

**PREVENCIÓ DE LA MALALTIA D'ALZHEIMER
EN ETAPES PRIMERENQUES I MITJANES
DE LA VIDA**

***PREVENTION OF ALZHEIMER'S DISEASE
IN EARLY AND MIDDLE STAGES OF LIFE***

*Raquel Úbeda Cano**

doi: 10.7203/anuari.psicologia.15.2.143

Resum

La malaltia d'Alzheimer és la causa més freqüent de demència a l'edat adulta. A més, la seua incidència s'incrementa fortament amb l'edat i, és per això, que la seua prevalença està augmentant en tot el món degut a l'augment a l'expectativa de vida. Clínicament es caracteritza per un dèficit cognitiu progressiu i irreversible i alteracions de la conducta que afecten a la memòria i altres dominis cognitius, a la capacitat d'aprenentatge, activitats de la vida diària i, en últim terme, a la qualitat de vida. Donat que el tractament farmacèutic disponible actualment solament pot millorar moderadament els símptomes, la modificació de factors de risc a etapes primerenques i mitjanes de la vida és la pedra angular per a la prevenció de la demència. Algunes de les estratègies més prometedores inclouen l'activitat física, l'activitat cognitiva o la dieta, entre altres. L'objectiu de la present revisió és resumir l'evidència actual respecte al paper de dites estratègies en la prevenció de la malaltia d'Alzheimer. Diversos estudis han obtingut un efecte neuroprotector front a la malaltia d'Alzheimer amb l'activitat física, l'activitat cognitiva, la dieta i amb alguns fàrmacs. Malgrat això, els resultats no són concloents potser degut a limitacions metodològiques. En qualsevol cas, la millora dels

Treball dirigit per M.^a Dolores Castaño Linares.

* Correspondència: <raquel.ubeda.cano@gmail.com>. Màster de Psicologia General Sanitària. Universitat de València.

factors de l'estil de vida s'hauria de fomentar entre la població pels seus múltiples beneficis, entre ells possiblement un efecte preventiu front a la malaltia d'Alzheimer.

Paraules clau: demència, Alzheimer, prevenció, envelliment, dèficit cognitiu, qualitat de vida, factors de risc, factors de protecció, activitat física, activitat cognitiva, dieta, estil de vida, evidència actual.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia in elderly people. Moreover, its incidence increases sharply with age and, it is for this reason that its prevalence is growing worldwide due to increased life expectancy.

Clinically, Alzheimer's disease is characterized by a progressive and irreversible cognitive deficit and behavioral disorders that affects memory and other cognitive domains, learning ability, activities of daily living and, in last term, quality of life. Given that the current pharmaceutical treatment of dementia can only modestly improve symptoms, risk factor modification remains the cornerstone for dementia prevention. Some of the most promising strategies for the prevention of dementia include physical activity, cognitive activity or diet, among others. The aim of the present review is to summarize current evidence about the role of these strategies in preventing AD. Several studies have obtained a neuroprotective effect against AD with physical activity, cognitive activity, diet and with some drugs. Despite this, the results are inconclusive probably due to methodological limitations. In any case, the improvement of lifestyle factors should be promoted among the population for its many benefits, including possibly a preventive effect against AD.

Key words: dementia, Alzheimer, prevention, ageing, cognitive deficit, quality of life, risk factors, protective factors, physical activity, cognitive activity, diet, life style, current evidence.

Introducció

La demència es defineix actualment com un trastorn caracteritzat per un deteriorament cognitiu adquirit de suficient gravetat com per a afectar el funcionament social i professional (*American Psychiatric Association*, 2002). La malaltia d'Alzheimer és la forma més comuna de demència a la vellesa, i l'edat constitueix el factor de risc més important. La prevalença de dita demència s'incrementa exponencialment entre els 65 i els 85 anys, i es situa propera al 50% en els més ancians (>85 anys). Després dels 90 anys, la incidència de la malaltia

d'Alzheimer augmenta dramàticament, des del 12'7%/any entre els 90-94 anys, al 21'2%/any entre els 95-99 anys, i al 40'7%/any en els majors de 100 anys (Corrada, Brookmeyer, Paganini-Hill, Berlau i Kawas, 2010). La prevalença mundial de la demència es calcula en 35,6 milions, amb projeccions futures que superen els 100 milions per a l'any 2050 segons la publicació realitzada per la organització «*Alzheimer's Disease International*» (Prince i Jackson, 2009).

A nivell neurobiològic, la neurodegeneració a la malaltia d'Alzheimer ocorre com a resultat de l'acumulació de plaques de beta-amiloide al cervell, que s'incrementa amb l'edat. Aquesta acumulació provoca una resposta inflammatòria que deriva en un dany oxidatiu mediat per espècies reactives d'oxigen, amb dany–mort cel·lular de les neurones adjacents. Una altra de les característiques neuropatològiques de la malaltia d'Alzheimer és la presència de cabdells neurofibril·lars, compostos principalment per filaments de la proteïna associada als microtúbuls tau. La proteïna tau és necessària per a l'acoblament i l'estabilització dels microtúbuls, la desestabilització dels quals provoca un metabolisme proteic inapropiat, disrupció de la senyal i fallada a la sinapsi, el que condueix a una fallada en la comunicació cel·lular i col·lapse dels microtúbuls, factors que contribueixen a la neurodegeneració (Burgos-Peláez, Virgili-Casas, 2009).

La patologia de la demència no apareix als afectats de manera sobtada, sinó que es va incubant durant anys prèviament a que els símptomes i deficiències es fiquen de manifest (DeKosky, Marek, 2003). És a dir, sempre existeix un període asimptomàtic de longitud incerta –probablement entre una o vàries dècades–, durant el qual el cervell sofreix canvis estructurals i funcionals perjudicials que estableixen les bases per a l'aparició de la demència anys més tard (VanItallie, 2013). Per aquest motiu, els estudis epidemiològics de demència han de realitzar-se a etapes més primerenques de la vida amb la finalitat d'avaluar els factors de risc modificables que actuen a les primeres etapes i les etapes mitjanes de la vida (Launer, 2005). Identificar aquests factors resulta de gran rellevància a l'hora de poder reduir de manera eficaç la càrrega de demència a les dècades posteriors mitjançant esforços de prevenció primaris i secundaris.

Pel que fa a la probabilitat d'aparició de demència i, concretament, de la malaltia d'Alzheimer, existeixen diferents factors que la fan més o menys probable en determinada persona. Entre ells, es troben factors genètics i ambientals i demogràfics. El principal factor de risc genètic és la presència de l'al·lel $\epsilon 4$ de l'apolipoproteïna-E (ApoE4), sent els factors de risc genètics immodificables a l'actualitat. Cal matisar que, encara que l'al·lel $\epsilon 4$ representa un factor de risc, la malaltia pot desenvolupar-se en persones que no siguin portadores d'aquest al·lel o, pel contrari, pot no manifestar-se en les persones portadores. Per tant, ser portador d'una o dues còpies de l'al·lel $\epsilon 4$ no és, en un cas concret, un predictor segur i absolut de sofrir la malaltia. La presència dels al·lells 2 i 3 constitueix un factor de protecció. A més, l'existència d'història familiar de

demència de tipus Alzheimer en algun familiar de primer grau també es considera un factor de risc important (Jorm, 2000).

Respecte als factors demogràfics i ambientals influeixen, per una banda, l'edat, convertint-se actualment en el principal factor de risc per a l'aparició de la malaltia. Per altra banda, existeix una major prevalença i incidència al sexe femení, la qual cosa podria ser explicada per la situació de deficiència estrogènica a la que s'enfronten les dones a l'últim terç de la seua vida (Launer et al., 1999). També existeixen dades epidemiològiques consistentes a favor de que quant menor sigui el nivell educatiu assolit a la vida, major serà la probabilitat de presentar demència a edats avançades (Letteneur et al., 2000). Així mateix, el fet de que els canvis cognitius a la malaltia d'Alzheimer siguin àmpliament dependents de la densitat sinàptica neocortical proporcionen una base específica per al concepte de «reserva cerebral» (Stern, 2002). L'educació a l'escola secundària augmenta la reserva cognitiva i amb ella la reserva cerebral al incrementar la densitat sinàptica a l'escorça d'associació, la qual cosa condueix a retardar els símptomes entre 4 i 5 anys als subjectes amb Alzheimer (Katzman, 1993).

Altres factors de risc a mencionar són els cardiovasculars. Així doncs, la presència d'hipertensió arterial, colesterol i obesitat es relacionen amb una major probabilitat d'aparició de demència (Kipiveltó et al., 2001). La hipertensió arterial a edats mitjanes es relaciona amb el risc de sofrir demència degut als mecanismes que propicia, entre ells: aterosclerosi, lesions de la substància blanca (indicatiu de isquèmia), augment de plaques neurítiques i cabdells en el neocòrtex i hipocamp, i atròfia hipocàmica i amigdal·lar. Per la seua banda, el colesterol influeix a través de la seua relació amb l'al·lel ApoE4. Aquest al·lel comporta un mal transport i eliminació del colesterol sèric, la qual cosa dóna lloc a un nivell de colesterol sèric elevat a l'adulthood i a la vellesa. A més, un nivell elevat de colesterol total pot conduir a l'aterosclerosi, la qual perjudica el flux sanguini cap al cervell i accelera la neurodegeneració de la malaltia d'Alzheimer, afectant el metabolisme de la proteïna beta-amiloide, proteïna que apareix en excés a nivell cerebral en malalts d'Alzheimer. Per altra banda, el mecanisme més obvi que relaciona el sobrepès i la obesitat amb un major risc de sofrir demència és mitjançant malalties vasculars.

La diabetis mellitus de tipus II, l'alteració de la secreció d'insulina, la intolerància a la glucosa i la resistència a la insulina a edats mitjanes també s'associa a un augment del risc de patir demència (Hughes, Ganguli, 2009). A més, existeixen evidències respecte a que determinats hàbits de vida influeixen sobre l'aparició o no de la malaltia. Així doncs, factors com el consum de tabac, d'alcohol, el tipus de dieta consumida regularment i els hàbits d'exercici físic i intel·lectual modulen la possibilitat d'aparició de la demència tipus Alzheimer.

Per tot el que hem exposat, encara que no és possible modificar els factors genètics per a prevenir l'aparició de la malalta, sí que resulta viable actuar so-

bre els factors ambientals, ja que aquests sí són capaços de modificar el risc de sofrir demència per la seua influència sobre el moment d'expressió clínica dels símptomes. Per tant, encara que no influeixin sobre la presència o absència global de patologia, sí contribueixen a la «reserva cerebral» o «reserva cognitiva» (Mortimer, Borenstein, Gosche i Snowden, 2005; Stern, 2002). Durant les dues últimes dècades, la investigació epidemiològica ha emfatitzat precisament dits factors modificables relacionats amb l'estil de vida postulant que poden afectar al desenvolupament i progressió de la malaltia d'Alzheimer. La investigació en aquesta àrea específica s'ha vist, per tant, intensificada.

El fet de mantindre la salut cognitiva a la vellesa constitueix un objectiu igualment important que garantir la salut física dels ancians. Per aquest motiu, a l'actualitat és considerada una qüestió de salut pública degut al progressiu increment poblacional de persones de la tercera edat. En últim terme, el manteniment de la salut cognitiva a la vellesa té importants implicacions pel que fa al benestar i la independència dels majors, a l'ús i els costos que suposa per als serveis de salut, a l'atenció institucional a llarg termini, i a la càrrega dels cuidadors, així com per als recursos personals i socials. La present revisió pretén sintetitzar les dades disponibles respecte a la prevenció de la malaltia d'Alzheimer en etapes primerenques i mitjanes de la vida amb l'objectiu d'analitzar l'estat actual de la qüestió, així com les necessitats per cobrir i tendències d'investigació futures.

Metodologia

Identificació de material bibliogràfic

La present revisió de la literatura científica sobre la prevenció de la malaltia d'Alzheimer es dugué a terme mitjançant la recerca i identificació d'articles rellevants publicats a partir de l'any 2000 fins a l'actualitat, encara que preferentment es seleccionaren aquells amb una data de publicació igual a posterior a l'any 2005. Per a complir tal propòsit, s'empraren distintes bases de dades especialitzades en ciències bàsiques i ciències de la salut per a realitzar la recerca d'articles escrits en anglès o castellà, concretament la Biblioteca Virtual en Salut Espanya (BVS), *Biblioteca Cochrane Plus*, *Web of Knowledge*, *PubMed* i *Medline*.

El procés de recerca d'articles rellevants sobre la prevenció de la malaltia d'Alzheimer i la seua posterior avaluació es realitzà en tres fases diferenciades: recerca inicial, recerca sistemàtica i recerca manual. La primera fase de recerca, o recerca inicial, tingué com objectiu primordial aconseguir una aproximació del volum d'informació publicat sobre el tema d'estudi en qüestió, la seua qua-

litat, la identificació de les bases de dades més apropiades així com els termes de recerca claus per a obtenir la informació requerida. A partir de les bases de dades mencionades anteriorment, l'estratègia de recerca inicial inclogué els termes de recerca «Alzheimer», «prevenció» i les seues variants. Al emprar aquests termes, s'obtingué un volum inicial d'informació general publicada sobre el tema d'estudi. Durant aquests últims anys, la prevenció de les demències i, en concret la malaltia d'Alzheimer, està cobrant progressivament major importància des del punt de vista investigador al no existir un tractament farmacològic 100% efectiu, ja que solament milloren els símptomes. Per aquest motiu, la prevenció de l'aparició de la malaltia pareix ser una nova via oberta d'actuació.

Després d'aquesta primera fase, es definiren noves paraules claus per a realitzar recerques específiques sobre aspectes concrets estudiats en relació amb la prevenció de la malaltia. Així doncs, a aquesta recerca sistemàtica s'obtingueren diversos articles focalitzats en qüestions en particular. Per a l'exercici cognitiu, els termes de recerca foren «activitat cognitiva» o «activitat mental» o «exercici cognitiu» o «exercici mental», «prevenció» i «alzheimer». Per al exercici físic s'empraren les paraules clau «exercici físic» o «activitat física», «prevenció» i «alzheimer». Respecte a la dieta, s'utilitzaren les paraules de recerca «dieta», «prevenció» i «alzheimer». Es realitzaren recerques més específiques dins d'aquest camp, emprant els termes «vi» o «resveratrol» o «polifenol», «prevenció» i «alzheimer»; «antioxidant», «prevenció» i «alzheimer»; «vitamina», «prevenció» i «alzheimer». Per últim, s'afinà en més articles específics sobre prevenció mitjançant certs fàrmacs emprant els termes de recerca «AINE» o «antiinflamatori no esteroïdal», «prevenció» i «alzheimer»; «estatines», «prevenció» i «alzheimer»; «antihipertensiu», «prevenció» i «alzheimer».

Per a realitzar una selecció de tota la informació recollida mitjançant les distintes bases de dades mencionades a partir dels termes de recerca, es llegiren en primer lloc els títols dels articles per a descartar aquells que clarament no complien amb l'objectiu de la revisió. Després, es va procedir a realitzar un anàlisi crític del contingut d'aquells articles que sí encaixaven amb el tema en qüestió i es va establir la seua importància i pertinència respecte a la malaltia d'Alzheimer i la seua prevenció a través de la lectura dels resums. A aquesta fase, es definiren també els criteris d'inclusió i exclusió per a que la identificació i selecció d'articles fos relativament més senzilla. A continuació s'exposen cadascun d'ells.

Criteris d'inclusió

En primer lloc, s'inclogueren tots aquells articles el tema principal del qual fora –o estigués inclòs encara que no fos el tema principal– la prevenció de la malaltia d'Alzheimer o qualsevol aspecte específic relacionat amb ella, escrits

en llengua anglesa o castellana. S'inclogueren articles de revisió, metanàlisis i articles d'investigació amb animals i humans. La decisió d'incloure diversos tipus d'articles recau en que l'objectiu primordial de la present revisió es basa en obtenir una visió clara sobre l'estat actual de la qüestió incipient de prevenció de la malaltia d'Alzheimer.

En segon lloc, compliren els criteris d'inclusió aquells articles recentment publicats, és a dir, preferentment amb una data de publicació de l'any 2005 o posterior. No obstant, certs articles publicats anteriorment també es tingueren en compte o foren vàlids en el cas de que realitzaren una aportació fonamental al tema d'estudi independentment de la seua data de publicació.

La inclusió dels diferents articles a la present revisió es realitzà en base a l'acord existent entre dos revisors independents, amb la finalitat d'augmentar la fiabilitat i la seguretat del procés d'inclusió. Els aspectes tinguts en compte per a la selecció d'articles rellevants foren: que s'especificqués de forma clara el tipus d'estudi; que aportaren resultats pertinents, innovadors o ampliadors del tema i amb importància teòrica i/o pràctica al context de la prevenció de la malaltia d'Alzheimer; que estiguessin basats en un marc teòric sòlid; que tinguessin suficient validesa interna degut a que empraren un disseny i metodologia adequats; que poguessin ser replicats per altres investigadors, és a dir, que descriguessin el mètode i procediment de manera suficientment detallada; i que tinguessin una validesa externa acceptable.

Criteris d'exclusió

Els criteris d'exclusió emprats foren, en primer lloc, la no relació de la temàtica de l'article amb el tema de la present revisió. En segon lloc, la participació de pacients clínicament diagnosticats de demència, deteriorament cognitiu o altre trastorn neurològic o psiquiàtric important als estudis d'investigació dels articles. També es descartaren aquells articles l'objectiu dels quals fos l'estudi de teràpies alternatives a les utilitzades convencionalment destinades al tractament de la malaltia d'Alzheimer i no a la seua prevenció. A més, també s'excloueren aquells articles amb una data de publicació massa antiga i que no aportessin quelcom fonamental, doncs la informació continguda als mateixos podria haver sigut exposada a actualitzacions i nous descobriments; i aquells que no obtingueren l'aprovació dels dos revisors, en base als criteris anteriorment esmentats.

Una vegada seleccionats els articles apropiats al tema de revisió a partir d'aquesta recerca sistemàtica, es dugué a terme una tercera fase consistent en realitzar una recerca manual de la bibliografia inclosa en dits articles, amb la finalitat de localitzar estudis addicionals rellevants.

Selecció de la informació

Els articles finalment emprats per a elaborar la present revisió del tema en qüestió inclouen articles d'investigació realitzats amb animals i humans, en els quals s'exposen distints estudis –estudis de cohorts longitudinals amb diversos anys de seguiment, estudis controlats aleatoris de simple cec amb diversos anys de seguiment, etc.–, revisions i metanàlisis, encara que majoritàriament abunden les revisions.

A partir de la recerca sistemàtica s'obtingueren 37 articles rellevants sobre el tema en qüestió (taula 1). Després de realitzar la recerca manual, es seleccionaren altres 28 articles directament relacionats amb el tema o bé útils per a emmarcar-lo i explicar-lo dins d'un context científic (taula 2). Així doncs, la present revisió de la literatura consta d'un total de 65 articles científics. També s'inclouen tres capítols de llibre per la seua aportació a la temàtica d'estudi al servir com a fonament o base de la qüestió.

TAULA 1

Articles extrets a partir de la recerca sistemàtica a les bases de dades

Autor i any	Tipus d'estudi	Mostra	Medició	Intervenció	Seguiment	Resultats
Hughes y Ganguli (2009)	Revisió sistemàtica					Canvis de comportament a edats mitjanes (tractar les malalties cardiovasculars, dieta sana i activitat física i cognitiva) pot modificar el risc de sofrir demència. Resultats no conclouents.
Middleton y Yaffe (2009)	Revisió sistemàtica					Relació negativa entre dieta (rica en antioxidants i baixa en greixos saturats), activitat física, social i cognitiva i risc de demència. Relació positiva entre factors de risc vascular i depressió i risc de deteriorament cognitiu.
Polidori, Nelles y Pientka (2010)	Revisió sistemàtica					Paper protector d'aspectes de l'estil de vida (dieta, activitat cognitiva i activitat física).
VanItallie (2013)	Revisió sistemàtica					Influència de l'estil de vida (hipertensió, obesitat, diabetis, hipercolesterolèmia, dieta, sedentarisme) sobre el risc de presentar malaltia d'Alzheimer.
ACTIVITAT FÍSICA						
Ahlskog, Geda, Graff-Radford y Petersen (2011)	Revisió sistemàtica					L'exercici aeròbic s'associa a un menor risc de deteriorament cognitiu i demència.
Barnes, Whitmer y Yaffe (2007)	Revisió sistemàtica					L'activitat física s'associa amb un risc reduït de deteriorament cognitiu i demència en la tercera edat.
Buchman et al (2012)	Estudi de cohorts	716 persones cognitivament sanes.	Nivells d'activitat física al inici i deteriorament cognitiu incident o demència.	Medició de les variables.	4 anys	Un nivell alt d'activitat física diària s'associa amb un risc menor de presentar malaltia d'Alzheimer.
Franco-Martín et al (2013)	Revisió sistemàtica					Un major índex d'activitat física es relacionaria amb un menor deteriorament de les funcions cognitives en adults majors sans i amb deteriorament cognitiu ja manifest.

TAULA 1 (cont.)

Autor i any	Tipus d'estudi	Mostra	Medició	Intervenció	Seguiment	Resultats
Graff-Radford (2011)	Revisió sistemàtica					L'exercici aeròbic pot ser un factor protector de la salut cerebral.
Kramer, Erickson y Colcombe (2006)	Revisió sistemàtica					Estudis amb animals i humans suggereixen que l'activitat física i l'exercici aeròbic poden servir per a moderar els canvis en la cognició, funció i estructura cerebral relacionats amb l'edat.
Laurin et al (2001)	Estudi de cohorts	4615 persones cognitivament sanes majors de 65 anys.	Nivells d'activitat física al inici i deteriorament cognitiu incident o demència	Medició de las variables.	5 anys	L'activitat física s'associà amb nivells més baixos de deteriorament cognitiu, malaltia d'Alzheimer o qualsevol altre tipus de demència.
Rolland, Abellan Van Kan y Vellas (2008)	Revisió sistemàtica					L'activitat física millora el funcionament cognitiu en persones majors.
ACTIVITAT COGNITIVA						
Ball et al, (2002)	Assaig clínic aleatoritzat (ECA) (simple cec)	2832 persones de 65 a 94 anys cognitivament sanes.	Funcionament cognitiu	Assignació aleatòria a 1 de 4 grups (3 intervencions d'entrenament cognitiu i 1 grup control)	2 anys	Eficàcia de l'entrenament cognitiu en la millora de determinades habilitats cognitives i durabilitat de resultats.
Rebok, Carlson y Langbaum (2007)	Revisió sistemàtica					L'activitat cognitiva pot mantindre i millorar les habilitats cognitives en la tercera edat.
Valenzuela, Sachdev, Wen, Chen y Brodaty (2008)	Estudi de cohorts	37 persones cognitivament sanes majors de 60 anys.	Activitat mental complexa al llarg de la vida i mesures neuromorfològiques.	Medició de les variables.	3 anys	Nivell alt d'activitat mental complexa al llarg de la vida obtingué correlació amb una taxa d'atròfia hipocampal reduïda.
Willis et al, (2006)	ECA (simple cec)	2832 persones cognitivament sanes.	Funcionament cognitiu	Assignació aleatòria a 1 de 4 grups (3 intervencions d'entrenament cognitiu i 1 grup control)	5 anys	Entrenament cognitiu millora determinades habilitats cognitives i durabilitat de resultats.
DIETA						
Burgos-Peláez y Virgili-Casas (2009)	Revisió sistemàtica					La nutrició pot tenir un paper en la prevenció de la malaltia d'Alzheimer, però els resultats són inconsistents.
Chang et al (2012)	Assaig amb animals	Ratolins SAMP8 (envelliment accelerat)	Dèficits funcionals i demència tipus Alzheimer.	Grup experimental (pterostilbeno) i grup control (no pterostilbeno)		El pterostilbeno és un modulador més potent de la cognició i del estrès cel·lular que el resveratrol.
Cunha (2008)	Revisió sistemàtica					La cafeïna és un normalitzador cognitiu que proporciona efectes beneficiosos en la restauració de capacitats cognitives perdudes o disminuïdes.
Dangour et al (2010)	Revisió sistemàtica					Evidència insuficient per a afirmar una associació definitiva entre vitamines B i àcids grassos amb el deteriorament cognitiu o demència.
Huang et al (2005)	Estudi de cohorts		Consum de peix, demència incident i presència o no de al·lel e4 de APOE.	Medició de las variables.		El consum de peix gras s'associà amb un menor risc de demència i malaltia d'Alzheimer per als que no tenen l'al·lel e4 de la APOE.
Lanyau-Domínguez (2009)	Revisió sistemàtica					L'alta ingestió d'àcids grassos insaturats, peix, vitamines B i vitamines antioxidants està associada a un baix risc de la malaltia d'Alzheimer.

TAULA 1 (cont.)

Autor i any	Tipus d'estudi	Mostra	Medició	Intervenció	Seguiment	Resultats
Loef y Walach (2012)	Revisió sistemàtica					L'augment de la ingesta de verdures s'associa amb un menor risc de demència i un ritme més lent de deteriorament cognitiu en edat avançada.
López-Miranda et al (2012)	Revisió sistemàtica					Possibles efectes neuroprotectors del resveratrol en models de neurodegeneració. Necessitat d'estudis clínics.
Lourida et al (2013)	Revisió sistemàtica					L'adherència a la dieta Mediterrània s'associa amb un deteriorament cognitiu més lent i un menor risc de desenvolupar la malaltia d'Alzheimer.
Malouf y Grimley (2008)	Revisió sistemàtica					No existeixen proves consistentes sobre la manera mitjançant la que l'àcid fòlic beneficia la funció cognitiva.
Sofi et al (2010)	Revisió sistemàtica					La dieta Mediterrània protegeix de manera significativa i coherent front a l'ocurrència de les principals malalties degeneratives cròniques.
Valenzuela, Bascuñan y Valenzuela (2008)	Revisió sistemàtica					Una alta ingesta de DHA podria tenir propietats protectores contra les malalties neurodegeneratives, encara que el mecanisme d'acció es desconeix.
Valenzuela, Bascuñan, Valenzuela y Chamorro (2009)	Revisió sistemàtica					Benefici de la suplementació amb àcids grassos poliinsaturats omega-3 en la prevenció i/o retardament de la progressió de malalties psiquiàtriques i neurodegeneratives.
Vellas et al (2012)	ECA (doble cec)	2854 persones cognitivament sanes.	Diagnòstic de demència tipus Alzheimer.	Assignació aleatòria a grup experimental (<i>gingko biloba</i>) i grup control (placebo)	5 anys	L'ús a llarg termini d'extracte de <i>Ginkgo biloba</i> no redueix el risc de progressió de la malaltia d'Alzheimer.
Vingtdeux et al (2008)	Revisió sistemàtica					Propietats neuroprotectores dels polifenols derivats del vi negre. Possible potencial terapèutic del resveratrol a la malaltia d'Alzheimer.
ALTRES						
Castilla-Guerra et al (2013)	Revisió sistemàtica					El tractament antihipertensiu podria reduir el risc de demència un 3-20%, encara que sense clara significació estadística. Falta de resultats conclouents.
Wagner et al (2012)	Estudi de casos i controls	2594 persones cognitivament sanes.	Medicació antihipertensiva als 3 anys previs.	Medició de la variable.		Possible efecte protector d'alguns antihipertensius sobre el desenvolupament de demència.
Bettermann et al (2012)	Estudi de cohort	3069 persones cognitivament sanes de 75 anys o més.	Dosi d'estatines consumida, funcions cognitives i aparició de demència.	Medició de les variables.	6 anys	Les estatines podrien reduir la taxa de deteriorament cognitiu i retardar l'aparició de malaltia d'Alzheimer en ancians cognitivament sans. Efecte no observat en individus amb deteriorament cognitiu lleu. Necessitat d'altres estudis confirmatoris.
Wong (2013)	Metanàlisi					Les estatines podrien proveir un lleuger benefici en la prevenció de la malaltia d'Alzheimer i tot tipus de demència. Necessitat de més estudis.
Forlenza et al (2012)	Revisió sistemàtica					Possible benefici del liti en el tractament o prevenció del deteriorament cognitiu en ancians. Necessitat de major investigació.
Jiménez-Rubio et al (2008)	Revisió sistemàtica					La melatonina pot ser útil com a coadjuvant en el tractament de les demències.

TAULA 2
Articles extrets a partir de recerca manual

Autor i any	Tipus d'estudi	Mostra	Medició	Intervenció	Seguiment	Resultats
Corrada et al (2010)	Estudi epidemiològic descriptiu prospectiu	330 persones cognitivament sanes amb 90 anys o més.	Incidència de demència		4 anys	La incidència de tots els tipus de demència és molt alta en persones de 90 anys o més i el seu augment és exponencial amb l'edat, tant en homes com en dones.
DeKosky y Marek (2003)	Revisió sistemàtica					Els símptomes de demència no apareixen sobtadament, sinó que existeix una fase asimptomàtica. Necessitat de desenvolupar eines de detecció primerenca.
Fratiglioni y Wang (2007)	Revisió sistemàtica					L'educació, la complexitat del treball, la xarxa social en la vellesa i activitats d'oci augmenten la reserva cerebral i promouen xarxes cognitives funcionalment més eficients per fer front a la patologia cerebral i retardar l'aparició de manifestacions clíniques de demència
Katzman (1993)	Revisió sistemàtica					L'educació a l'escola secundària augmenta la reserva cognitiva i amb ella la reserva cerebral, retardant els símptomes entre 4 i 5 anys als subjectes amb Alzheimer.
Laurer (2005)	Revisió sistemàtica					Associació de factors de risc a edats mitjanes amb deteriorament cognitiu i demència a edats més avançades.
Laurer et al (1999)	Estudi epidemiològic	Persones de 65 anys o més.	Anàlisi combinat de quatre estudis prospectius europeus			Major prevalença i incidència de la malaltia d'Alzheimer al sexe femení.
Letteneur et al (2000)	Estudi epidemiològic	Persones de 65 o més anys.	Anàlisi combinat de quatre estudis prospectius europeus			Un baix nivell educatiu és un factor de risc per a l'aparició de malaltia d'Alzheimer, però sols en dones. Les raons d'aquesta associació no són clares.
Mortimer et al (2005)	Revisió sistemàtica					Els factors ambientals podrien modificar el risc de sofrir demència per la seua influència sobre el moment de l'expressió clínica dels símptomes i contribueixen a la "reserva cerebral" o "reserva cognitiva".
Peng et al (2005)	Estudi post-mortem	54 persones (sense deteriorament cognitiu, amb deteriorament cognitiu lleu i amb malaltia d'Alzheimer lleu a moderada).	Nivells de factor neurotròfic derivat del cervell (BDNF)	Medició de la variable		Els nivells de factor neurotròfic derivat del cervell (BDNF) es redueixen significativament als cervells de pacients malalts d'Alzheimer.
Small et al (2006)	Assaig clínic aleatoritzat (ECA)	17 persones cognitivament sanes de 35 a 69 anys.	Funcionament cognitiu (subjectiu i objectiu) i metabolisme cerebral regional durant el repòs mental.	Grup d'intervenció (programa estil de vida saludable) i grup control (rutina d'estil de vida habitual).		Un programa d'estil de vida saludable (exercici físic i mental, reducció d'estrès, dieta saludable) a curt termini s'associa amb efectes significatius sobre la funció cognitiva i el metabolisme cerebral.

TAULA 2 (cont.)

Autor i any	Tipus d'estudi	Mostra	Medició	Intervenció	Seguiment	Resultats
Stern (2002)	Revisió sistemàtica					Els factors ambientals contribueixen a la "reserva cerebral" o "reserva cognitiva", de manera que podrien modificar el risc de patir demència per la seua influència sobre el moment de l'expressió clínica dels símptomes.
Valenzuela y Sachdev (2006)	Revisió sistemàtica					El vincle entre la reserva cerebral i la incidència de demència es deu probablement a diferències en activitat cognitiva prèvia.
ACTIVITAT FÍSICA						
Colcombe et al (2006)	ECA	59 persones sanes de 60 a 79 anys.	Volum cerebral (MRI) i consum màxim d'oxigen	Grup amb entrenament aeròbic, grup amb tonificació i estirament i grup control (sense intervenció).	6 mesos	L'entrenament aeròbic podria mantindre i millorar la salut del sistema nerviós central i el funcionament cognitiu en adults majors.
Colcombe y Kramer (2003)	Metanàlisi					Efecte significatiu però selectiu de l'entrenament físic en la funció cognitiva, observant els principals beneficis sobre els processos de control executius.
Dishman et al (2006)	Revisió sistemàtica					Acumulació d'evidència sobre que l'activitat física regular pot reduir el declivi cognitiu associat a l'edat per la seua influència sobre la plasticitat sinàptica i creixement axonal.
Erickson et al (2011)	ECA	120 persones majors.	Volum del hipocamp	Grup experimental (exercici aeròbic d'intensitat moderada) i grup control (exercicis d'estirament i tonificació).	6 mesos	La pràctica d'exercici aeròbic és eficaç revertint la pèrdua de volum del hipocamp a l'edat adulta tardana, acompanyat d'una millora a la memòria.
Rojas-Vega et al (2010)	ECA	11 persones sanes.	Concentracions de factor neurotròfic derivat del cervell (BDNF), factor de creixement endotelial vascular (VEGF) i factor de creixement similar a la insulina (IGF-1).	Grup experimental (nivell alt d'exercici de resistència) i grup control (nivell baix d'exercici de resistència).		L'exercici de resistència augmenta els nivells de IGF1, però no de BDNF o VEGF.
Ruscheweyh et al (2009)	ECA	62 persones majors sanes de 50 a 72 anys.	Memòria episòdica, volum de matèria gris cerebral i nivells de BDNF.	Grup amb activitat aeròbica moderada, grup amb activitat aeròbica baixa i grup control (sense intervenció).	6 mesos	Un augment en l'activitat física millora la memòria episòdica en persones d'edat avançada. Relació positiva entre nivells alts d'activitat física i volum de matèria gris cerebral i canvis als nivells de BDNF.

TAULA 2 (cont.)

Autor i any	Tipus d'estudi	Mostra	Medició	Intervenció	Seguiment	Resultats
ACTIVITAT COGNITIVA						
Fabre et al (2002)	ECA	32 persones cognitivament sanes de 60 a 76 anys.	Funció cognitiva	Grup d'entrenament aeròbic, grup d'entrenament cognitiu, grup d'entrenament aeròbic i cognitiu, i grup control (sense intervenció).		La diferència promig entre el pre i el post entrenament a les puntuacions de memòria fou significativament major al grup d'entrenament combinat que als grups d'entrenament físic o mental.
Oswald et al (2006)	ECA	375 persones de 75 a 93 anys.	Funció cognitiva, funció física, estat de salut, vida independent, estat emocional i benestar.	Grup d'entrenament físic, grup d'entrenament cognitiu, grup d'entrenament psicoeducatiu, grup d'entrenament físic i cognitiu o psicoeducatiu i grup control (sense intervenció).	5 anys	La combinació d'entrenament cognitiu i físic mostra efectes positius a les variables estudiades i es mantenen al llarg del seguiment.
Valenzuela y Sachdev (2009)	Revisió sistemàtica					L'exercici cognitiu en persones majors sanes produeix efectes protectors persistents en el rendiment neuropsicològic longitudinal.
DIETA						
Bonnet et al (2005)	Revisió sistemàtica					Evidència de que la cafeïna és un estimulants i un bon potenciador cognitiu.
Chrysohoou et al (2004)	Estudi correlacional	3042 persones	Hàbits nutricionals i marcadors bioquímics	Medició de les variables	1 any	L'adherència a la dieta Mediterrània s'associa amb una reducció en les concentracions dels marcadors d'inflamació i coagulació.
Kalmijn et al (2004)	Estudi de cohorts	1,613 persones de 45 a 70 anys.	Consum alimentari habitual i funcions cognitives	Medició de les variables	5 anys	El consum de peixos grasos omega-3 s'associa amb un risc reduït de deteriorament cognitiu i la ingesta de greixos saturats amb un risc major.
Ritchie et al (2007)	Estudi de cohorts	7017 persones cognitivament sanes de 65 o més anys.	Consum de cafeïna, rendiment cognitiu i diagnòstic clínic de demència.	Medició de les variables	4 anys	La cafeïna podria reduir el deteriorament cognitiu en dones sense demència, especialment a edats superiors. No s'observa impacte sobre la incidència de demència. Necessitat de major investigació.
Sánchez-Villegas et al (2011)	ECA	243 persones.	Nivell de factor neurotròfic derivat del cervell (BDNF).	Grup amb dieta Mediterrània + oli d'oliva, grup amb dieta Mediterrània + fruits secs i grup control (dieta baixa en greixos).	3 anys	La dieta Mediterrània pot incrementar les concentracions del factor neurotròfic derivat del cervell (BDNF), implicat en protegir al cervell de l'estrès oxidatiu.
Shi et al (2010)	Revisió sistemàtica					L'extracte de <i>Ginkgo biloba</i> pot ser eficaç per al tractament i prevenció de la malaltia d'Alzheimer i altres trastorns neurodegeneratius associats a l'edat. Necessitat de clarificar mecanismes d'acció.
ALTRES						
Kipivelt et al (2001)	Estudi poblacional prospectiu	1449 persones de 65 a 79 anys.	Pressió arterial, colesterol i desenvolupament de malaltia d'Alzheimer.	Medició de les variables	21 anys	Nivells alts de colesterol i pressió arterial sistòlica, i sobretot la combinació d'ambdós a edats mitjanes, augmenta el risc de desenvolupar malaltia d'Alzheimer a edats avançades.

Fonts bibliogràfiques

Analitzant les fonts bibliogràfiques de les que provenen les referències de la present revisió, observem com la majoria d'elles formen part de revistes científiques indexades, bé en forma d'articles de revisió o bé en forma d'articles d'investigació. Entre dites revistes, existeixen algunes que es repeteixen amb major freqüència per haver seleccionat diversos articles de les mateixes. Aquestes són, segons ordre de freqüència, les revistes «Neurology», «Neurobiology of Aging», «Revista de Neurologia», «JAMA», «Journal of Alzheimer's disease», «Archives of Neurology», «Revista chilena de nutrición» i «The American Journal of Geriatric Psychiatry». En total s'han utilitzat articles provinents de 51 revistes científiques distintes, majoritàriament escrites en llengua anglesa. Tan sols sis de dites revistes estan escrites en llengua castellana («Nutrición Hospitalaria», «Medicina Clínica», «Salud Mental», «Revista Cubana de Salud Pública», «Revista chilena de nutrición» i «Revista de neurología»). Respecte del total d'articles utilitzats –65 articles–, aquests provenen de 51 revistes diferents, pel que s'extrau que les diferències en quantitat d'articles emprats en cadascuna d'elles han sigut mínimes.

Els dos llibres mencionats anteriorment i emprats com a base d'introducció al tema són el «Manual Diagnòstic i Estadístic dels Trastorns Mentals», versió revisada (DSM-IV-TR) (2002) i «Dementia» (Jorm, 2000), del qual s'empra el capítol destinat als factors de risc de la malaltia d'Alzheimer.

Respecte a la prevalença d'autors, observem una gran varietat als mateixos. No obstant, alguns d'ells apareixen en més d'un article, com és el cas de Colcombe, S.J., Erickson, K.I., Graff-Radford, N.R., Kramer, A.F., Launer, L.J., Andersen, K., Dewey, M.E., Lobo, A., Hoffman, A., Bascuñan, K., Valenzuela, R., Valenzuela A., Valenzuela, M., i Sachdev, P. encara que, en línies generals, no existeix una prevalença clara d'algun d'ells.

Resultats

Exercici físic

L'evidència revisada relacionada amb la prevenció de demència tipus Alzheimer mitjançant l'activitat física es deriva d'estudis de casos i estudis epidemiològics transversals i longitudinals. Els estudis epidemiològics longitudinals suggereixen un efecte preventiu significatiu i independent de l'activitat física sobre el deteriorament cognitiu o demència. En aquesta mateixa línia, estudis de casos també suggereixen que l'exercici físic pot tenir una influència directa en la neuropatologia de la malaltia d'Alzheimer (Rolland, Abellan van Kan, Vellas, 2008; Middleton, Yaffe, 2009).

Els efectes beneficiosos de l'exercici físic sobre el rendiment cognitiu en participants sans també han sigut informats en diversos assajos aleatoris mentre que en altres no s'ha trobat millora cognitiva en grups físicament actius (Rolland, Abellan van Kan, Vellas, 2008). Entre els que sí que troben millora cognitiva, els efectes majors i més consistents foren observats en mesures de rapidesa cognitiva i atenció. També es registraren canvis en altres dominis cognitius com el visoespacial, la memòria i el llenguatge però aquests variaren entre els estudis (Graff-Radford, 2011).

Els resultats derivats del metanàlisi realitzat per Colcombe i Kramer (2003) suggereixen un efecte significatiu però selectiu de l'entrenament físic en la funció cognitiva, observant els principals beneficis sobre els processos de control executiu (planificació, programació, memòria de treball, processos inhibitoris i capacitat multi tasca). Aquests són molts dels processos que mostren un deteriorament substancial relacional amb l'edat (Kramer, Erickson, Colcombe, 2006).

MECANISMES D'ACCIÓ

Existeixen diversos mecanismes potencials que poden romandre subjacents a la relació existent entre l'activitat física i la reducció del risc de deteriorament cognitiu i demència. Per una banda, l'activitat física podria induir una reducció del risc vascular, l'obesitat, o els nivells de marcadors inflamatoris, els quals es troben interrelacionats i han sigut associats amb el risc de deteriorament cognitiu i demència. (Barnes, Whitmer, Yaffe, 2007; Dishman et al., 2006).

Per altra banda, els factors neurotròfics pareixen estar especialment involucrats en l'aprenentatge i la neuroplasticitat. El factor neurotròfic derivat del cervell (BDNF) ha sigut el més extensament investigat. In vitro, modula la plasticitat cerebral i intervé en la supervivència neuronal. El factor neurotròfic derivat del cervell (BDNF) s'expressa àmpliament al cervell humà adult, mentre que els seus nivells es redueixen significativament als cervells de pacients malalts d'Alzheimer (Peng, Wu, Mufson, Fahnstock, 2005). L'estat físic (pic de VO₂), fou correlacionat significativament amb el nivell de BDNF i una millora cognitiva (Dishman et al., 2006). Contràriament a l'exercici aeròbic, no s'observà un augment de les concentracions de BDNF amb exercicis de resistència (Rojas Vega, Knicker, Hollmann, Bloch, Struder, 2010). Aquesta evidència suggereix que el cervell conserva la capacitat de regenerar noves connexions i noves neurones. Un estímul extern com l'activitat física pot influir sobre el procés neurològic relacionat amb l'edat o els processos neuropatològics de la malaltia d'Alzheimer. La realització d'exercici físic pot així disminuir el risc de deteriorament cognitiu i demència millorant la reserva cognitiva (Laurin, Verreault, Lindsay, MacPherson, Rockwood, 2001). A través de la tècnica d'imatge per ressonància magnètica funcional (fMRI) s'ha documentat una millora de les xarxes cognitives (Ahlskog, Geda, Graff-Radford, Petersen, 2011).

A més, a partir de la investigació bàsica realitzada amb rosegadors es desprèn que l'activitat física pot modular directament la formació de proteïna beta-amiloide a través de diversos mecanismes biològics (Rolland, Abellan van Kan, Vellas, 2008; Dishman et al., 2006).

L'exercici també afavoreix la salut cerebral mitjançant les seues influències atenuadores sobre la malaltia vascular cerebral arterioscleròtica. La malaltia vascular cerebral de petit vas apareix en addició amb els processos neurodegeneratius que causen demència (Ahlskog, Geda, Graff-Radford, Petersen, 2011).

Diversos estudis observacionals han examinat si la presència de l'al·lel $\epsilon 4$ de l'apolipoproteïna-E (ApoE4) modera els efectes de l'entrenament físic sobre la cognició. No obstant, els resultats són inconsistents, com a resultat de variables incontrolades, mesures subjectives d'exercici i salut cardiorespiratòria, i en alguns casos l'ús de mostres petites. Per això, es necessiten clarament estudis addicionals que examinen l'efecte moderador de les diferències al·lèliques al gen ApoE, així com altres gens que influeixin en molècules neuroprotectores (Kramer, Erickson, Colcombe, 2006).

CANVIS CEREBRALS ESTRUCTURALS

El volum de matèria gris decreix a mesura que avança l'edat. Els resultats d'un estudi controlat aleatori revelen que, després d'un any de realització d'exercici físic aeròbic en persones majors, s'observa un augment al volum del hipocamp en comparació amb el grup control. A més, açò també ocorre al neocòrtex (Erickson et al., 2011). Altres estudis observen un increment al volum cortical derivat de l'exercici aeròbic realitzat durant 6 mesos en persones majors sense demència (Colcombe et al., 2006; Ruscheweyh et al., 2009). Els seus descobriments proveeixen un suport convincent per a la hipòtesi de que l'activitat física prevé el deteriorament cognitiu associat amb l'edat.

INTENSITAT, TIPUS, FREQUÈNCIA I DURADA RECOMANADA D'EXERCICI FÍSIC

En primer lloc, respecte a la intensitat d'exercici físic, la majoria de les dades suggereixen que el llindar òptim d'intensitat requerit per a un impacte clínicament rellevant en la prevenció de la demència és probablement baix, encara que aquesta qüestió no és del tot clara, ja que la majoria d'estudis longitudinals no han sigut dissenyats per a determinar aquest llindar (Rolland, Abellan van Kan, Vellas, 2008). Per altra banda, estudis duts a terme sobre el tipus d'activitat física amb la que s'obtindrien majors beneficis suggereixen que l'exercici físic aeròbic (caminar, gimnàs, bàsquet, etc.) és suficient per a incrementar el ritme cardíac i la necessitat d'oxigen. És el que es coneix com salut cardiovascular,

objectivament avaluada mesurant el consum d'oxigen durant el pic d'exercici (VO₂) (Ahlskog, Geda, Graff-Radford, Petersen, 2011).

Respecte a la durada, actualment no coneixem en quin període de la vida l'activitat física pot aportar els majors beneficis. No obstant, com bé sabem, el procés patològic de la malaltia d'Alzheimer comença molt abans de que el deteriorament cognitiu sigui evident i s'estableixi el diagnòstic. Per aquest motiu, i d'acord a la hipòtesi de la reserva cognitiva, l'exercici físic dut a terme al llarg de tota la vida pot contribuir al manteniment de la funció cognitiva en edats avançades (Fratiglioni, Wang, 2007). Diversos estudis epidemiològiques recolzen aquesta qüestió, i així, un estil de vida actiu dut a terme de manera diària o regular en edats primerenques i mitjanes de la vida desemboca en una major preservació de la cognició, l'alentiment del deteriorament cognitiu i el decrement de la incidència de demència (Buchman et al., 2012; Graff-Radford, 2011; Laurin, Verreault, Lindsay, MacPherson, Rockwood, 2001). Altres resultats d'estudis epidemiològics suggereixen que fins i tot a la tercera edat, la participació en activitats físiques beneficia el funcionament cerebral (Rolland, Abellan van Kan, Vellas, 2008). En qualsevol cas, la literatura en aquest camp informa que els beneficis potencials s'acumulen amb l'exercici regular a llarg termini.

En conjunt, els estudis indiquen que un major índex d'activitat física es relaciona amb un menor deteriorament de les funcions cognitives en adults majors sans i amb deteriorament ja manifest (Franco-Martín, Parra-Vidales, González-Palau, Bernate-Navarro, Solis, 2013).

Activitat cognitiva, activitats d'oci i socialització

A partir d'informacions inicials que relacionaven a persones majors amb nivells alts d'educació a una menor incidència de demència, la investigació ha suggerit que l'activitat cognitiva es troba associada a un risc menor de presentar deteriorament cognitiu i demència (Middleton, Yaffe, 2009).

En aquest sentit, existeix evidència epidemiològica que suggereix que un estil de vida caracteritzat per la participació en activitats d'oci de naturalesa intel·lectual i social s'associa amb l'alentiment del deteriorament cognitiu en persones majors sanes i pot reduir el risc de demència (Polidori, Nelles, Pientka, 2010).

Diversos estudis de cohort internacionals de base comunitària han examinat la relació entre l'activitat mental i el risc de demència. Típicament, aquests estudis comparen les taxes d'incidència en grups amb alt o baix nivell educatiu, en base a la complexitat ocupacional, o la participació en activitats d'estil de vida cognitives (Valenzuela, Sachdev, 2009).

Un metanàlisi de diversos estudis d'aquest tipus mostrà una disminució del risc promig de patir demència del 46% en aquells amb nivells alts d'activitat mental en comparació amb una baixa activitat. Els efectes independents de

l'educació, la complexitat del treball, i l'estil de vida cognitiva foren similars en magnitud. Estudis recents suggereixen que la realització d'activitats mentals a estadis avançats de la vida pot tenir també un efecte beneficiós independent d'experiències de vida anteriors. A més, aquests estudis també apunten l'existència d'efectes dependents de la dosi (Valenzuela, Sachdev, 2006).

L'exercici cognitiu en adults majors és indudablement efectiu per a millorar el rendiment en la tasca entrenada si l'avaluació de seguiment es du a terme immediatament després del final de l'entrenament (Rebok, Carlson, Langbaum, 2007). En aquest sentit, queden per resoldre dos qüestions centrals. En primer lloc, la transferència de l'efecte, és a dir, si les millores observades en entrenaments particulars són extensibles amb el temps a altres dominis i funcions no entrenats. En segon lloc, la persistència de l'efecte o si els efectes romanen més enllà del període proximal al post-entrenament. Es suggereix que una «dosi» discreta d'exercici cognitiu durant 2-3 mesos pot tenir efectes protectors duradors i persistents sobre la cognició durant diversos anys a les persones majors sanes (Valenzuela, Sachdev, 2009).

L'estudi més gran realitzat fins la data actual ha sigut l'estudi ACTIVE, el qual examinà l'efecte de 10 sessions d'entrenament cognitiu amb 2.832 individus majors sans dividits en tres grups d'intervenció distints: entrenament de la memòria, entrenament del raonament, i entrenament de la rapidesa de processament. Cada intervenció millorà l'habilitat cognitiva de l'àrea en qüestió 2 anys després. No obstant, no hi havia proves de transferència dels guanys a altres dominis ni algun efecte sobre les activitats instrumentals de la vida diària (AIVD) (Ball et al., 2002). Per contra, als 5 anys de seguiment sí que existiren canvis a les activitats instrumentals de la vida diària. L'entrenament del raonament específicament protegí contra el deteriorament funcional a través d'aquest període de seguiment prolongat en comparació amb qualsevol altra de les intervencions o el grup control (Willis et al., 2006). Així doncs, aquest i altres estudis posen de manifest que l'exercici cognitiu produeix beneficis sòlids i duradors sobre resultats funcionals generals, els quals són de gran importància al inici de la demència.

Respecte a la naturalesa de l'exercici cognitiu òptim no existeix actualment consens, encara que es suggereix que, en general, els exercicis cognitius multidomini semblen produir resultats més sòlids que l'entrenament d'un domini solament (Valenzuela, Sachdev, 2009).

MECANISMES D'ACCIÓ

L'evidència derivada d'estudis d'imatge funcional revela que els subjectes que participen a activitats d'oci poden tolerar millor la patologia de la malaltia d'Alzheimer. És possible que aspectes de l'experiència de vida, com la participació en dites activitats, resultin en xarxes cognitives més eficients funcional-

ment i, a més, proporcionin una reserva cognitiva que retardi el inici de les manifestacions clíniques de demència (Polidori, Nelles, Pientka, 2010; Middleton, Yaffe, 2009).

A més, l'estimulació mental és un disparador sòlid del factor neurotròfic derivat del cervell (BDNF) i del factor de creixement nerviós. Aquestes molècules són vitals per a la supervivència de les cèl·lules neurals i la seua proliferació, i la eliminació d'aquests gens condueix a greus impediments a l'aprenentatge i la plasticitat sinàptica. Mesures electrofisiològiques de plasticitat sinàptica com la potenciació a llarg termini mostren també un increment. A més, s'observa un augment en la sinaptogènesi. Aquest efecte és especialment rellevant a la demència, doncs la densitat sinàptica podria dir-se que és un correlat biofísic més exacte de deteriorament cognitiu. Així mateix, l'enriquiment pot augmentar la neurogènesi al hipocamp adult. Queden per resoldre, no obstant, diverses qüestions, sobretot si la generació de noves neurones al cervell adult resulta en alguna significança funcional (Valenzuela, Sachdev, 2009). L'entrenament cognitiu ha mostrat també un increment de l'eficiència del metabolisme d'estat de repòs al lòbul frontal (Small et al., 2006).

Altre estudi correlacionà nivells alts d'activitat mental complexa al llarg de la vida amb una reducció de la taxa d'atròfia del hipocamp. Aquest fet no s'explicà per diferències generals al volum intracranial, la presència d'un hipocamp més gran al inici de l'estudi, la presència d'hipertensió, sexe o estat d'ànim baix. Aquest resultat suggereix que la neuroprotecció al lòbul temporal medial pot ser un dels mecanismes subjacents en la relació entre l'activitat mental i les taxes més baixes de demència observades als estudis poblacionals (Valenzuela, Sachdev, Wen, Chen, Brodaty, 2008).

En resum, participar a activitats mentalment estimulants pot ser considerada l'estratègia més directa per a incrementar la reserva cerebral. Estudis amb humans han demostrat que l'activitat cognitiva pot produir una reorganització de les xarxes neurocognitives, atenuar els efectes adversos de les hormones de l'estrès al cervell, i modificar l'associació entre la densitat de la matèria blanca lesionada, reflex de la malaltia de vasos xicotets, i el rendiment cognitiu. En conjunt, aquests descobriments suggereixen que la participació a activitats cognitives poden compensar la patologia cerebral augmentant la reserva cerebral, la qual cosa pot retardar o fins i tot prevenir el començament del deteriorament cognitiu i la demència (Hughes, Ganguli, 2009; Valenzuela, Sachdev, 2009).

SINÈRGIA ENTRE ACTIVITAT FÍSICA I MENTAL

L'evidència preliminar d'assajos clínics suggereix que la combinació d'activitat física i exercici mental pot produir majors beneficis cognitius amb el temps que cada intervenció per separat.

Així ho demostren dos assajos controlats aleatoris dirigits a estudiar l'entrenament cognitiu, l'entrenament físic i una combinació d'ambdós en comparació amb un grup control. Els resultats –sense un seguiment longitudinal– mostraren que la diferència promig entre el pre-entrenament i el post-entrenament a les puntuacions de memòria fou significativament major al grup d'entrenament combinat que als grups d'entrenament físic o mental (Fabre, Chamari, Mucci, Massé-Biron, Préfaut, 2002). En aquest sentit, l'estudi Sim-A també examinà l'efecte de 30 sessions d'entrenament combinat després de 5 anys de seguiment. L'entrenament cognitiu solament produí una grandària de l'efecte precontabilització de $d = 0.13$ ($p < 0.001$), mentre que la condició d'entrenament físic i control per sí sols no tingueren efectes significatius longitudinals. La condició d'entrenament físic i cognitiu combinats produí una grandària de l'efecte tres vegades major que el d'entrenament cognitiu, concretament $d = 0.75$ ($p < 0.001$) (Oswald, Gunzelmann, Rupperecht, Hagen, 2006).

A nivell biològic, s'ha observat a animals i humans un augment de la massa i circumferència del cervell després d'un període d'entrenament conductual i exercici físic (Valenzuela, Sachdev, 2009).

Tot i així, els mitjans per aconseguir aquesta potenciació cognitiva sinèrgica mitjançant entrenament mental i físic necessiten clarament una avaluació addicional.

Dieta

La importància de l'estat de nutrició al desenvolupament cerebral i a les funcions cognitives és indiscutible. Així doncs, la preservació d'un correcte estat nutricional i la ingesta adequada però no excessiva de calories, el consum abundant de vitamines antioxidants, vitamines del grup B i minerals, o també el fet de realitzar dietes moderades en greixos, especialment en greix saturat i colesterol i riques en fruites i vegetals, és fonamental per al manteniment d'un funcionament cognitiu òptim (Burgos-Peláez, Virgili-Casas, 2009).

Existeixen molt pocs estudis aleatoritzats i controlats amb humans que exploren la relació entre la dieta i la malaltia d'Alzheimer. No obstant, les dades disponibles apunten a que la dieta sigui un possible factor important en la etiopatogènia de la malaltia. Així, els estudis disponibles informen que la restricció calòrica així com la ingesta de diversos tipus d'aliments contribueixen a disminuir el risc de patir demència, entre elles la malaltia d'Alzheimer.

RESTRICCIÓ CALÒRICA

El fet de reduir la ingesta calòrica mantenint un adequat estat nutricional té com a conseqüència una major longevitat i un menor risc de diferents tipus de

malalties, incloent-s'hi entre elles la malaltia d'Alzheimer. El mecanisme pel qual la restricció calòrica podria actuar seria mitjançant una menor generació d'espècies reactives d'oxigen, i una atenuació del dany oxidatiu a les proteïnes, lípids i ADN que comporta l'envelliment i la neurodegeneració (Burgos-Peláez, Virgili-Casas, 2009).

ALIMENTS ESPECÍFICS

S'han identificat diversos aliments específics relacionats amb un major o menor risc de desenvolupar demència tipus Alzheimer i, per tant, els quals podrien tenir efectes neuroprotectors.

Per una banda, es planteja el possible paper protector dels àcids grassos. Així, la ingesta elevada de peix i, per tant, d'àcids grassos omega-3 s'associa amb un menor risc de presentar malaltia d'Alzheimer (Valenzuela, Bascuñan, Valenzuela, 2008; Lanyau-Domínguez, 2009; Valenzuela, Bascuñan, Valenzuela, Chamorro, 2009). El «Cardiovascular Health Cognition Study» (CHCS) informa que el consum de peix gras fou associat a un risc menor de malaltia d'Alzheimer per a aquells que no presentaven el gen de la APO-e4 (Huang et al., 2005). Altres estudis no permeten afirmar dita conclusió (Dangour et al., 2010). Els àcids grassos omega-3 són capaços d'eliminar radicals lliures, incrementar la resistència a l'estrès oxidatiu i reduir la peroxidació lipídica mitjançant el increment de l'activitat d'enzimes antioxidants endògenes. És per això que els nivells plasmàtics d'àcids grassos omega-3 s'associen directament amb la funció cognitiva (Burgos-Peláez, Virgili-Casas, 2009).

L'àcid docosahexaenoic (DHA) pertany a la família d'àcids grassos poliinsaturats omega-3. La seua ingesta resulta essencial per a mantenir les funcions cerebrals en condicions normals, incloent la plasticitat sinàptica, la neurotransmissió i el funcionament visual. Es troba principalment en peixos grassos o blaus i algues. Diversos estudis epidemiològics i experimentals suggereixen que la ingesta de DHA i la seua posterior localització a les membranes neuronals podrien proporcionar un efecte protector front a la malaltia d'Alzheimer. Diferents vies d'acció podrien contribuir a l'activitat neuroprotectora del DHA (antiinflamatòria i antioxidant) així com les propietats neurotròfiques d'aquest àcid gras (Kalmijn et al., 2004; Valenzuela, Bascuñan, Valenzuela, Chamorro, 2009).

Per contra, la ingesta elevada d'àcids grassos omega-6 –present en margarines, mantegues i altres productes lactis– poden augmentar el risc de desenvolupar la malaltia. El motiu d'aquestes afirmacions resideix en que els àcids grassos saturats omega-6 s'associen amb un pitjor funcionament cognitiu possiblement per la facilitació del desenvolupament de insulino-resistència. Els pacients amb demència tipus Alzheimer mostren una menor expressió de receptors per a la insulina al cervell i en ratolins s'ha observat que dita resistència a

la insulina induïda per la dieta s'acompanya d'acumulació d'amiloide (Burgos-Peláez, Virgili-Casas, 2009; Lanyau-Domínguez, 2009).

Per altra banda, les vitamines del complex B (B_6 , àcid fòlic i B_{12}) han sigut estudiades en relació amb la malaltia d'Alzheimer, pel seu paper com a cofactors en el metabolisme de la homocisteïna. La deficiència d'aquestes vitamines ha sigut associada al increment de les concentracions d'homocisteïna en diversos estudis (Lanyau-Domínguez, 2009).

L'àcid fòlic es troba present en vegetals verds, fruites cítriques, fetge i cereals integrals. El dèficit del mateix pot provocar anomalies en la proliferació, diferenciació i supervivència neuronal. La disminució del risc de presentar malaltia d'Alzheimer podria estar mitjançada a més per una reducció als nivells d'homocisteïna (Dangour et al., 2010). Un nivell elevat d'aquesta augmenta el risc de diverses malalties associades a l'edat, alterant el mecanisme de reparació del ADN i induint el dany del mateix i la mort cel·lular. No obstant això, algunes evidències recolzen el fet de que la relació entre el folat i la funció cognitiva és independent d'aqueixos nivells. D'aquesta manera, es suggereix que algunes vitamines del grup B exerceixen un paper directe al cervell als processos de metilació (Burgos-Peláez, Virgili-Casas, 2009). Altres estudis conclouen que no existeixen proves consistents sobre la manera mitjançant la qual l'àcid fòlic beneficia la funció cognitiva de persones d'edat avançada sanes (Malouf, Grimley, 2008).

Respecte a la ingesta d'antioxidants, aquests també s'associen a un menor risc de patir la malaltia d'Alzheimer. Els antioxidants i quelants de radicals lliures disminueixen el dany oxidatiu disminuint la inflamació, pel que tindrien un efecte neuroprotector. Els components dietètics amb propietats antioxidants són: certs sacàrids distints de la glucosa (llavors, gomes i sucus d'algunes plantes), compostos polifenòlics –especialment els flavonoides presents en té, vi negre i fruites i verdures fresques–, i els minerals, carotenoides i vitamines presents en fruites i verdures fresques (Burgos-Peláez, Virgili-Casas, 2009; Middleton, Yaffe, 2009). Un consum elevat de vegetals s'associa a un baix risc de demència i a un alentiment del deteriorament cognitiu. No obstant, dita afirmació no és possible realitzar-la respecte al consum de fruites (Loef, Walach, 2012).

Pel que fa als polifenols, cal destacar el resveratrol, present en raïm, alguns fruits secs i el vi negre. Els seus potencials efectes neuroprotectors són objecte d'estudi i, encara que els estudis amb humans són escassos, els resultats trobats recentment suggereixen que el consum diari de quantitats moderades de vi negre pot tenir un efecte neuroprotector per a la malaltia d'Alzheimer (López-Miranda et al., 2012; Vingtdeux, Dreses-Werringloer, Zhao, Davies, Marambaud, 2008). No obstant, el mecanisme d'acció d'aquest polifenol encara és incert. Recentment s'ha postulat que el pterostilbeno és un modulador més potent de la cognició i l'estrès cel·lular que el resveratrol (Chang et al., 2012).

Altres estudis incipients sobre antioxidants naturals s'han realitzat amb *Ginkgo biloba*, emprat com a medicina per a la memòria i el deteriorament relacionat amb l'edat. Els resultats no són concloents, ja que mentre que alguns estudis conclouen que és capaç de prevenir l'ocurrència de la malaltia d'Alzheimer (Shi, Liu, Wu, Yew, 2010), altres no obtenen eixa relació (Vellas et al., 2012).

Altra substància que ha sigut objectiu de diversos estudis és la cafeïna, un psicoestimulant, però actualment resulta controvertit afirmar si és o no un potenciador de les capacitats cognitives, ja que alguns estudis recolzen aquesta qüestió mentre que d'altres no. Açò pot ser explicat per la utilització de dissenys metodològics distints. No obstant això, es pot concloure que el consum moderat i continu de cafeïna pot resultar beneficiós per a la cognició. De fet, no hi ha cap altra substància que haja demostrat major efectivitat com a potenciador de la cognició que la cafeïna (Bonnet et al., 2005). La cafeïna actua com antagonista dels receptors d'adenosina, principalment A_1 i A_{2A} , té efectes beneficiosos sobre la cognició d'individus d'edat avançada i atenua el declivi cognitiu associat a l'edat (Ritchie et al., 2007). En conjunt, l'evidència apunta a que els efectes beneficiosos del consum de cafeïna sobre la cognició són més vidents quan les capacitats ja estan disminuïdes, mentre que el impacte és més discret quan la memòria no es troba pertorbada per factors desencadenants. Per aquest motiu, la cafeïna no és un vertader potenciador cognitiu, sinó un normalitzador cognitiu (Cunha, 2008). A partir d'aquests resultats, es desprèn que no existeixen proves de que sigui eficaç en la prevenció de la malaltia d'Alzheimer, sinó més bé que pot resultar una ferramenta prometedora a les primeres fases de la malaltia.

DIETA MEDITERRÀNIA

Analitzant el conjunt de tots els nutrients beneficiosos descrits per a la profilaxis de la malaltia d'Alzheimer, observem que podem incloure'ls dins dels principals components de la dieta Mediterrània. Aquesta es caracteritza per un alt consum de vegetals, llegums, fruites i cereals; un alt consum d'àcids grassos insaturats –sobretot en forma d'oli d'oliva–, un baix consum d'àcids grassos saturats; un consum moderadament alt de peix; una ingesta de baixa a moderada de productes lactis –sobretot formatge o iogurt–; una baixa ingesta de carn i aus de corral; i una quantitat regular però moderada d'etanol, principalment en forma de vi i durant les menjades. A més, compleix els criteris de restricció calòrica anteriorment esmentats.

Els seus efectes sobre la salut cognitiva poden explicar-se mitjançant diversos mecanismes biològics. Per una banda, es relaciona amb un risc menor de malaltia cardiovascular, hipertensió, diabetis, dislipidèmia i síndrome metabòlic; condicions associades al deteriorament cognitiu lleu, demència o malaltia d'Alzheimer. Per altra banda, facilita el control metabòlic al millorar la

sensibilitat a la insulina i el metabolisme de la glucosa. A més, l'estrès oxidatiu augmenta amb l'edat i desemboca en un dany oxidatiu –estat observat a sovint al cervell de pacients amb malaltia d'Alzheimer–. Components típics de la dieta són rics en antioxidants com la vitamina C i E, carotenoides i flavonoides. La síntesi de neurotransmissors, la plasticitat sinàptica i el metabolisme cel·lular estan influenciats per les vitamines B i C (Lourida et al., 2013).

Gent adherida a aquest tipus de dieta mostraren nivells d'estrès oxidatiu menors. Açò pot ser explicat perquè la dieta Mediterrània pot incrementar les concentracions del factor neurotròfic derivat del cervell (BDNF), implicat en protegir al cervell de l'estrès oxidatiu (Sánchez-Villegas et al., 2011). A més, una bona adherència a la dieta ha sigut associada amb nivells baixos de proteïna C-reactiva, un marcador inflamatori (Chrysohoou, Panagiotakos, Pitsavos, Das, Stefanadis, 2004).

Així doncs, existeixen diferents evidències que posen de manifest la efectivitat de la dieta Mediterrània en protegir contra el deteriorament cognitiu associat a l'edat (Burgos-Peláez, Virgili-Casas, 2009), disminuir la incidència de malalties cròniques degeneratives (Sofi, Abbate, Gensini, Casini, 2010) i en reduir el risc de demència, incloent-s'hi la malaltia d'Alzheimer (Lourida et al., 2013; Middleton, Yaffe, 2009; Polidori, Nelles, Pientka, 2010).

Antiinflamatoris no esteroïdals (AINEs)

Certes observacions clíniques i epidemiològiques indicaren que els pacients afectats per artritis reumatoide tenien una menor incidència de malaltia d'Alzheimer. Per aquest motiu suggeriren que els antiinflamatoris no esteroïdals (AINEs) podien tenir un efecte protector contra la malaltia d'Alzheimer. Altres estudis, no obstant, no han trobat una relació estadísticament significativa entre els AINEs i el inici de la malaltia d'Alzheimer (Burgos-Peláez, Virgili-Casas, 2009).

Antihipertensius

La hipertensió arterial (HTA) repercuteix sobre la prevalença de la malaltia d'Alzheimer. Diversos estudis han posat de manifest que el tractament antihipertensiu podria tenir un possible efecte protector en el desenvolupament de demència (Castilla-Guerra, Fernández-Moreno, Álvarez-Suero, Jiménez-Hernández, 2013), suggerint alguns tipus concrets d'antihipertensius com els beta-bloquejadors i els ACE-inhibidors (Wagner et al., 2012). Malgrat això, existeixen nombroses limitacions metodològiques que justifiquen en gran part la falta de resultats concloents als diferents estudis i, per això, han de realitzar-se nous assajos controlats aleatoris.

Colesterol

La relació entre el colesterol de la dieta i la funció cognitiva és controvertida. Aquest és necessari per a la síntesi d'un fragment de la proteïna precursora amiloide. Per una banda, en alguns estudis epidemiològics s'ha observat una relació positiva entre el increment dels nivells plasmàtics de LDL-colesterol i la incidència de demència (Valenzuela, Bascuñan, Valenzuela, 2008; Burgos-Peláez, Virgili-Casas, 2009). Per altra banda, algun estudi també ha demostrat una reducció en la incidència de demència als pacients amb HDL-colesterol elevat. No obstant, en ambdós casos existeixen diversos factors de confusió, entre els que destaca la dificultat de separar els casos de demència vascular (Burgos-Peláez, Virgili-Casas, 2009).

Un metanàlisi ha conclòs que l'administració d'estatines –un grup de fàrmacs per a disminuir el colesterol–, proporciona un lleuger benefici en la prevenció de la malaltia d'Alzheimer i tot tipus de demència. No obstant, aquest resultat ha de ser interpretat cautelosament, ja que està subjecte a biaixos i, per tant, el lleuger benefici observat podria desaparèixer amb el control dels mateixos en un assaig controlat aleatori (Wong, 2013; Betterman et al., 2012).

Liti

En humans, el tractament amb liti ha sigut associat amb neuroprotecció, mitjançant una expressió incrementada de gens anti-apoptòtics, la inhibició de l'estrès oxidatiu cel·lular, síntesi del factor neurotròfic derivat del cervell (BDNF), increment de la densitat de la matèria gris i engrandiment hipocampal. No obstant, és necessari replicar l'evidència amb assajos clínics a gran escala que avaluen el benefici del liti en la prevenció del deteriorament cognitiu a la tercera edat (Forlenza, de Paula, Machado-Vieira, Diniz, Gattaz, 2012).

Melatonina

La melatonina és una indolamina que actua com un potent antioxidant, com un modulador de l'organització del citoesquelet i com un factor de diferenciació cel·lular. Diversos estudis han suggerit que la melatonina té un efecte neuroprotector per la seua capacitat de captar radicals lliures. A més, augmenta l'activitat de varies enzimes antioxidants. En neurones del hipocamp i en neurones en cultiu, la indolamina disminueix els nivells de lipoperoxidació i l'apoptosi. Per això, s'ha plantejat que la possible prevenció de la melatonina en la fosforilació de tau es deu parcialment a la seua activitat antioxidant (Jiménez-Rubio, Ugalde, Ortiz-López, Ramírez-Rodríguez, Benítez-King, 2008).

Discussió

A l'actualitat, existeix un ampli acord en que el desenvolupament d'estratègies de prevenció de la demència és de summa importància. L'evidència revisada suggereix que determinades estratègies potencials relacionades amb l'estil de vida poden ser preventives i ajudar a retardar el començament del deteriorament cognitiu i alentir la progressió de la demència, entre elles la malaltia d'Alzheimer. És per això que, en el futur, la prevenció de la malaltia d'Alzheimer podria dirigir-se a múltiples aspectes de l'estil de vida com ara la dieta o l'activitat cognitiva i física, entre altres.

En primer lloc, respecte a la realització d'exercici físic, existeixen evidències en augment provinents d'investigació bàsica, epidemiologia, biomarcadors, i un nombre limitat d'estudis prospectius realitzats amb animals i humans que suggereixen que l'activitat física, i més en concret l'entrenament aeròbic, poden servir per a moderar canvis indesitjables relacionats amb l'edat en la cognició, la funció cerebral i l'estructura cerebral. Aquest tipus d'exercici pot atenuar la progressió de processos neurodegeneratius i pèrdua de neuròpil i sinapsis relacionades amb l'edat actuant directament sobre els mecanismes de la malaltia neurodegenerativa o facilitant factors neurotròfics neuroprotectors, la neuroplasticitat i la neurogènesi. A més, redueix els factors de risc vascular com la diabetis, la hipertensió i la malaltia cardiovascular. Per altra banda, l'efecte de l'entrenament en exercicis de resistència sobre la cognició ha sigut estudiat inadequadament fins la data i resulta difícil avaluar-lo en estudis amb animals.

Els estudis amb humans suggereixen que l'exercici pot millorar la cognició a curt termini, reduir el risc de demència o deteriorament cognitiu lleu a llarg termini, i reduir la pèrdua progressiva de volum cerebral relacionada amb l'edat. No obstant, alguns estudis obtenen resultats inconsistents, podent ser degut a la recollida de dades mitjançant auto-informe, l'error en distingir entre activitats aeròbiques i no aeròbiques, l'error en avaluar la durada, intensitat i freqüència de les activitats, i l'error en eliminar a aquells participants amb signes subclínic de demència. A més, molt pocs estudis han emprat escales estandarditzades validades d'activitat física.

Així doncs, existeixen varies preguntes sense resposta respecte a la relació existent entre l'activitat física, l'envelliment, la cognició i el cervell. Per exemple, no coneixem a ciència certa la quantitat i què tipus d'activitat física produeixen els efectes més ràpids i sòlids sobre la cognició i el cervell. Ni tampoc sabem quant de temps perduren els efectes de l'exercici després de cessar l'entrenament o quant exercici és necessari per a restablir els beneficis prèviament observats. Tampoc coneixem la mesura en que els mateixos o diferents mecanismes biològics són afavorits per l'exercici físic i altres intervencions, com l'entrenament cognitiu, intervencions socials, i programes nutricionals. A més, la influència

moderadora de factors genètics en els efectes de l'exercici sobre la cognició, sobretot pel que fa al gen de la ApoE, és a l'actualitat una qüestió per aclarir.

Investigacions futures deurien dirigir-se a determinar millor les recomanacions òptimes per a la conservació de la cognició i la salut del cervell. És a dir, en desenvolupar programes d'exercici específics que redueixin el risc de demència. En un sentit pràctic, l'elecció de rutines d'exercici ha de guiar-se per les habilitats i interessos de cada pacient. En termes generals, una intensitat moderada d'exercici físic realitzat de forma regular deuria ser considerat com una prescripció per a disminuir els riscos cognitius i alentir el deteriorament cognitiu que ocorre amb el pas dels anys.

En segon lloc, respecte a l'activitat cognitiva, estudis epidemiològics i clínics en augment suggereixen que l'exercici cognitiu pot ser una estratègia efectiva per a retardar el desenvolupament del deteriorament cognitiu en adults majors. A més, l'evidència suggereix que els nivells d'activitat mental duts a terme al llarg de la vida es troben inversament relacionats amb la taxa d'atròfia hipocampal en individus majors sans i que l'exercici cognitiu realitzat en aquest col·lectiu pot augmentar els nivells de metabòlits neuroprotectors al hipocamp específicament. També es postula que pot augmentar la sinaptogènesi i la neurogènesi. Tot allò dona com a resultat una millora de la reserva cognitiva. L'entrenament cognitiu ha mostrat també un increment de l'eficiència del metabolisme d'estat de repòs al lòbul frontal.

Tot i això, els resultats de caràcter correlacional derivats de diversos estudis no són suficients per a establir una relació de causalitat absoluta entre l'activitat cognitiva i la prevenció de demència. Són necessaris, doncs, assajos controlats aleatoris prospectius de doble cec que permetin desenvolupar futurs programes de prevenció de demència. Per a tal objectiu, resulta de gran rellevància la selecció acurada de la cohort inicial, escollir un grup en «situació de risc» de patir demència, definir clarament la naturalesa de l'exercici físic òptim, etc. Altres qüestions que necessiten sotmetre's a estudi són la transferència i la persistència de l'efecte.

No obstant, donat el mínim risc que comporta la realització d'activitats mentals –i la alta probabilitat de que puguin ser beneficioses des d'un punt de vista cognitiu longitudinal– es suggereix que els adults majors mantinguin un nivell sòlid i una àmplia gamma d'activitats mentals, particularment després de la jubilació. A més, és important emfatitzar als pacients que la quantitat d'activitat mental no és suficient per a garantir la protecció absoluta contra el desenvolupament de demència o el deteriorament cognitiu relacionat amb l'edat, sinó que el paper de l'activitat mental és preventiu.

En resum, existeixen raons que deurien motivar als psicòlegs, metges i altres professionals sanitaris a fomentar l'estimulació cognitiva continua en subjectes sans i en subjectes amb deteriorament cognitiu. Aquestes raons es basen

en el concepte de «utilitza'l o perd-lo» i formen part d'un estil de vida saludable. El més recomanable és que es realitzen activitats cognitivament estimulants d'acord als interessos personals, les habilitats i l'educació de cada persona en particular. A més, pareix ser que la combinació d'exercici físic i cognitiu desemboca en millors resultats sobre la cognició, encara que aquesta qüestió precisa d'avaluacions addicionals que la clarifiquen per complet.

Respecte a la dieta, existeixen molt pocs estudis aleatoritzats i controlats amb humans que exploren la relació entre la dieta i la malaltia d'Alzheimer. No obstant, les dades disponibles sí que apunten a que la dieta sigui un possible factor important en la etiopatogènia de la malaltia.

Una ingestió baixa en greixos saturats i trans-insaturats i alta en monoinsaturats i poliinsaturats ha sigut associada a un baix risc de desenvolupar la malaltia de Alzheimer. La ingesta elevada de peix i, per tant, d'àcids grassos omega-3 també s'associa amb aquesta disminució del risc per la seua capacitat d'eliminar radicals lliures, augmentar la resistència a l'estrès oxidatiu i disminuir la peroxidació lipídica. Un tipus d'àcid gras poliinsaturat omega-3 denominat àcid docosahexaenoic (DHA) ha sigut igualment relacionat amb la prevenció de la malaltia d'Alzheimer per presentar un efecte neuroprotector mitjançant mecanismes antiinflamatoris, antioxidants i neurotròfics. No obstant, són necessaris altres estudis per a identificar el o els mecanismes més importants en la activitat neuroprotectora del DHA, amb la finalitat d'optimitzar l'enfocament nutricional. A més, probablement puguen existir una major varietat d'efectes neuroprotectors del DHA dels que actualment es coneixen.

Altres estudis relacionen la ingesta de vitamines del complex B, sobretot l'àcid fòlic i les vitamines B₆ i B₁₂, amb la malaltia d'Alzheimer pel seu paper com a cofactors en el metabolisme de la homocisteïna. Pareix ser que l'àcid fòlic és capaç de disminuir els nivells d'aquest compost, la qual cosa explica el seu paper com a factor protector front a la malaltia. Per contra, altres evidències recolzen el fet de que la relació entre el folat i la funció cognitiva és independent d'eixos nivells. Es suggereix que les vitamines del grup B influeixen directament sobre el cervell mitjançant processos de metilació.

Pel que respecta als antioxidants, aquests també s'associen a un menor risc de patir malaltia d'Alzheimer per la seua capacitat de disminuir el dany oxidatiu. Particularment, és objecte d'estudi el resveratrol pel seu suposat efecte neuroprotector. Encara que existeix poca investigació en humans, es suggereix que el consum diari de quantitats moderades de vi negre pot tenir aquest efecte. El mecanisme d'acció del resveratrol no s'ha concretat. El pterostilbeno, un derivat del resveratrol, es postula com un modulador cognitiu i del estrès cel·lular més potent que aquest. Un antioxidant natural que també ha sigut objecte d'estudi és el *Ginkgo biloba*. Els resultats de diversos estudis respecte al seu poder preventiu no són concloents i fins i tot, en ocasions, contradictoris.

Altra substància relacionada amb la possible prevenció de la malaltia d'Alzheimer és la cafeïna. Els estudis al respecte conclouen que no és un veritable potenciador cognitiu, sinó més bé un normalitzador cognitiu. És a dir, els seus efectes beneficiosos sobre la cognició s'observen quan les capacitats ja estan disminuïdes i, conseqüentment, no existeixen proves de que sigui eficaç per a la profilaxis de la malaltia d'Alzheimer.

Si analitzem tots els nutrients mencionats podem observar-los presents a la dieta Mediterrània. Existeixen distintes evidències que manifesten la seua efectivitat en protegir contra el deteriorament cognitiu associat a l'edat, disminuir la incidència de malalties cròniques degeneratives i el risc de demència, entre elles la malaltia d'Alzheimer.

En resum, les dades disponibles suggereixen que la nutrició pot tenir un paper en la prevenció de la malaltia d'Alzheimer, tot i que encara són inconsistents. La contribució relativa de macro i micronutrients està recolzada a estudis epidemiològics que emfatitzen la importància del context dietètic, més que de nutrients aïllats. La majoria dels estudis en els que s'intervé modificant el contingut dels nutrients de la dieta es realitzen en animals, ja que per raons ètiques evidents resulta impossible experimentar directament sobre el cervell humà. Les limitacions que allò suposa quan intentem traslladar els resultats al ésser humà són l'origen de la controvèrsia respecte a les recomanacions que deuen ser aplicades a la pràctica clínica habitual. La identificació de les dosis òptimes dels nutrients aïllats, és quelcom a ser considerat en el disseny de futurs assajos clínics.

A més de tots els factors exposats relacionats amb l'estil de vida, també s'han dut a terme altres estudis amb fàrmacs destinats per al tractament d'altres patologies, però que en cert moment s'observà que podien tenir un efecte preventiu sobre la malaltia d'Alzheimer. Entre ells destaquen els antiinflamatoris no esteroïdals (AINEs), els antihipertensius, les estatines, el liti i la melatonina. En cap dels casos els resultats són concloents, bé per aplegar a ser contradictoris o bé per estar subjectes a limitacions metodològiques.

En conclusió, encara que són necessaris estudis de cohorts prospectius que clarifiquen el vertader paper que exerceixen els factors d'estil de vida mencionats al present treball sobre la profilaxis de la malaltia d'Alzheimer, ha de ser un fet prioritari als serveis de salut primària fomentar entre la població un estil de vida actiu –física i cognitivament– i el seguiment d'una dieta sana i saludable, com ho és la Mediterrània. El fet de que no existeixi actualment suficient evidència per a realitzar recomanacions fermes contra el desenvolupament futur de demència no ha de ser emprat com una raó per a ignorar els components clau d'un comportament saludable que permeta a les persones d'edat avançada a romandre cognitivament en forma. Per tant, influint sobre l'estil de vida i intentant aconseguir que aquest s'ajusti a un estil de vida saludable, s'aconseguirà una

probable disminució significativa del nombre de pacients afectats de demència (prevalença), així com el retràs de la manifestació de la malaltia (incidència), a més de la prevenció i/o millora d'altres malalties, com les vasculars.

Referències

- American Psychiatric Association (APA) (2002). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV-TR*. Barcelona: Masson.
- Ahlskog, J. E.; Geda, Y. E.; Graff-Radford, N. R. i Petersen, R. C. (2011). Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo clinic proceedings*, 86(9), 876-884.
- Ball, K.; Bersch, D.; Helmers, K.; Jobe, J.; Leveck, M.; Marsiske, M.; Morris, J.; Rebok, G.; Smith, D.; Tennstedt, S.; Unverzagt, F. i Willis, S. (2002). Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. *JAMA*, 288(18), 2271-2281.
- Barnes, D. E.; Whitmer, R. A. i Yaffe, K. (2007). Physical activity and dementia: the need for prevention trials. *Exercise and sport sciences reviews*, 35(1), 24-29.
- Bettermann, K.; Arnold, A. M.; Williamson, J.; Rapp, S.; Sink, K.; Toole, J. F.; Carlson, M. C.; Yasar, S.; DeKosky, S. i Burke, G. L. (2012). Statins, risk of dementia, and cognitive function: secondary analysis of the ginkgo evaluation of memory study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 21(6), 436-444.
- Bonnet, M. H.; Balkin, T. J.; Dinges, D. F.; Roehrs, T.; Rogers, N. L. i Weststein, N. J. (2005). The use of stimulants to modify performance during sleep loss: a review by the sleep deprivation and Stimulant Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep*, 28, 1163-1187.
- Buchman, A. S.; Boyle, P. A.; Yu, L.; Shah, R. C.; Wilson, R. S. i Bennett, D. A. (2012). Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology*, 78, 1323-1329.
- Burgos-Peláez, R. i Virgili-Casas, N. (2009). Papel de la nutrición en la prevención y evolución de las enfermedades neurodegenerativas. *Nutrición hospitalaria: Órgano oficial de la Sociedad española de nutrición parenteral y enteral*, 2(2), 13-25.
- Chang, J.; Rimando, A.; Pallas, M.; Camins, A.; Porquet, D.; Reeves, J.; Shukitt-Hale, B.; Smith, M. A.; Joseph, J. A. i Casadesus, G. (2012). Low-dose pterostilbene, but not resveratrol, is a potent neuromodulator in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 33(9), 2062-2071.
- Castilla-Guerra, L.; Fernández-Moreno, M. C.; Álvarez-Suero, J. i Jiménez-Hernández, M. D. (2013). ¿Puede el tratamiento de la hipertensión arterial ayudar a prevenir la demencia? *Revista de Neurología*, 56, 91-100.

- Chrysohoou, C.; Panagiotakos, D. B.; Pitsavos, C.; Das, U. N. i Stefanadis, C. (2004). Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *Journal of the American College of Cardiology*, *44*, 152-158.
- Colcombe, S. J.; Erickson, K. I.; Scalf, P. E.; Kim, J. S.; Prakash, R.; McAuley, E.; Elavsky, S.; Marquez, D. X.; Hu, L. i Kramer, A. F. (2006). Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *Journals of gerontology. Series A: Biological sciences and medical sciences*, *61*, 1166-1170.
- Colcombe, S. i Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: A meta-analytic study. *Psychological Science*, *14*, 125-130.
- Corrada, M. M.; Brookmeyer, R.; Paganini-Hill, A.; Berlau, D. i Kawas, C. H. (2010). Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old: The 90+ study. *Annals of Neurology*, *67*, 114-121.
- Cunha, R. A. (2008). Cafeína, receptores de adenosina, memoria y enfermedad de Alzheimer. *Medicina clínica (Barc)*, *131*(20), 790-795.
- Dangour, A. D.; Whitehouse, P. J.; Rafferty, K.; Mitchell, S. A.; Smith, L.; Hawkesworth, S. i Vellas, B. (2010). B-vitamins and fatty acids in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and dementia: a systematic review. *Journal of Alzheimer's disease*, *22*(1), 205-224.
- DeKosky, S. T. i Marek, K. (2003). Looking backward to move forward: early detection of neurodegenerative disease. *Science*, *302*, 830-834.
- Dishman, R. K.; Berthoud, H. R.; Booth, F. W.; Cotman, C. W.; Edgerton, V. R.; Fleshner, M. R.; Gandevia, S. C.; Gomez-Pinilla, F.; Greenwood, B. N.; Hillman, C. H.; Kramer, A. F.; Levin, B. E.; Moran, T. H.; Russo-Neudstadt, A. A.; Salamone, J. D.; Van Hoomissen, J. D.; Wade, C. E.; York, D. A. i Zigmond, M. J. (2006). Neurobiology of exercise. *Obesity (Silver Spring)*, *14*(3), 345-356.
- Erickson, K. I.; Voss, M. W.; Prakash, R. S.; Basak, C.; Szabo, A.; Chaddock, L.; Kim, J. S.; Heo, S.; Alves, H.; White, S. M.; Wojcicki, T. R.; Mailey, E.; Vieira, V. J.; Martin, S. A.; Pence, B. D.; Woods, J. A.; McAuley, E. i Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*, *108*(7), 3017-3022.
- Fabre, C.; Chamari, K.; Mucci, P.; Massé-Biron, J. i Préfaut, C. (2002). Improvement of cognitive function via mental and/or individualized aerobic training in healthy elderly subjects. *International Journal of Sports Medicine*, *23*, 415-421.
- Forlenza, O. V.; de Paula, V. J.; Machado-Vieira, R.; Diniz, B. S. i Gattaz, W. F. (2012). Does lithium prevent Alzheimer's disease? *Drugs Aging*, *29*(5), 335-342.
- Franco-Martín, M.; Parra-Vidales, E.; González-Palau, F.; Bernate-Navarro, M. i Solis, A. (2013). Influencia del ejercicio físico en la prevención del dete-

- riero cognitivo en las personas mayores: revisión sistemática. *Revista de neurología*, 56, 545-554.
- Fratiglioni, L. i Wang, H. X. (2007). Brain reserve hypothesis in dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 12, 11-22.
- Graff-Radford, N. R. (2011). Can aerobic exercise protect against dementia? *Alzheimer's Research & Therapy*. Recuperado de <<http://alzres.com/content/3/1/6>>.
- Huang, T. L.; Zandi, P. P.; Tucker, K. L.; Fitzpatrick, A. L.; Kuller, L. H.; Fried, L. P.; Burke, G. L. i Carlson, M. C. (2005). Benefits of fatty fish on dementia risk are stronger for those without APOE epsilon4. *Neurology*, 65(9), 1409-1414.
- Hughes, T. F. i Ganguli, M. (2009). Modifiable midlife risk factors for late-life cognitive impairment. *Current Psychiatry Reviews*, 5(2), 73-92.
- Jiménez-Rubio, G.; Ugalde, O.; Ortíz-López, L.; Ramírez-Rodríguez, G. i Benítez-King, G. (2008). La melatonina: un coadyuvante potencial en el tratamiento de las demencias. *Salud mental*, 31, 221-228.
- Jorm, A. (2000). Risk factors for Alzheimer's disease. En O'Brien, J., Ames, D., Burns, A. (Eds.), *Dementia* (pp. 383-390). London: Arnold.
- Katzman, R. (1993). Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*, 43, 13-20.
- Kalmijn, S.; van Boxtel, M. P. J.; Ocke, M.; Verschuren, W. M. M.; Kromhout, D. i Launer, L. J. (2004). Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology*, 62, 275-80.
- Kipivelto, M.; Helkala, E. L.; Laakso, M. O.; Hanninen, T.; Hallikainen, M.; Alhainen, K.; Soininen, H.; Tuomilehto, J. i Nissinen, A. (2001). Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *British Medical Journal*, 322(7300), 1447-1451.
- Kramer, A. F.; Erickson, K. I. i Colcombe, S. J. (2006). Exercise, cognition, and the aging brain. *Journal of Applied Physiology*, 101, 1237-1242.
- Lanyau-Domínguez, Y. (2009). La dieta en la enfermedad de Alzheimer. *Revista Cubana de Salud Pública*, 35(4), 55-64.
- Launer, L. J. (2005). The epidemiologic study of dementia: a life-long quest? *Neurobiology of Aging*, 26, 335-340.
- Launer, L. J.; Andersen, K.; Dewey, M. E.; Lettenneur, L.; Ott, A.; Amaducci, L. A.; Brayne, C.; Copeland, J. M.; Dartigues, J. F.; Kragh-Sorensen, P.; Lobo, A.; Martínez-Lage, J. M.; Stijnen, T. i Hoffman, A. (1999). Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease. Results from EURODEM pooled analyses. *Neurology*, 52, 78-84.
- Laurin, D.; Verreault, R.; Lindsay, J.; MacPherson, K. i Rockwood, K. (2001). Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Archives of Neurology*, 58, 498-504.

- Letteneur, L.; Launer, L. J.; Andersen, K.; Dewey, M. E.; Ott, A.; Copeland, J. R. M.; Dartigues, J. F.; Kragh-Sorensen, P.; Baldereschi, M.; Brayne, C.; Lobo, A.; Martínez-Lage, J. M.; Stijnen, T. i Hoffman, A. (2000). Education and the risk for Alzheimer's disease: sex makes a difference. EURODEM pooled analyses. *American Journal of Epidemiology*, 15(11), 1064-1071.
- Loef, M. i Walach, H. (2012). Fruit, vegetables and prevention of cognitive decline or dementia: a systematic review of cohort studies. *The journal of nutrition, health & aging*, 16(7), 626-630.
- López-Miranda, V.; Soto-Montenegro, M. L.; Vera, G.; Herradón, E.; Desco, M. i Abalo, R. (2012). Resveratrol: un polifenol neuroprotector de la dieta mediterránea. *Revista de neurología*, 54(6), 349-356.
- Lourida, I.; Soni, M.; Thompson-Coon, J.; Purandare, N.; Lang, I. A.; Ukoumunne, O. C. i Llewellyn, D. J. (2013). Mediterranean diet, cognitive function, and dementia. A systematic review. *Epidemiology*, 24(4), 479-489.
- Malouf, R. i Grimley, E. J. (2008). Ácido fólico con o sin vitamina B12 para la prevención y el tratamiento de personas sanas de edad avanzada con demencia (Revisión Cochrane traducida). *La Biblioteca Cochrane Plus*, 4. Recuperado de <<http://www.update-software.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD004514>>.
- Middleton, L. E. i Yaffe, K. (2009). Promising strategies for the prevention of dementia. *Archives of Neurology*, 66(10), 1210-1215.
- Mortimer, J. A.; Borenstein, A. R.; Gosche, K. A. i Snowdon, D. A. (2005). Very early detection of Alzheimer neuropathology and the role of brain reserve in modifying its clinical expression. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 18, 218-223.
- Oswald, W.; Gunzelmann, T.; Rupperecht, R. i Hagen, B. (2006). Differential effects of single versus combined cognitive and physical training with older adults: the SimA study in a 5-year perspective. *European Journal of Ageing*, 3, 172-192.
- Peng, S.; Wu, J.; Mufson, E. J. i Fahnstock, M. (2005). Precursor form of brain-derived neurotrophic factor and mature brain-derived neurotrophic factor are decreased in the pre-clinical stages of Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 93, 1412-1421.
- Polidori, M. D.; Nelles, G. i Pientka, L. (2010). Prevention of dementia: focus on lifestyle. *International Journal of Alzheimer's Disease*. Recuperado de <<http://www.hindawi.com/journals/ijad/2010/393579/>>.
- Prince, M. i Jackson, J. (Eds.) (2009). *World Alzheimer Report*. Londres: Alzheimer's Disease International.
- Rebok, G.; Carlson, M. i Langbaum, J. (2007). Training and maintaining memory abilities in healthy older adults: traditional and novel approaches. *The Journals of Gerontology: series B*, 62, 53-61.

- Ritchie, K.; Carrière, I.; De Mendonça, A.; Portet, F.; Dartigues, J. F.; Rouaud, O.; Barberger-Gateau, P. i Ancelin, M. L. (2007). The neuroprotective effects of caffeine: a prospective population study (the Three City Study). *Neurology*, *69*, 536-545.
- Rojas-Vega, S.; Knicker, A.; Hollmann, W.; Bloch, W. i Struder, H. K. (2010). Effect of resistance exercise on serum levels of growth factors in humans. *Hormone and Metabolic Research*, *42*, 982-986.
- Rolland, Y.; Abellan van Kan, G. i Vellas, B. (2008). Physical activity and Alzheimer's disease: from prevention to therapeutic perspectives. *Journal of the American Medical Directors Association*, *9*(6), 390-405.
- Ruscheweyh, R.; Willemer, C.; Krüger, K.; Duning, T.; Warnecke, T.; Sommer, J.; Völker, K.; Ho, H. V.; Mooren, F.; Knecht, S. i Flöel, A. (2009). Physical activity and memory functions: an interventional study. *Neurobiology of Aging*, *32*(7), 1304-1319.
- Sánchez-Villegas, A.; Galbete, C.; Martínez-González, M. A.; Martínez, J. A.; Razquin, C.; Salas-Salvador, J.; Estruch, R.; Buil-Cosiales, P. i Martí, A. (2011). The effect of the Mediterranean diet on plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels: the PREDIMED-NAVARRA randomized trial. *Nutritional Neuroscience*, *14*(5), 195-201.
- Shi, C.; Liu, J.; Wu, F. i Yew, D. T. (2010). Ginkgo biloba extract in Alzheimer's disease: from action mechanisms to medical practice. *International Journal of Molecular Sciences*, *11*, 107-123.
- Small, G.; Silverman, D.; Siddharth, P.; Ercoli, L.; Miller, K.; Lavretsky, H.; Wright, B.; Bookheimer, S.; Barrio, J. i Phelps, M. (2006). Effects of a 14-day healthy longevity lifestyle program on cognition and brain function. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *14*, 538-545.
- Sofi, F.; Abbate, R.; Gensini, G. F. i Casini, A. (2010). Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *92*, 1189-1196.
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *8*, 448-60.
- Valenzuela, R.; Bascuñan, K. i Valenzuela, A. (2008). Ácido docosahexaenoico (DHA): una perspectiva nutricional para la prevención de la enfermedad de Alzheimer. *Revista chilena de nutrición*, *35*(1), 250-261.
- Valenzuela, R.; Bascuñan, K.; Valenzuela A. i Chamorro, R. (2009). Ácidos grasos omega-3, enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas: un nuevo enfoque preventivo y terapéutico. *Revista chilena de nutrición*, *36*(4), 1120-1128.

- Valenzuela, M. i Sachdev, P. (2006). Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychological Medicine*, 36, 1065-1073.
- Valenzuela, M. i Sachdev, P. (2009). Can cognitive exercise prevent the onset of dementia? Systematic review of randomized clinical trials with longitudinal follow-up. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(3), 179-187.
- Valenzuela, M.; Sachdev, P.; Wen, W.; Chen, X. i Brodaty, H. (2008). Lifespan mental activity predicts diminished rate of hippocampal atrophy. *PLoS ONE*, 3(7). Recuperado de <<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0002598>>.
- VanItallie, T. B. (2013). Preclinical sporadic Alzheimer's disease: target for personalized diagnosis and preventive intervention. *Metabolism*, 62(1), 30-33.
- Vellas, B.; Coley, N.; Ousset, P. J.; Berrut, G.; Dartigues, J. F.; Dubois, B.; Grandjean, H.; Pasquier, F.; Piette, F.; Robert, P.; Touchon, J.; Garnier, P.; Mathiex-Fortunet, H. i Andrieu, S. (2012). Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet neurology*, 11(10), 851-859.
- Vingtdeux, V.; Dreses-Werringloer, U.; Zhao, H.; Davies, P. i Marambaud, P. (2008). Therapeutic potential of resveratrol in Alzheimer's disease. *BMC Neuroscience*, 9(2), S6.
- Wagner, G.; Icks, A.; Abholz, H.; Schroder-Bernhardi, D.; Rathmann, W. i Kostev, K. (2012). Antihypertensive treatment and risk of dementia: a retrospective database study. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 50(3), 195-201.
- Willis, S.; Tennstedt, S.; Marsiske, M.; Ball, K.; Elias, J.; Koepke, K.; Morris, J.; Rebok, G.; Unverzagt, F.; Stoddard, A. i Wright, E. (2006). Long term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA*, 296(23), 2805-2814.
- Wong, W. B. (2013). Statins in the prevention of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of observational studies and an assessment of confounding. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 22(4), 345-358.