

Estilo de vida y riesgo de padecer demencia

Manuel Menéndez González*^{1,3}, Marta Martínez Rivera², Benjamín Fernández^{3,4}, Alfonso López-Muñiz³

- 1 Neurología, Hospital Álvarez-Buylla, Mieres
- 2 Geriátría, Hospital Álvarez-Buylla, Mieres
- 3 Departamento de Morfología y Biología Celular, Universidad de Oviedo
- 4 Escuela de Medicina del Deporte, Universidad de Oviedo

Resumen

A pesar de la escasez de estudios aleatorizados, la evidencia acumulada hasta la fecha procedente de estudios observacionales ya permite definir con cierta claridad la existencia de hábitos relacionados con el estilo de vida que actúan como factores de riesgo y hábitos protectores para el desarrollo de demencia. La dieta Mediterránea, la actividad física regular, hábitos de sueño regulares, la estimulación cognitiva y una vida socialmente activa son los factores relacionados con el estilo de vida que permitirían enlentecer el desarrollo de demencia y serían especialmente aconsejables a la población en general y especialmente a pacientes con deterioro cognitivo leve. Estas conclusiones deberían ser trasladadas en forma de recomendaciones generales a las políticas de protección de salud de los organismos sanitarios. Son necesarios estudios aleatorizados que permitan confirmar los resultados de los estudios observacionales, conocer los mecanismos de acción y definir recomendaciones concretas del estilo de vida para prevenir el desarrollo de demencia.

Palabras clave: demencia, estilo de vida, deterioro cognitivo, hábitos saludables, Alzheimer, deterioro cognitivo leve

Abstract

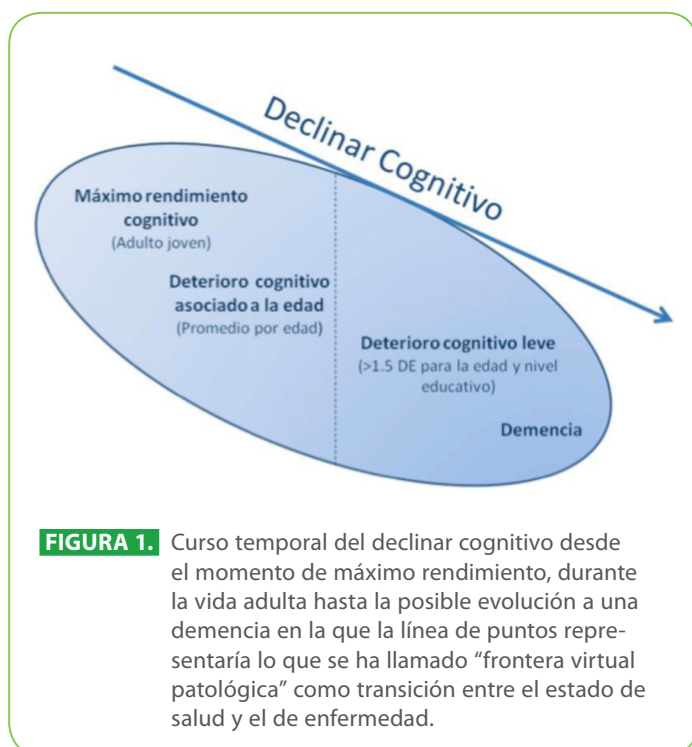
In spite of the few randomized studies to date, evidence coming from naturalistic studies allows us to define the existence of habits in style of life acting as risk factors or protective factors for developing dementia. Mediterranean diet, frequent physical activity, regular sleep timing, cognitive stimulation and an active social life are habits protecting against the risk of developing dementia. These conclusions should be carried as general recommendations into policies of health protection by public institutions. Randomized studies are needed to gain knowledge into mechanisms of action and define specific recommendations for preventing the development of dementia through a healthy style of life.

Keywords: dementia, style of life, cognitive impairment, healthy habits, Alzheimer, mild cognitive impairment

Introducción:

La demencia se define como un trastorno caracterizado por un deterioro cognitivo adquirido de suficiente gravedad como para afectar al funcionamiento social y/o profesional (1). La prevalencia mundial de la demencia se calcula en 35,6 millones, con proyecciones futuras que superan los 100 millones en el año 2050 (2). Retrasar un año el inicio de la demencia mediante estrategias de prevención puede reducir la prevalencia total en 9,2 millones en el 2050 (3).

En la **figura 1** se representa el curso temporal del declinar cognitivo desde el momento de máximo rendimiento durante la vida adulta hasta la posible evolución a una demencia. El Deterioro Cognitivo Asociado con la Edad (DECAE, en el que la puntuación en los test neuropsicológicos está próxima a la media de los sujetos de la misma edad y nivel educacional), se propone como patrón "fisiológico" de declinar cognitivo, mientras que el Deterioro Cognitivo Leve (DCL), que, desde el punto de vista psicométrico, es definido como la caída de



más de 1.5 desviaciones estándar en la puntuación de los test neuropsicológicos, se comporta como un patrón de "riesgo potencial" para el desarrollo de una demencia (4,5).

Así, el DCL es un síndrome clínico que se sitúa en el continuo entre el envejecimiento normal y la demencia (Figura 1). El DCL se refiere a alteraciones cognitivas que, sin cumplir criterios de demencia ni afectar significativamente la capacidad funcional, representan un deterioro respecto a lo esperado por edad, e identifica a un grupo de personas con riesgo de desarrollar una demencia en un futuro. Por tanto, la importancia de esta entidad diagnóstica deriva de la idea de que la detección precoz de individuos con DCL permitiría aplicar estrategias terapéuticas de forma temprana, con el objetivo de prevenir una progresión del deterioro a demencia.

Resulta importante señalar que los conceptos de DCAE y DCL, a pesar de su "cercanía", no deben ser confundidos. El DCAE entra dentro del envejecimiento normal, y aunque puede provocar quejas de memoria no se considera condición patológica, mientras que el DCL está definido como una condición patológica desde 1999, (4,5) no resulta ser tan "leve o ligera" como aparentemente su nombre puede hacer creer ya que, como ya hemos dicho, con frecuencia puede evolucionar hacia demencia (6,7).

El riesgo de sufrir demencia se asocia tanto a factores genéticos como ambientales. Es bien conocido que la edad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de demencia (7). El segundo factor de riesgo en importancia de los conocidos

hasta la fecha, es el polimorfismo ApoE4: el riesgo de evolución a demencia aumenta significativamente en la población portadora del alelo E4 en el polimorfismo del gen ApoE en comparación con los no portadores, efecto que se magnifica en la subpoblación de pacientes con DCL (8-10). También se ha visto que otras comorbilidades (especialmente las enfermedades cardiovasculares) o incluso el uso de ciertos fármacos pueden modificar el riesgo de evolución a demencia (11). Sin embargo aún existe escaso conocimiento, o más bien, existe cierta confusión, sobre la influencia de los denominados "factores controlables", habitualmente relacionados con el estilo de vida sobre el riesgo de desarrollar demencia dado que la información existente no se encuentra sistematizada y es en ocasiones contradictoria.

Los cambios neuropatológicos sustrato de la demencia se desarrollan durante años antes de manifestarse la clínica (12). Por tanto, los estudios epidemiológicos de demencia deben realizarse desde etapas tempranas de la vida a fin de evaluar los factores de riesgo modificables que actúan en las etapas medias de la vida (13). Identificar estos factores facilitaría aplicar medidas de prevención primaria para reducir la prevalencia de demencia en las décadas siguientes.

Por todo lo expuesto en esta introducción, resulta evidente que identificar los factores que influyen en el desarrollo de demencia y especialmente en la progresión desde DCL a demencia supone una oportunidad única para la prevención. En esta revisión bibliográfica hemos analizado los estudios que informan sobre factores modificables o controlables por el individuo en relación con el estilo de vida, que en un sentido u otro pueden influir dicha evolución. Conocer estas variables nos debería poder permitir actuar sobre ellas para modificar el riesgo de desarrollar demencia en la población general; con especial énfasis en los pacientes con DCL y en individuos portadores de factores de riesgo no modificables.

Método

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline, con los términos MESH: "*mild cognitive impairment*" + "*dementia*" y se completó con una búsqueda en Google Scholar con las palabras: *life style dementia*. Tras la lectura de los resúmenes de los artículos originales se seleccionaron todos los estudios que podían aportar información al tema revisado, de los cuales se procedió a su lectura a texto completo revisando a su vez la bibliografía aportada.

Se han excluido expresamente los trabajos relativos a comorbilidades, tratamientos farmacológicos y a marcadores diagnósticos, tanto marcadores por neuroimagen como biomarcadores y variables neuropsicológicas, ya que deseamos centrarnos en las variables relacionadas con el estilo de vida.

Resultados, clasificación y análisis de variables

Las variables se agruparon en categorías para facilitar su interpretación (**Tabla 1**). Algunas de ellas, aunque directamente relacionadas entre sí, el peso corporal con la dieta o con la actividad física, se analizan de modo independiente dado que los estudios originales son específicos para dichas variables no permitiendo extrapolar los resultados.

En algunos casos los distintos estudios han permitido identificar una variable (por ejemplo sedentarismo) como factor de riesgo y su variable contraria (por ejemplo práctica regular de ejercicio físico) como factor protector, reforzando así su verosimilitud. En otros casos los resultados de los distintos estudios sobre una misma variable arrojan resultados contradictorios.

TABLA 1. Resumen de las categorías de variables del estilo de vida con influencia en el riesgo de desarrollar demencia.

	Factores de riesgo	Factores protectores
Peso	Resultados contradictorios	
Dieta	Consumo de grasas saturadas	Dieta mediterránea Consumo de ácidos grasos omega3, vitaminas del grupo B y antioxidantes
Actividad física	Sedentarismo	Ejercicio físico regular
Relaciones sociales	Personas introvertidas o que viven solas	Vida social activa
Estimulación cognitiva		Estimulación cognitiva regular Educación reglada
Consumo de alcohol	Resultados contradictorios	
		Consumo moderado en no portadores de alelo ε4
Sueño	Exceso o déficit de sueño	Sueño regular
Tabaquismo	No está claro que exista relación alguna	
Consumo de cafeína		Consumo de cafeína

Dieta

Es una de las categorías con más estudios y ha sido sujeto de intenso debate. La dieta es una parte importante de un estilo de vida saludable e influye en el riesgo de padecer varias enfermedades y en el proceso de envejecimiento en general. Pocos estudios han analizado las asociaciones entre los micronutrientes (p. ej., las vitaminas B6 y B12, el ácido fólico y los

antioxidantes) y los macronutrientes (p. ej., las grasas y la cafeína) en la vida adulta y el riesgo de sufrir demencia (14). No se ha realizado ningún estudio prospectivo con suplemento de ácido fólico, y los resultados de los estudios prospectivos realizados en la vejez y de los ensayos aleatorizados de las vitaminas B sobre la demencia han sido desiguales (15). Sin embargo el último de ellos –estudio VITACOG– demuestra que el suplemento con vitamina B6 y B12 reduce la tasa de atrofia cerebral en pacientes con DCL (16).

La ingesta de antioxidantes puede reducir el riesgo de sufrir demencia al reducir la incidencia de enfermedad cerebrovascular o disminuir el estrés oxidativo y la inflamación que contribuyen a cambios en el cerebro con el envejecimiento y los procesos patológicos asociados a la demencia (17). Sin embargo, otros estudios demostraron que ingesta no proporcionaba ninguna protección contra la demencia (18), e incluso otro estudio describió un riesgo menor de sufrir demencia (19).

El consumo moderado de grasas poliinsaturadas, en concreto de ácidos grasos omega3, en la etapas medias de la vida también se ha asociado a un riesgo menor de sufrir demencia entre los portadores de ApoE4, mientras que el consumo de grasas saturadas aumentó el riesgo (20,21). En un ensayo controlado aleatorizado del efecto del aceite de pescado, que es una fuente de ácidos grasos poliinsaturados, incluyendo el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), no se observó ningún efecto global del aporte complementario de aceite de pescado en el rendimiento cognitivo de las personas mayores; una excepción fue un efecto pequeño para los portadores de ApoE4 y los varones sobre el campo cognitivo específico de la atención (22,23). En un ensayo clínico que evaluaba el efecto de la administración de suplementos de 900 mg/día de DHA en individuos mayores de 55 años con DCAE durante 24 semanas, se demostró que mejoraba la capacidad de aprendizaje y la memoria en el DCAE (24). El mecanismo principal puede ser a través de los niveles de colesterolemia, aunque los estudios en roedores sugieren que las grasas alimenticias también pueden estar implicadas en el depósito de amiloide (25).

También se han examinado los efectos de ciertos *patrones de dieta*, como la dieta mediterránea. Esta dieta consiste en una elevada ingestión de frutas, hortalizas, productos integrales y pescado. De forma global, se puede resumir que la adherencia a la dieta mediterránea se asocia a menor riesgo de conversión de DCL a EA (26).

Por último, al igual que sucede con la farmacogenómica - disciplina que estudia el efecto de la variabilidad genética de un individuo en su respuesta a determinados fármacos -, se está comenzando a señalar que ciertos polimorfismos genéticos podrían modular el efecto de la dieta sobre el deterioro cognitivo (27).

Actividad física

La importancia de la actividad física en la salud física es bien conocida, pero, hasta hace poco, no se había prestado atención al papel de la actividad física en la salud cerebral y cognitiva. Dos estudios sugieren que una mayor participación en la actividad física en la vida adulta se asocia a una disminución del riesgo de sufrir demencia y EA (28,29,30). Otro estudio de las etapas medias de la vida no corroboró dicha relación (30); sin embargo, la discrepancia puede deberse a que la medición de la actividad física se basó tanto en la actividad durante el tiempo libre como durante el trabajo. Se han realizado varios ensayos aleatorizados para confirmar los resultados observacionales del efecto que la actividad física tiene sobre la función cognitiva, observan una disminución modesta del declive cognitivo y mejoría en los tiempos de respuesta en el grupo de pacientes que participaron en el programa de actividad física (31,32). La actividad física puede beneficiar a la salud cognitiva mediante los beneficios observados en el sistema cardiovascular, que se extienden al sistema cerebrovascular, o mediante el incremento de la neurogénesis, la mejora de la citoarquitectura cerebral (vasos sanguíneos, dendritas, microglia), la plasticidad neuronal (33, 34) y de las propiedades electrofisiológicas, el aumento de los factores de crecimiento cerebrales y una disminución de la formación de las placas amiloides en la EA (35). Se requieren más estudios para poder ofrecer recomendaciones específicas en relación con el tipo, la intensidad, la frecuencia y la duración de la actividad física en la edad media que pueden reducir de manera eficaz el riesgo de sufrir demencia.

El sedentarismo se asocia con menor rendimiento cognitivo incluso en la edad media de la vida (entre 35–55 años) (35). En personas de edad avanzada, se ha descrito que la actividad física moderada (caminar) reduce el deterioro cognitivo asociado a la edad (36, 37), especialmente en mujeres (38) y portadores del alelo E4 (28).

Peso

Los resultados de los distintos estudios sobre esta variable son tan contradictorios que hacen difícil alcanzar conclusión alguna. Curiosamente, y en aparente contradicción a lo expuesto a los dos puntos precedentes, algunos estudios indican que presentar un bajo índice de masa corporal se asocia con un declinar cognitivo más rápido en pacientes con DCL (39). Sin embargo, al contrario, otros estudios indican que el sobrepeso aumenta el riesgo de desarrollar demencia, especialmente en mujeres (40), hallazgo que de nuevo no se ve refrendado por otros estudios (41). Finalmente algunos estudios concluyen que tanto el sobrepeso como el bajo peso, contribuyen a aumentar el riesgo de desarrollar demencia (42). Cabría interpretar, por exclusión, que el “normopeso”, entendido como un índice de masa corporal normal (18.5-25), podría considerarse un factor protector para el desarrollo de demencia.

Estimulación cognitiva

Hay gran interés en saber si la actividad “mentalmente estimulante” beneficia a la salud cerebral y cognitiva, de forma análoga a los beneficios bien establecidos de la actividad física sobre la salud física. Aunque son cientos los estudios de uno u otro tipo realizados para evaluar los efectos de la estimulación cognitiva sobre el rendimiento psicométrico, pocos están controlados con placebo y la mayoría miden los efectos a corto plazo. Hasta la fecha, solo dos estudios han examinado prospectivamente el papel de las actividades cognitivas en edades medias sobre el riesgo de sufrir demencia a edades más avanzadas. Ambos estudios incluyen un análisis doble para controlar la genética y el entorno no controlado de las primeras etapas de la vida. Los resultados de cada uno de estos estudios sugieren que una mayor participación en actividades cognitivamente estimulantes se asocia a una disminución del riesgo de sufrir demencia (43,44) y de padecer EA en las mujeres (43). Esta conclusión se basa generalmente en los estudios prospectivos de la actividad cognitiva en la vejez (45), pero los datos procedentes de los ensayos controlados aleatorizados con estimulación cognitiva son muy variados (46-48). Aquellos con resultados más favorables muestran que la participación, por parte de personas de edad avanzada, en actividades de estimulación cognitiva regulares disminuye significativamente el riesgo de desarrollar EA (50). Igualmente haber recibido en la juventud una educación formal reduce el riesgo de demencia (42).

Participar en actividades mentalmente estimulantes puede considerarse como la estrategia más directa para aumentar la reserva cerebral mediante la inducción de neurogénesis y sinaptogénesis, el aumento de la reactividad sináptica del hipocampo, la mejora de la vasculatura cerebral, la disminución del depósito de A β en el cerebro, la reorganización de redes neurocognitivas, la atenuación de las reacciones adversas de las hormonas del estrés en el cerebro y la modificación de la asociación entre la densidad de las lesiones de la sustancia blanca, que refleja microangiopatía y el rendimiento cognitivo (49). Aunque los resultados actuales son prometedores, no hay datos suficientes para una recomendación específica sobre qué actividades cognitivas particulares, además de su frecuencia, su dosificación y su duración, pueden ofrecer protección contra la demencia.

Sueño

Investigadores de la universidad de Washington han comunicado que el ciclo de sueño y proteínas reguladoras del mismo, como la orexina, podrían influir sobre la producción de beta-amiloide (43). Tanto el exceso, como el déficit de horas de sueño podrían contribuir a aumentar el riesgo (44).

Relaciones sociales

En esta variable si se encuentran resultados concordantes entre los distintos estudios. Un estilo de vida activo y socialmente integrado, así como la práctica de actividades de ocio, puede proteger del desarrollo de demencia (45-48). Por el contrario, en las personas introvertidas o que viven solas aumenta el riesgo de demencia (48).

Consumo de alcohol

De forma global, algunos estudios han descrito que el consumo moderado de alcohol puede prevenir el desarrollo de demencia (36), en otros casos no se ha encontrado asociación (42). No obstante, hay que tener en cuenta que este factor puede ser modulado por otros como el genotipo ApoE4, así el consumo moderado de alcohol sólo tiene efectos protectores en los individuos no portadores del alelo E4 (49,50).

Consumo de cafeína

El consumo de cafeína en edades medias de la vida no se correlaciona con la presencia clínica de deterioro cognitivo y sí con menor incidencia en los estudios postmortem de lesiones neuropatológicas de EA (51). Se ha constatado que un consumo alto de cafeína está asociado a una disminución del riesgo de sufrir EA, especialmente en las mujeres (52). Los efectos beneficiosos de la cafeína pueden generarse a través de mecanismos que reducen la producción de A β o mediante el aumento del nivel de proteínas cerebrales importantes para el aprendizaje y la memoria, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (53).

Tabaquismo

La mayor parte de los estudios no muestran una asociación clara entre tabaquismo y demencia degenerativa pura (42,46), aunque al tratarse de un importante factor de riesgo vascular incrementa el riesgo de demencia con componente vascular.

Discusión

Mantener la salud cognitiva en la vejez es una prioridad de salud pública, ya que la población de personas mayores crece a un ritmo sin precedentes.

Esta revisión analizó los datos que parecen indicar la existencia de conductas modificables en las etapas medias de la vida que pueden variar el riesgo de desarrollar demencia. En resumen puede decirse que la evidencia científica acumulada hasta la actualidad demuestra que ya son varios los hábitos que se pueden considerar variables con influencia estadísticamente demostrada sobre el riesgo de evolución a demencia (resumidos de nuevo en la **figura 2**); mientras que otras variables parecen no influir (como el tabaquismo), o tienen resultados contradictorios (como el peso).



FIGURA 2. Representación de los hábitos del estilo de vida que actúan como factores de riesgo y los que actúan como factores protectores demostrados para la evolución a demencia.

Sin embargo prácticamente todos los resultados comentados proceden de estudios observacionales o estudios de intervención centrados en una única variable, no existiendo aún resultados procedentes de grandes estudios aleatorizados combinando la intervención sobre varias variables. Por tanto, las conclusiones que se extraen son en "términos generales", sin poder precisar aún recomendaciones detalladas.

Comienzan a aparecer publicaciones sobre estudios basados en intervenciones combinadas. El primero de ellos, basado en una cohorte de casos y controles baja: 17 individuos con quejas de memoria (sin demencia); a 9 de ellos se les realizó una intervención sobre los hábitos de vida que incluía dieta sana, ejercicios de relajación, acondicionamiento cardiovascular y estimulación cognitiva; mientras que los otros 8 individuos continuaron realizando su estilo de vida habitual (54). Este estudio constituye la primera evidencia experimental de que una intervención combinada sobre los estilos de vida podrían prevenir la presentación de demencia, y por tanto esta intervención debe considerarse un aspecto de primordial importancia para pacientes con deterioro cognitivo leve. No obstante son necesarios estudios a muy largo plazo y con cohortes muy numerosas para cuantificar la influencia de estas variables sobre el riesgo de demencia. Ya están en marcha varios estudios de este tipo, con tamaño de muestra grande y seguimiento a varios años: algunos ejemplos de ellos son el estudio PACE (a 2 años), FINGER (a 2 años), el estudio MAPT (a 3 años) y el estudio PreDNA (a 6 años). Estaremos atentos a la publicación de dichos estudios para poder establecer recomendaciones más concretas.

Por el momento, las conclusiones que se van alcanzando deberían ser trasladadas en forma de recomendaciones generales a las políticas sanitarias de prevención de salud de los organismos sanitarios. De hecho ya se han comenzado a redactar

guías de prevención de la demencia basadas en el estilo de vida. Un ejemplo son las "Lifestyle Recommendations for Dementia Prevention: PASCAL", que bajo el acrónimo PASCAL reconocen seis recomendaciones que prácticamente coinciden con las conclusiones que hemos alcanzado en esta revisión: "Physical activity, Anti-smoking, Social activity, Cognitive activity, Alcohol drinking in moderation, and Lean body mass and healthy diet" (55). (actividad física, evitar tabaquismo, vida socialmente activa, estimulación cognitiva, moderación en el consumo de alcohol, índice de masa corporal y dieta saludable). Faltaría añadir tan sólo, la práctica habitual de ejercicio físico."

Referencias

1. Washington DC: APA; 2000. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV-TR), 4 ed, text revision.
2. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2009 –Executive Summary. URL: <http://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport-ExecutiveSummary.pdf>
3. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2007; 3: 186-91
4. Petersen, R.C. Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease. *Neurología* 2000;15:93-101
5. Reisberg, B.; Ferris, S.H.; de Leon, M.J.; Crook, T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia". *Am J Psychiatry* 1982;139:1136-9
6. Zelinski, E.M.; Kennison, R.F. The Long Beach longitudinal study: evaluation of longitudinal effects of aging on memory and cognition. *Home Health Care Serv Q* 2001;19(3):45-55
7. Amieva H, Letenneur L, Dartigues J-F, Rouch-Leroyer I, Sourgen C, D'Alché-Birée F, Dib M, Barberger-Gateau P, Orgogozo J-M, Fabrigoule C: Annual Rate and Predictors of Conversion to Dementia in Subjects Presenting Mild Cognitive Impairment Criteria Defined according to a Population-Based Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;18:87-93
8. Lange, K.L.; Bondi, M.W.; Salmon, D.P.; Galasko, D.; Delis, D.C.; Thomas, R.G.; Thal, L.J. Decline in verbal memory during preclinical Alzheimer's disease: examination of the effect of APOE genotype. *J Int Neuropsychol Soc.* 2002;8:943-55
9. Reiman EM, Caselli RJ, Yun LS, Chen K, Bandy D, Minoshima S, Thibodeau SN, Osborne D. Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E. *N Engl J Med.* 1996;334(12):752-8
10. Hsiung GY, Sadovnick AD, Feldman H. Apolipoprotein E epsilon4 genotype as a risk factor for cognitive decline and dementia: data from the Canadian Study of Health and Aging. *CMAJ.* 2004;171(8):863-7
11. Hughes T, Ganguli M. Factores de riesgo de demencia en la vejez modificables en las etapas medias de la vida. *Rev Neurol* 2010; 51: 259-62.
12. DeKosky ST, Marek K. Looking backward to move forward: early detection of neurodegenerative disease. *Science* 2003;302: 830-4.
13. Launer LJ. The epidemiologic study of dementia: a life-long quest? *Neurobiol Aging* 2005; 26: 335-40.
14. Duron E, Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 363-81
15. Morris MC. Nutritional/dietary risk reduction factors for Alzheimer's disease and cognitive decline in older adults: foods. Published abstract from the Preventing Alzheimer's Disease and Cognitive Decline NIH State-of-the-Science Conference. April 26-28, 2010
16. Smith AD, Smith SM, de Jager CA, Whitbread P, Johnston C, et al. (2010) Homocysteine-Lowering by B Vitamins Slows the Rate of Accelerated Brain Atrophy in Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE* 5(9): e12244
17. Morris MC. Diet and Alzheimer's disease. What the evidence shows. *Med Gen Med* 2004;6:48
18. Laurin D, Masaki KH, Foley DJ, White LR, Launer LJ. Midlife dietary intake of antioxidants and risk of late-life incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Epidemiol* 2004;159:959-67
19. Hughes TF, Andel R, Small BJ, Borenstein AR, Mortimer JA, Wolk A, et al. Midlife fruit and vegetable consumption and risk of dementia in later life in Swedish twins. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; 18: 413-20.
20. Laitinen MH, Ngandu T, Rovio S, Helkala EL, Uusitalo U, Viitanen M, et al. Fat intake at midlife and risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 22: 99-107.
21. Cederholm T, Palmblad J. Are omega-3 fatty acids options for prevention and treatment of cognitive decline and dementia? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(2):150-5
22. Van de Rest O, Geleijnse JM, Kok FJ, van Staveren WA, Dullemeijer C, Olderikkert MG, et al. Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects. A randomized, controlled trial. *Neurology* 2008; 71: 430-8.
23. Quinn JF, Raman R, Thomas RG, Yurko-Mauro K, Nelson EB, Van Dyck C, Galvin JE, Emond J, Jack CR Jr, Weiner M, Shinto L, Aisen PS. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA.* 2010 Nov 3;304(17):1903-11
24. Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, Nelson EB, Ryan AS, Blackwell A, Salem N Jr, Stedman M; on behalf of the MIDAS Investigators. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimers Dement.* 2010; 6:456-464
25. Refolo LM, Malester B, LaFrancois J, Bryant-Thomas T, Wang R, Tint, GS, et al. Hypercholesterolemia accelerates the Alzheimer's amyloid pathology in a transgenic mouse model. *Neurobiol Dis* 2000; 7: 321-31
26. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2009;66(2):216-25
27. Witte A, Jansen S, Schirmacher A, Young P and Flöel A. COMT Val158Met polymorphism modulates cognitive effects of dietary intervention. *Front. Ag. Neurosci.* 2010;2:146
28. Rovio S, Kåreholt I, Helkala EL, Viitanen M, Winblad B, Tuomilehto J, Soininen H, Nissinen A, Kivipelto M. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2005;4(11):705-11
29. Andel R, Crowe M, Pedersen NL, Fratiglioni L, Johansson B, Gatz M. Physical exercise at midlife and risk of dementia three decades later: a population-based study of Swedish twins. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63A: 62-6.
30. Yamada M, Kasagi F, Sasaki H, Masunari N, Mimori Y, Suzuki G. Association between dementia and midlife risk factors: the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 410-4.

31. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foxter JK, Van Bockxmeer FM, Xiao J, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 1027-37.
32. Geda YE, Roberts RO, Knopman DS, Christianson TJ, Pankratz VS, Ivnik RJ, Boeve BF, Tangalos EG, Petersen RC, Rocca WA. Physical exercise, aging, and mild cognitive impairment: a population-based study. *Arch Neurol*. 2010;67(1):80-6
33. Voss MW, Prakash RS, Erickson KI, Basak C, Chaddock L, Kim JS, Alves H, Heo S, Szabo AN, White SM, Wójcicki TR, Mailey EL, Gothe N, Olson EA, McAuley E and Kramer AF (2010) Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults. *Front. Ag. Neurosci.* 2:32
34. Foster PP, Rosenblatt KP and Kuljiš RO (2011) Exercise-induced cognitive plasticity, implications for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Front. Neur.* 2:28. doi: 10.3389/fneur.2011.000
35. Singh-Manoux A, Hillsdon M, Brunner E, Marmot M. Effects of physical activity on cognitive functioning in middle age: evidence from the Whitehall II prospective cohort study. *Am J Public Health*. 2005 Dec;95(12):2252-8
36. Jennifer Weuve; Jae Hee Kang; JoAnn E. Manson; Monique M. B. Breteler; James H. Ware; Francine Grodstein Physical Activity, Including Walking, and Cognitive Function in Older Women. *JAMA*. 2004;292(12):1454-1461
37. Renaud M, Maquestiaux F, Joncas S, Kergoat M and Bherer L (2010). Effects of three months of aerobic training on response preparation in older adults. *Front. Ag. Neurosci.* 2:148.
38. Cronk BB, Johnson DK, Burns JM; and the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Body Mass Index and Cognitive Decline in Mild Cognitive Impairment. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010;24(2):126-30
39. Deborah Gustafson et ál. (et álíi). An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1524-1528.
40. Sturman, M. T., de Leon, C. F. Mendes, Bienias, J. L., Morris, M. C., Wilson, R. S., Evans, D. A. Body mass index and cognitive decline in a biracial community population. *Neurology* 2008 70: 360-367
41. Luchsinger JA, Cheng D, Tang MX, Schupf N, Mayeux R. Central Obesity in the Elderly is Related to Late-onset Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2011
42. Elwood P C, J E Gallacher, C A Hopkinson, J Pickering, P Rabbitt, B Stollery, C Brayne, Huppert F A, A Bayer. Smoking, drinking, and other life style factors and cognitive function in men in the Caerphilly cohort. *J Epidemiol Community Health* 1999;53:9-14
43. Kang JE, Lim MM, Bateman RJ, Lee JJ, Smyth LP, Cirrito JR, Fujiki N, Nishino S, Holtzman DM. Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science*. 2009 Nov 13;326(5955):1005-7
44. Benito-León, J; Bermejo-Pareja, F; Vega, S; Louis, ED. Total daily sleep duration and the risk of dementia: a prospective population-based study. *European journal of neurology* 2009;16(9):990-7.
45. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *The Lancet Neurology* 2004, 3(6):343-353
46. Wang HX, Karp A, Winblad B, Fratiglioni L. Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. *Am J Epidemiol*. 2002;155(12):1081-7
47. Wilson Robert S.; Carlos F. Mendes de Leon; Lisa L. Barnes; Julie A. Schneider; Julia L. Bienias; Denis A. Evans; David A. Bennett. Participation in Cognitively Stimulating Activities and Risk of Incident Alzheimer Disease. *JAMA*. 2002;287(6):742-748
48. Small GW, Silverman DH, Siddarth P, Ercoli LM, Miller KJ, Lavretsky H, Wright BC, Bookheimer SY, Barrio JR, Phelps ME. Effects of a 14-day healthy longevity lifestyle program on cognition and brain function. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(6):538-45
49. Menéndez M. Recomendaciones sobre el consumo de alcohol en pacientes con deterioro cognitivo leve. *Neurología* 2006;21(4):218
50. Luchsinger JA, Tang MX, Siddiqui M, Shea S, Mayeux R. Alcohol intake and risk of dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(4):540-6
51. Gelber RP, Petrovitch H, Masaki KH, Ross GW, White LR. Coffee intake in midlife and risk of dementia and its neuropathologic correlates. *J Alzheimers Dis*. 2011;23(4):607-15
52. Ritchie K, Carrière I, de Mendonca A, Portet F, Dartigues JF, Rouaud O, Barberger-Gateau P, Ancelin ML. The neuroprotective effects of caffeine: a prospective population study (the Three City Study). *Neurology*. 2007;69(6):536-45
53. Santos C, Costa J, Santos J, Vaz-Carneiro A, Lunet N. Caffeine intake and dementia: systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2010;20 Suppl 1:S187-204
54. Small GW, Silverman DH, Siddarth P, Ercoli LM, Miller KJ, Lavretsky H, Wright BC, Bookheimer SY, Barrio JR, Phelps ME. Effects of a 14-day healthy longevity lifestyle program on cognition and brain function. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(6):538-45
55. Lee Y, Na DL, Cheong HK, Hong CH, Back JH, Kim J, Kim SH, Kim YG. Lifestyle Recommendations for Dementia Prevention: PASCAL. *J Korean Geriatr Soc*. 2009;13(2):61-68

Publish with iMedPub

<http://www.imedpub.com>

- ✓ Es una revista en español de libre acceso.
- ✓ Publica artículos originales, casos clínicos, revisiones e imágenes de interés sobre todas las áreas de medicina.

Archivos de Medicina

✓ Se hace bilingüe.

Para la verión en inglés los autores podrán elegir entre publicar en Archives of Medicine:

<http://www.archivesofmedicine.com>

o International Archives of Medicine:

<http://www.intarchmed.com>