

## Factores de riesgo de demencia en la vejez modificables en las etapas medias de la vida

Tiffany Hughes, Mary Ganguli

La demencia se define actualmente como un trastorno caracterizado por un deterioro cognitivo adquirido de suficiente gravedad como para afectar al funcionamiento social y profesional [1]. La enfermedad de Alzheimer (EA) es el tipo más común de demencia, seguido de la demencia vascular mixta (vascular/EA) y la demencia vascular. 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]. El impacto de la demencia es de gran alcance. No afecta sólo a la salud y al bienestar del paciente, sino que también está asociado a una pesada carga para el cuidador, un aumento del uso de los servicios sanitarios y necesidades de cuidado a largo plazo, además de una sangría de los recursos sociales y personales. Retrasar un año el inicio de la demencia mediante esfuerzos de prevención puede reducir la prevalencia total en 9,2 millones en el 2050 [3].

La patología de la demencia se desarrolla durante años antes de hacerse notar los síntomas y deficiencias [4]. Por lo tanto, los estudios epidemiológicos de demencia deben realizarse en etapas más tempranas de la vida a fin de evaluar los factores de riesgo modificables que actúan en las primeras etapas y las etapas medias de la vida [5]. Identificar estos factores pondrá de manifiesto, probablemente, el gran potencial a la hora de reducir de forma eficaz la carga de demencia en las décadas posteriores mediante esfuerzos de prevención primarios y secundarios.

El riesgo de sufrir demencia se asocia tanto a factores genéticos como ambientales. Aunque potencialmente hay un fuerte riesgo genético [6], los factores genéticos no son modificables en estos momentos. Los factores ambientales pueden modificar el riesgo de sufrir demencia por su influencia sobre el momento de la expresión clínica de los síntomas, aunque no influyen sobre la presencia o ausencia

global de patología, contribuyendo a la 'reserva cerebral' o 'reserva cognitiva' [7,8]. Entre los factores modificables, no genéticos, en las etapas medias de la vida, las enfermedades vasculares, la dieta, el ejercicio y la actividad mental están vinculados sistemáticamente al riesgo de sufrir demencia y se revisarán aquí. Una revisión previa [9] ha tratado otros factores no genéticos que, o bien son modificados menos fácilmente, o sólo tienen disponibles datos muy limitados. Estos factores incluyen la profesión, traumatismo craneal, exposición a la anestesia, depresión, personalidad, consumo de alcohol y de tabaco, tratamiento hormonal, antiinflamatorios no esteroideos y consumo de *Ginkgo biloba*.

Los datos a favor de la existencia de relaciones entre las enfermedades vasculares, excepto la diabetes mellitus y enfermedades relacionadas, y la demencia sugieren una relación no lineal (en forma de U o de J), en la que unos niveles altos en la adultez y unos niveles bajos en la vejez se asocian a una elevada probabilidad de sufrir demencia posteriormente [9,10]. Los mecanismos potenciales que explican la relación entre la hipertensión en la edad media y el aumento del riesgo de sufrir demencia incluyen aterosclerosis, lesiones de la sustancia blanca (indicativo de isquemia), además de un aumento de placas neuríticas y ovillos en el neocórtex y el hipocampo, y atrofia hipocámpica y amígdala. El papel del colesterol en la patología de la demencia parece intuitivamente relacionado con el alelo APOE ε4, que se asocia a un mal transporte y eliminación del colesterol sérico, lo que da lugar a un nivel de colesterol sérico elevado en la adultez y en la vejez. Además, un nivel elevado de colesterol total puede llevar a la aterosclerosis, lo que perjudica el flujo sanguíneo hacia el cerebro y la aceleración de la neurodegeneración de la EA, afectando al metabolismo de la proteína β-amiloide (Aβ), que aparece en exceso en el cerebro de pacientes con EA y es el componen-

Departamento de Psiquiatría (T. Hughes, M. Ganguli); Departamento de Neurología (M. Ganguli); Facultad de Medicina de la Universidad de Pittsburgh. Departamento de Epidemiología (M. Ganguli); Escuela de Postgrado de Salud Pública de la Universidad de Pittsburgh. Pittsburgh, PA, EE. UU.

### Correspondencia:

Dr. Tiffany Hughes. Western Psychiatric Institute and Clinic. 3811 O'Hara Street. Pittsburgh, PA 15213. EE. UU.

### Fax:

412-647-6555.

### E-mail:

hughest2@upmc.edu

### Financiación:

El trabajo que se describe fue financiado en parte por las becas n.º R01 AG07562, K24 AG022035 (National Institute on Aging) y T32 MH019986 (National Institute of Mental Health).

### Aceptado tras revisión externa:

20.05.10.

### Cómo citar este artículo:

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.

English version available in [www.neurologia.com](http://www.neurologia.com)

© 2010 Revista de Neurología

te principal de las placas seniles. Se ha demostrado que la diabetes mellitus de tipo II, la alteración de la secreción de insulina, la intolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina en la edad media están asociadas a un aumento del riesgo de sufrir demencia. Los tres procesos interrelacionados asociados a la diabetes que probablemente contribuyan a los síntomas de la demencia son:

- Lesión vascular cerebral, que puede contribuir a la isquemia cerebral.
- Metabolismo alterado de las proteínas A $\beta$  y tau, que lleva a la formación de placas neuríticas y ovillos.
- Aumento de los factores inflamatorios y de las especies de oxígeno reactivas.

Se necesitan más estudios prospectivos y ensayos clínicos que empiecen en las etapas medias de la vida para determinar si los fármacos para controlar la hipertensión y la hipercolesterolemia y para mejorar el control glucémico pueden reducir la prevalencia del deterioro cognitivo y la demencia. El mecanismo más obvio que vincula el sobrepeso y la obesidad con un mayor riesgo de sufrir demencia es a través de las enfermedades vasculares. Sin embargo, el ajuste para estas enfermedades no ha puesto de manifiesto ninguna atenuación de la asociación, lo que sugiere que otros factores (p. ej., el aumento de la secreción de citocinas proinflamatorias, hormonas y factores de crecimiento que cruzan la barrera hematoencefálica desde el tejido adiposo) también pueden contribuir de forma independiente al riesgo de sufrir demencia [9,10].

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 B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>, el ácido fólico y los antioxidantes) y los macronutrientes (p. ej., las grasas y la cafeína) en la adultez y el riesgo de sufrir demencia [9]. No se ha realizado ningún estudio prospectivo de las vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> y el ácido fólico en la edad media y el riesgo de nuevos casos de demencia, 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 [11]. La ingestión de antioxidantes en la mediana edad a través de fuentes alimentarias se ha examinado en dos estudios. Según uno de ellos, una mayor ingestión no proporcionaba ninguna protección contra la demencia [12], y el otro estudio describió un riesgo menor de sufrir demencia [13]. La ingestión de antioxidantes puede reducir el riesgo de sufrir demen-

cia, al decrecer las enfermedades cerebrovasculares 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 [14].

El consumo moderado de grasas poliinsaturadas en la etapas medias de la vida también se ha asociado a un riesgo menor de sufrir demencia entre los portadores de ApoE  $\epsilon$ 4, mientras que la grasa saturada aumentó el riesgo [15]. 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 ApoE  $\epsilon$ 4 y los varones sobre el campo cognitivo específico de la atención [16]. 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 [17].

Se ha constatado que un consumo alto de cafeína está asociado a una disminución del riesgo de sufrir EA en un estudio retrospectivo que midió el consumo de cafeína durante un período de 20 años antes de la evaluación de la EA [18]. Los efectos beneficiosos de la cafeína pueden generarse a través de mecanismos que reducen la producción de A $\beta$  [19] o mediante el aumento del nivel de proteínas cerebrales importantes para el aprendizaje y la memoria, como el factor neurotrófico derivado del cerebro [20].

Finalmente, se están examinando las interacciones de los nutrientes o los patrones de dieta, como la dieta mediterránea. Esta dieta consiste en una elevada ingestión de frutas, hortalizas, productos integrales y pescado, con una mayor observancia en la vejez asociada a una disminución del riesgo de padecer EA [21]. Es necesario realizar estudios para evaluar los patrones alimenticios en la edad media en relación con el riesgo de padecer demencia.

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 de los tres estudios realizados sugieren que una mayor participación en la actividad física en la adultez se asocia a una disminución del riesgo de sufrir demencia y EA [22,23]. El tercer estudio de las etapas medias de la vida no corroboró dicha relación [24]; sin embargo, la discrepancia puede deberse a que la medición de la actividad física se basó tanto en la actividad du-

rante el tiempo libre como durante el trabajo. Sólo se ha realizado un ensayo aleatorizado para confirmar los resultados observacionales del efecto que la actividad física tiene sobre la función cognitiva de las personas mayores. Se observó una disminución modesta del declive cognitivo en los pacientes que participaron en un programa de actividad física de seis meses de duración en comparación con la atención habitual durante un período de seguimiento de 18 meses [25]. 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, microglía) 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 [26]. 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.

Hay 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. Hasta la fecha, sólo dos estudios han examinado prospectivamente el papel de las actividades cognitivas en la edad media sobre el riesgo de sufrir demencia en la EA. 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 [27,28] y de padecer EA en las mujeres [27]. Esta conclusión se basa generalmente en los estudios prospectivos de la actividad cognitiva en la vejez [29], pero los datos procedentes de los ensayos controlados aleatorizados con estimulación cognitiva son muy variados [30-32]. 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 $\beta$  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 microan-

giopatía, y el rendimiento cognitivo [33]. 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.

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 se centra en los datos que parecen indicar la existencia de conductas modificables en las etapas medias de la vida que pueden reducir el riesgo de sufrir demencia en la vejez mediante la contribución a la reserva cognitiva/cerebral y el retraso de la expresión clínica de los síntomas de la demencia. En resumen, hay pocos datos definitivos de que el riesgo de sufrir demencia se pueda modificar mediante cambios de comportamiento en las edades medias; sin embargo, tratar las enfermedades cardiovasculares, seguir una dieta sana y mantenerse física y mentalmente activo ofrecen la mayor esperanza. Se necesitarán más estudios de observación bien diseñados que utilicen el enfoque basado en el ciclo vital, o ensayos controlados aleatorizados cuando sea posible, antes de poder hacer recomendaciones específicas a los adultos de mediana edad en relación con los cambios de comportamiento que pueden reducir su riesgo de padecer demencia en el futuro.

#### Bibliografía

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV-TR), 4 ed, text revision. Washington DC: APA; 2000.
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. DeKosky ST, Marek K. Looking backward to move forward: early detection of neurodegenerative disease. *Science* 2003; 302: 830-4.
5. Launer LJ. The epidemiologic study of dementia: a life-long quest? *Neurobiol Aging* 2005; 26: 335-40.
6. Ashford JW, Mortimer JA. Non-familial Alzheimer's disease is mainly due to genetic factors. *J Alzheimer Dis* 2002; 4: 169-77.
7. Mortimer JA, Borenstein AR, Gosche KA, Snowdon DA. Very early detection of Alzheimer neuropathology and the role of brain reserve in modifying its clinical expression. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005; 18: 218-23.
8. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8: 448-60.
9. Hughes TF, Ganguli M. Modifiable midlife risk factors for cognitive impairment and dementia in late life. *Curr Psychiatry Rev* 2009; 5: 73-92.
10. Duron E, Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 363-81.
11. 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.
12. 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.
  13. 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.
  14. Morris MC. Diet and Alzheimer's disease. What the evidence shows. *Med Gen Med* 2004; 6: 48.
  15. Laitinen MH, Ngandu T, Rovio S, Helkala EL, Uusitalo U, Viitonen 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.
  16. Van de Rest O, Geleijnse JM, Kok FJ, van Staveren WA, Dullemeijer C, Oudekerk MG, et al. Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects. A randomized, controlled trial. *Neurology* 2008; 71: 430-8.
  17. 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.
  18. Maia L, De Mendonça A. Does caffeine intake protect from Alzheimer's disease? *Eur J Neurol* 2002; 9: 377-382.
  19. Arendash GW, Schleif W, Rezai-Zadeh K, Jackson EK, Zacharia LC, Cracchiolo JR, et al. Caffeine protects Alzheimer's mice against cognitive impairment and reduces brain beta-amyloid production. *Neuroscience* 2007; 142: 941-52.
  20. Costa MS, Botton PH, Mioranza S, Ardaiz AP, Moreira JD, Souza DO, et al. Caffeine improves adult mice performance in the object recognition task and increases BDNF and TrkB independent of phosphor-CREB immunocent in the hippocampus. *Neurochem Int* 2008; 53: 89-94.
  21. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2006; 59: 912-21.
  22. Rovio S, Kåreholt EL, Helkala EL, Viitonen M, Winblad B, Tuomilehto J, et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2005; 4: 705-11.
  23. 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.
  24. 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.
  25. 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.
  26. Rolland Y, Van Kan GA, Vellas B. Physical activity and Alzheimer's disease: from prevention to therapeutic perspectives. *J Am Med Dir Assoc* 2008; 9: 390-405.
  27. Crowe M, Andel R, Pedersen NL, Johansson B, Gatz M. Does participation in leisure activities lead to reduced risk of Alzheimer's disease? A prospective study of Swedish twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2003; 58B: 249-55.
  28. Carlson MC, Helms MJ, Steffens DC, Burke JR, Potter GG, Plassman BL. Midlife activity predicts risk of dementia in older male twin pairs. *Alzheimers Dement* 2008; 4: 324-31.
  29. Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol Med* 2006; 36: 441-54.
  30. Sitzer DI, Twamly EW, Jeste DV. Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta analysis of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 114: 75-90.
  31. Clare L, Woods B. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD003260.
  32. Valenzuela M, Sachdev P. Can cognitive exercise prevent the onset of dementia? Systematic review of randomized clinical trials with longitudinal follow-up. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009; 17: 179-87.
  33. Valenzuela MJ, Breakspear M, Sachdev P. Complex mental activity and the aging brain: molecular, cellular, and cortical network mechanisms. *Brain Res Rev* 2007; 56: 198-213.