejecutivas y podría ser potenciada por factores periféricos dirigidos al cerebro.** Igualmente, algunas hipótesis que podrían explicar los efectos positivos de los *exergames* a través de la interacción con el entorno digital podrían ser el **neurofeedback sensorial y la activación del sistema neuronal espejo**. Este primer mecanismo funcionaría a través de la adaptación continua, mediante el cambio de peso desde el talón hasta los dedos de los pies, estimulando los propioceptores del tronco y las extremidades varias veces. La información ascendería y descendería por la médula espinal, provocando una adaptación en el sistema nervioso central capaz de mejorar el equilibrio, por ejemplo. Para la hipótesis del sistema de neuronas espejo, la interacción con un avatar en la pantalla promovería la activación de las neuronas espejo, que se cree que son parte del sistema motor disparado al moverse y observar movimientos, relacionando lo observado con la acción realizada, lo que podría promover el aprendizaje motor. Por lo tanto, además de los efectos ya conocidos del ejercicio físico, los *exergames* aumentarían la adaptación cerebral potencial, el fenómeno conocido como neuroplasticidad, que daría como resultado una mejor capacidad de resolución de problemas, así como una mayor integración sensoriomotora.

Algunos **estudios** han hecho intervenciones con *exergames* a través de ocho elementos de entretenimiento (**concentración, desafío, desarrollo de habilidades, sentido de control, mejor definición de objetivos, retroalimentación, inmersión y oportunidad para la interacción social**). También, hay un **aumento de la confianza**, que puede estar relacionado con la **autoeficacia** y, en consecuencia, **es más probable que persista en la actividad**. Por lo tanto, el uso de *exergames* puede ser una buena alternativa para la reducción del estilo de vida sedentario y, consecuentemente, una disminución del riesgo de desarrollar enfermedades crónicas degenerativas. Por último, podemos ver que los *exergames* se pueden usar en diferentes lugares (hospitales, residen-

cias, instituciones de atención a largo plazo para adultos mayores y escuelas) y contextos (como diferentes grupos de edad y diferentes objetivos), cosa que también posibilita una mayor adherencia.

6. Recomendaciones nutricionales para el tratamiento y mejora de las enfermedades neurodegenerativas

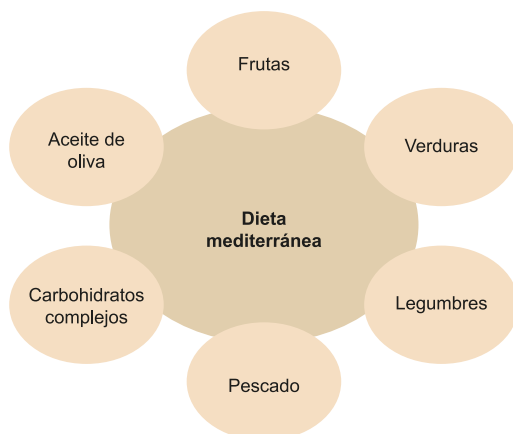
Se cree que el estrés oxidativo y la inflamación juegan un papel importante en la etapa temprana de la enfermedad, formando un círculo vicioso nocivo para las células cerebrales sensibles. Los estudios epidemiológicos señalan que los agentes antiinflamatorios, antioxidantes y neuroprotectores que se encuentran en los alimentos o las plantas pueden tener un efecto positivo al fortalecer la defensa antioxidante neuronal. La dieta mediterránea también se ha relacionado con una menor incidencia de enfermedades neurodegenerativas como la EA.

Cabe decir que la materia seca en el cerebro se compone principalmente de grasa, el 20 % de la cual está compuesta de ácidos grasos poliinsaturados ω -3 y ω -6, que influyen significativamente en la estructura y composición de la membrana neuronal. Una nutrición adecuada es la fuente de esos ácidos. El envejecimiento trae cambios en el sabor y el olor de los alimentos, la tasa metabólica basal disminuye y, debido a la posible alteración de la deglución y la digestión, la ingesta alimentaria también se reduce. Los ácidos grasos insaturados y las vitaminas están, por lo tanto, en déficit. Los lípidos de la membrana neuronal cambian e influyen en la homeostasis necesaria para la fluidez y la función de la membrana, así como para la prevención de la pérdida de plasticidad sináptica, apoptosis y neurodegeneración.

Las restricciones dietéticas, incluida una dieta baja en grasas saturadas, colesterol y carbohidratos y el consumo de bayas, nueces y suplementos de plantas neuroprotectoras, podrían tener un efecto positivo en el funcionamiento saludable del cerebro.

Una dieta destacable es la mediterránea (figura 11), que se caracteriza por el consumo diario de frutas y verduras, legumbres, pescado y carbohidratos complejos. El aceite de oliva es la principal fuente de grasa y se recomienda beber vino tinto con moderación en las comidas. Esta dieta representa el enfoque más eficaz para frenar la progresión de la EA con la menor cantidad de efectos adversos posible.

Figura 11. Componentes de la dieta mediterránea



Fuente: elaboración propia

En algunos estudios se observó la activación de las neuronas durante una mayor **ingesta de vitamina E, ácidos grasos poliinsaturados ω -3 y ω -6, vitaminas A, C y granos enteros**. La ingesta de vitaminas B 1, 2, 3, 6, 9 y minerales Ca, Fe, Mg, P, K y Se no mostró ningún efecto significativo sobre la formación de placas A β , activación neuronal y atrofia de la materia gris, mientras que una mayor ingesta de grasas saturadas, ácidos, alimentos ricos en colesterol y sodio tuvieron un impacto significativo en la reducción de la activación neuronal y el volumen de materia gris.

Además, los **polifenoles** son productos vegetales secundarios que se cree que tienen un efecto positivo en la salud humana, particularmente en los ancianos. Los polifenoles de diferentes frutas como los arándanos, moras, uvas y manzanas, té verde y negro, vino, café, cacao y especias como la cúrcuma y el curry poseen propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y neuroprotectoras. La investigación sobre los polifenoles en Japón y Singapur ha indicado que tienen el potencial de ser neuroprotectores, aunque los mecanismos subyacentes no se han aclarado por completo. Los polifenoles interactúan con una amplia gama de neurotransmisores, suprimiendo la neuroinflamación y la degeneración a través de la acción directa, indirecta o compleja. Desde 1936, se han publicado casi 10 000 artículos sobre la naturaleza química y las actividades biológicas de los polifenoles, lo que sugiere que tienen un efecto neuroprotector.

Una de las características patológicas prominentes en las enfermedades neurodegenerativas es la acumulación anormal de hierro en la parte superior de las neuronas moribundas y en la microglía circundante. La capacidad del hierro libre para mejorar y promover la generación de radicales tóxicos reactivos de oxígeno ha sido discutida en numerosas ocasiones. Las observaciones de que el hierro induce la agregación de péptidos inertes de α -sinucleína y β -amiloide a agregados tóxicos reforzaron su papel crítico en la patogénesis de la neurodegeneración inducida por el sistema operativo, apoyando la noción de que una **combinación de quelación de hierro y terapia antioxidante** puede ser un enfoque significativo para la neuroprotección. Se ha advertido que los fla-

vonoides del té (catequinas) poseen quelantes de metales divalentes, actividades antioxidantes y antiinflamatorias para penetrar la barrera cerebral y evitar la destrucción de neuronas.

Así mismo, el deterioro del metabolismo de la glucosa en el cerebro puede ser uno de los primeros signos distintivos de la EA, ya que los estudios que investigan a adultos jóvenes con un alto riesgo genético de EA han encontrado que el déficit metabólico podría estar presente ya en la edad adulta, décadas antes del inicio de la demencia. Por esta razón, **la detección del hipometabolismo de la glucosa cerebral a través de fluoro-2-desoxi-Dglucosa mediante la tomografía por emisión de positrones (FDG-PET)** se ha sugerido como una herramienta de diagnóstico precoz eficaz para la EA, con estudios que muestran una sensibilidad del 90 % para identificar la AD. Este deterioro temprano en el metabolismo de la glucosa indica que las intervenciones metabólicas podrían ser eficaces para prevenir o al menos inhibir el desarrollo de la enfermedad. Se ha planteado que los cuerpos cetónicos (KB) que se producen al adherirse a un KD podrían usarse para proporcionar un suministro de energía suplementario para el cerebro, aumentando la eficiencia mitocondrial y la función cognitiva. Esta vía metabólica involucra a los dos KB, β -hidroxibutirato (β -HB) y acetooacetato (ACAC), evitando la glucólisis para producir acetil-CoA, que puede luego canalizarse hacia el ciclo de Krebs y, por lo tanto, aumentará la disponibilidad de energía en el cerebro. La evidencia sugiere que la absorción de cetonas cerebrales no se ve afectada en la EA en la forma en que la absorción de glucosa es, lo que la convierte en un precursor de energía alternativa viable. Este es el primer mecanismo a través del cual se ha propuesto la KD para ayudar en el tratamiento y prevención de AD.

Cabe decir que, además de modificar el metabolismo celular, se ha descubierto que **los KB son terapéuticos en la protección contra la producción de placas tóxicas de $A\beta$ asociadas con la EA**. Los estudios mostraron una elevación en los niveles séricos del cuerpo de cetona β -HB, que redujo significativamente los niveles totales de $A\beta$ en comparación con los controles. La evidencia adicional sugiere que el KD puede no solo reducir la acumulación de $A\beta$, sino que los KB producidos también pueden proteger contra la neurotoxicidad $A\beta$. También trataron las células de hipocampo de rata cultivadas con $A\beta$, β -HB, o una combinación de $A\beta$ y β -HB. El tratamiento con $A\beta$ solo resultó en niveles significativamente más altos de muerte celular y número y longitud de neuritas reducidos en comparación con controles, que confirmaron la toxicidad neuronal $A\beta$ del hipocampo. La adición de β -HB, sin embargo, revirtió la toxicidad de $A\beta$, actuando como un factor de crecimiento que duplicó el número de células sobrevivientes. Esto demuestra que β -HB podría reparar el daño existente. Por lo tanto, la neuroprotección contra $A\beta$ es otro mecanismo a través del cual un KD puede ser útil para la prevención y el tratamiento de la EA.

En esta línea, observando la eficacia de la intervención de cetonas en humanos, en respuesta al potencial de la KD como tratamiento para la EA, se llevó a cabo un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar

los efectos de un cetogénico compuesto, AC-1202, sobre la función cognitiva de individuos con EA de leve a moderada. AC-1202 se desarrolló como una forma consumible de triglicéridos de cadena media (MCT) con la lógica de que el consumo de MCT, que son altamente cetogénicos, induciría un leve estado de cetosis sin modificar las dietas de los participantes. Aunque no es un KD el AC-1202, el tratamiento aumentó significativamente el β -HB sérico, lo que permitió medir los efectos de cetonas elevadas en el rendimiento cognitivo. Se midió la mejora cognitiva como cambio medio de la línea de base en la escala de evaluación AD - subescala cognitiva (ADASCog). Los participantes que recibieron AC-1202 habían mejorado significativamente las puntuaciones de ADAS-Cog en comparación con el placebo, pero solo si no tenían el alelo epsilon 4 de la apolipoproteína E gen (es decir, eran ApoE4 [-]). Los participantes que tenían esta variante del gen (es decir, ApoE4 [+]), no difirieron significativamente del placebo. Estos resultados sugieren que **las cetonas solo pueden ser útiles para tratar la EA en individuos ApoE4 (-)**; sin embargo, una consideración más detallada de estos hallazgos podría ayudar a aclarar los mecanismos subyacentes de la patología de la EA.

Por último, decir que **la intervención en el estilo de vida atenúa la inflamación subclínica** y es razonable suponer que la protección contra la diabetes tipo 2 que proporcionan los cambios en el estilo de vida puede atribuirse, al menos en parte, a los efectos antiinflamatorios. Sin embargo, no está claro qué componentes de las intervenciones integrales de estilo de vida están más estrechamente relacionados con la atenuación de la inflamación de bajo grado. Se ha informado que los **patrones dietéticos, la actividad física y la pérdida de peso** se asocian con niveles circulantes reducidos de proteínas y citocinas de fase aguda, pero no se han analizado en paralelo por su contribución relativa y su relevancia para las reducciones en la inflamación proinflamatoria.

Bibliografía

- Adams, M., Gmünder, F. y 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. y 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., McMin, D. y 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. y 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. y 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. y 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. y 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. y 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. y 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. y 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. y 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. y Matute, C. (2009). Molecular mechanisms of neuroprotection by two natural antioxidant polyphenols. *Cellular Calcium*, 45(4), 358-368.

Carballo, A. y 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. y 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. y 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. y 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. y 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. y 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. y 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. y 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. y 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. y 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. y 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. y 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. y 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. y 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., y Caunca, M. R. (2018). Mediterranean Diet in Preventing Neurodegenerative Diseases. *Current Nutrition Report*, 7(1), 10-20.
- Gardener, H., Wright, C. B., Rundek, T. y 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., & 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. y 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. y 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. y 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., y Sinclair, D. A. (2003). Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature*, 425(6954), 191-196.
- Iriti, M., Vitalini, S., Fico, G., y Faoro, F. (2010). Neuroprotective herbs and foods from different traditional medicines and diets. *Molecules*, 15(5), 3517-3555.
- Kaliman, P. y Aguilar, M. (2014). *Cocina para tu mente* (Vol. 94). Barcelona: Blume.

- Kamphuis, P. J. y 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., Kiełczykowska, M., Musik, I. y Kurzepa, J. (2017). Does Vitamin C Influence Neurodegenerative Diseases and Psychiatric Disorders? *Nutrients*, 9(7), 659.
- Kolb, H. y Mandrup-Poulsen, T. (2005). An immune origin of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 48, 1038-1050.
- Kommalapati, R. y 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. y Bruunsgaard, H. (2004). Inflammatory mediators in the elderly. *Experimental Gerontology*, 39, 687-699.
- Kumar, S. y 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. y Pandey, A. K. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *Scientific World Journal*, 162-200.
- Kwok, B. C., Mamun, K., Chandran y 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. y 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. y 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. y 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, y 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. y 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. y Lobelo, F. (2008). The evolving definition of «sedentary». *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 36(4), 173-178.
- Peng, W., Lin, J. H. y 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. y 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. y 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. y 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. y 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. y 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. y 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. y 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. y 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. y 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. y 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. y 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. y De Block, C. E. (2006). Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*, 444, 875-880.
- Waynman, S. y 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. y 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. y 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., Kayed, R., Glabe, C. G., Frautschy, S. A. y 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. y Crichton, R. R. (2004). Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders. *Natural Review on Neurosciences*, 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.