



Nutrición en prevención y control de enfermedades

Enfermedad de Alzheimer. Evidencia actual sobre el papel preventivo de la nutrición *Alzheimer's disease. Current evidence on the preventive role of nutrition*

Ana María Lorenzo-Mora¹, María del Carmen Lozano-Estevan^{1,2}, Yalda Ghazi¹, Liliana G. González-Rodríguez^{1,2}

¹Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. ²Grupo de investigación VALORNUT-UCM (920030). Universidad Complutense de Madrid. Madrid

Resumen

Introducción: en las últimas décadas, se ha observado un incremento significativo en la incidencia de la enfermedad de Alzheimer (EA). En la actualidad, no se dispone de tratamientos farmacológicos efectivos, lo que hace que las medidas preventivas sean particularmente importantes.

Objetivo: analizar la evidencia científica disponible sobre factores nutricionales y dietéticos y su asociación con la prevención de la EA.

Métodos: se llevó a cabo una revisión de la literatura científica sobre factores nutricionales y dietéticos relacionados con la prevención de la EA.

Resultados: diversos componentes de la dieta se han asociado positivamente con la prevención de la EA. Estos incluyen hidratos de carbono complejos, fibra, omega-3, proteínas de origen vegetal, vitaminas (folatos, colina, vitamina D, C, B₆ y B₉), zinc y algunos compuestos bioactivos como los flavonoles, y los probióticos. El seguimiento de las dietas mediterránea, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) y Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) se ha asociado con un menor de riesgo de desarrollar la enfermedad.

Conclusión: la nutrición podría tener un papel protector frente a la EA, aunque se requieren más estudios al respecto.

Palabras clave:

Prevención. Dieta.
Nutrientes. Patrones dietéticos. Enfermedad de Alzheimer.

Abstract

Introduction: in the last decades, a significant increase in the incidence of Alzheimer's disease (AD) has been observed. Currently, there are no effective pharmacological treatments available, which makes preventive measures particularly important.

Objective: to analyze the available scientific evidence on nutritional and dietary factors and their association with AD prevention.

Methods: a review of nutritional and dietary factors related to the prevention of AD was conducted.

Results: several dietary components have been positively associated with AD prevention, including intake of complex carbohydrates, fiber, omega-3, plant-based proteins, vitamins (folates, choline, vitamin D, C, B₆ and B₉), zinc, some bioactive compounds such as flavonols and probiotics. Following the Mediterranean, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) and Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) diets has been associated with a lower risk of developing the disease.

Conclusion: nutrition may have a protective role against AD, although further studies are needed in this regard.

Keywords:

Prevention. Diet. Nutrients. Dietary patterns. Alzheimer's disease.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Lorenzo-Mora AM, Lozano-Estevan MC, Ghazi Y, González-Rodríguez LG. Enfermedad de Alzheimer. Evidencia actual sobre el papel preventivo de la nutrición. *Nutr Hosp* 2023;40(N.º Extra 2):41-45

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04954>

Correspondencia:

Liliana Guadalupe González-Rodríguez. Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Plaza de Ramón y Cajal, s/n. 28040 Madrid
e-mail: liligonz@ucm.es

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo que se caracteriza por la acumulación de péptidos β -amiloide (β -40 y β -42) en el medio extracelular. Además, se produce la hiperfosforilación de las proteínas Tau, lo que lleva a la formación de ovillos neurofibrilares. Estos procesos patológicos conducen a la neurodegeneración y la pérdida progresiva de la función cognitiva, incluida la pérdida de la memoria (1,2). La prevalencia de la demencia, incluida la EA, ha experimentado un aumento significativo en los últimos años. La EA se posiciona como la forma más frecuente de demencia y representa entre el 60 % y el 80 % de los casos en la población de edad avanzada. Se estima que más de 55 millones de personas a nivel mundial padecen esta enfermedad, lo que la convierte en una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre las perso-

nas mayores (2). En la actualidad no existe ningún tratamiento farmacológico efectivo, por lo que las medidas preventivas adquieren especial importancia.

El objetivo del presente trabajo fue revisar la evidencia científica reciente sobre el papel de la nutrición en la prevención de la EA.

FACTORES QUE CONTRIBUYEN AL DESARROLLO Y LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Aunque, en la actualidad, la etiología no se comprende completamente, se han propuesto varias hipótesis acerca de los factores que podrían contribuir al desarrollo de la enfermedad (3) (Tabla I y Fig. 1).

Tabla I. Factores que se asocian con el desarrollo y la progresión de la enfermedad de Alzheimer (EA)

<p><i>Factores genéticos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Variantes en los genes que sintetizan la proteína precursora amiloidea (PPA), presenilina 1 (PS1) y presenilina 2 (PS2), promueven la acumulación de péptidos β-amiloide y la formación de placas. Estas mutaciones se asocian principalmente con la EA de inicio temprano – El alelo APOE ϵ4 se asocia en mayor medida con la EA de inicio tardío. El 60-80 % de los pacientes con EA son portadores del gen APOE ϵ4
<p><i>Hiperhomocisteinemia</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Se asocia con deterioro cognitivo debido a neurotoxicidad directa, mayor estrés oxidativo y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV)
<p><i>Estrés oxidativo</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – El estrés oxidativo es inducido por la acumulación de péptidos β-amiloide y por la formación de placas seniles – Mayor estrés oxidativo en personas con EA y deterioro cognitivo leve
<p><i>Inflamación</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – La inflamación induce daño cerebral y el depósito de placas β-amiloide y ovillos neurofibrilares, lo que a su vez promueve la inflamación
<p><i>Resistencia a la insulina</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Produce mayor estrés oxidativo e inflamación – Mayor hiperfosforilación de proteínas Tau
<p><i>Disfunción vascular</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Reducción de la disponibilidad de nutrientes debido a la menor perfusión cerebral

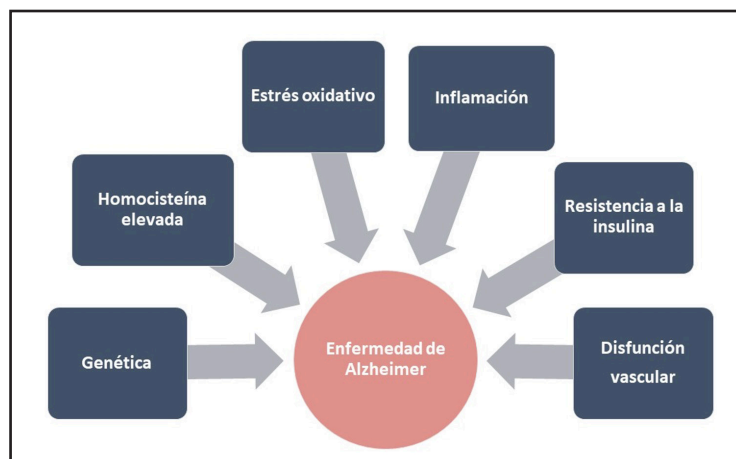


Figura 1. Factores asociados con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Elaboración propia.

PAPEL DE LA NUTRICIÓN EN LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La evidencia científica sugiere que la dieta puede desempeñar un papel preventivo en la EA.

Restricción energética

Se ha observado que la restricción energética puede tener un efecto neuroprotector. Según la evidencia científica, esta puede reducir la acumulación de péptido β -amiloide en modelos de EA a través de mecanismos hasta ahora desconocidos (4). En una revisión narrativa que abarcó estudios en modelos animales y humanos sobre diferentes intervenciones dietéticas, como el ayuno periódico, el ayuno intermitente, la restricción calórica, la restricción dietética y la dieta cetogénica, se encontró que las intervenciones basadas en la restricción calórica o la dieta cetogénica mejoraron la función cognitiva global, la memoria y la capacidad semántica en personas con deterioro cognitivo de leve a moderado (5).

Macronutrientes en relación con la prevención de la enfermedad de Alzheimer

El equilibrio en la dieta en términos de macronutrientes adquiere una importancia especial en relación con la EA. En este sentido, Ding y cols. (2018) (6) encontraron que una dieta desequilibrada, caracterizada por una ingesta elevada de energía procedente de la grasa y las proteínas y baja en hidratos de carbono, podría estar asociada con una mayor probabilidad de desarrollar deterioro cognitivo en individuos menores de 65 años.

En cuanto a las proteínas, se ha observado que la sustitución del 5 % de la energía procedente de proteínas animales por proteínas vegetales se relaciona con una reducción del deterioro cognitivo. Además, se ha descrito que el consumo de legumbres, pescados y carnes magras tiene un efecto positivo en la función cognitiva, a diferencia del consumo de alimentos de origen animal procesados. Esto se debe, en parte, a que las proteínas de origen vegetal han demostrado tener un impacto positivo en la modulación de la composición y diversidad de la microbiota intestinal, lo cual influye directamente en la función cognitiva (7).

La evidencia disponible sobre el papel de las grasas en la prevención de la EA es algo controvertida. En una revisión sistemática y metaanálisis realizada en 2019, se analizaron diversos estudios para evaluar la relación entre la ingesta de grasas y el deterioro cognitivo leve, la demencia y la EA. Los resultados concluyeron que la ingesta de grasa total, grasas monoinsaturadas y grasas poliinsaturadas no se asociaron con la EA. Sin embargo, se encontró que las grasas saturadas se asociaron con un mayor riesgo de deterioro de la función cognitiva y de EA (8). En relación a esto, se ha observado que la ingesta excesiva de grasas saturadas está asociada con la hiperinsulinemia e hipercolesterolemia. Esta última contribuye a la acumulación de oxisteroles, lo que se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar la EA.

En el caso específico de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3, se ha demostrado que desempeñan un papel de gran importancia en la función cognitiva. Estos ácidos grasos participan en diversas funciones, como la formación de la materia gris, el correcto funcionamiento de los neurotransmisores, la promoción de la sinaptogénesis, el aumento de la neuroplasticidad y la modulación de la inflamación. Se ha observado que la deficiencia de omega-3 se relaciona con la disminución de la memoria y del rendimiento cognitivo (9). En este contexto, Gu y cols. (2012) (10) llevaron a cabo un estudio en el que analizaron una muestra de 1.219 adultos cognitivamente sanos de 65 años, donde se examinó la relación entre la ingesta de omega-3 y las concentraciones plasmáticas de los péptidos β -40 y β -42. Los resultados revelaron una asociación inversa estadísticamente significativa entre la ingesta de omega-3 y las concentraciones plasmáticas de los péptidos β -40 y β -42.

Por otro lado, el exceso de azúcares en la dieta o las dietas con alto índice glucémico se han asociado con neuroinflamación, resistencia a la insulina, alteraciones en la glicemia y una mayor carga de péptido β -amiloide (1). Además, también se ha observado una disminución en la capacidad de concentración y atención en aquellos que consumen altas cantidades de azúcares (1). Por otra parte, se ha descrito que una ingesta insuficiente de fibra está asociada con alteraciones en la microbiota intestinal, lo que, a su vez, se relaciona con el deterioro cognitivo. De hecho, se ha señalado que las personas con alteraciones en la microbiota intestinal también experimentan cambios en la estructura y función del hipocampo, lo que repercute negativamente en la memoria (7).

Vitaminas y minerales en relación con la prevención de la enfermedad de Alzheimer

Varios estudios han asociado la deficiencia de algunas vitaminas y minerales con mayor riesgo de desarrollar la EA (7,11) (Tabla II).

Compuestos bioactivos y su relación con la enfermedad de Alzheimer

En un estudio de cohorte con 921 participantes sin demencia, se encontró que una mayor ingesta dietética de flavonoles (kaempferol, miricetina e isorhamnetina) se asoció con un menor riesgo de desarrollar EA en comparación con aquellos que tuvieron una ingesta inferior. El kaempferol en particular mostró la mayor reducción en la tasa de incidencia de la enfermedad (15).

Efecto de los probióticos en la enfermedad de Alzheimer

Los probióticos han demostrado ejercer efectos favorables en la microbiota intestinal y, por consiguiente, en la función cognitiva. Se ha comprobado que pueden estimular la producción de mediadores antiinflamatorios, regular la síntesis del factor

neurotrófico derivado del cerebro y modular la secreción de neurotransmisores como la serotonina, el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y la dopamina, lo que ejerce funciones protectoras. Sin embargo, el impacto de los probióticos en el inicio de la enfermedad y la progresión de la EA aún no está completamente claro. De hecho, una revisión sistemática reciente indica la ausencia de estudios suficientes al respecto. En dicho estudio, los autores analizaron los resultados de cuatro ensayos clínicos en los cuales se administraron diversas cepas de probióticos durante un periodo de intervención de cuatro a 12 semanas. Estos estudios revelaron mejoras en las puntuaciones de diferentes pruebas que evalúan la función cognitiva, un aumento en la diversidad de la microbiota intestinal, así como una disminución en los marcadores de estrés oxidativo, inflamación y algunos componentes del perfil lipídico sérico (3).

Uso de complementos alimenticios y la prevención de la enfermedad de Alzheimer

La suplementación dietética se ha planteado como una posible de estrategia para mantener la función cognitiva o incluso pre-

venir la demencia en la edad adulta. Una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados realizada por Cochrane evaluó el efecto de la suplementación con diversas vitaminas (A, B, C, D, E), calcio, zinc, cobre, multivitamínicos, omega-3, vitaminas antioxidantes y plantas. Los resultados de esta revisión indicaron que no existe suficiente evidencia para respaldar la conservación de la función cognitiva ni la prevención de la demencia a través de la suplementación (16).

Intervenciones dietéticas asociadas con la prevención de la enfermedad de Alzheimer

La dieta mediterránea (DM), la Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) y la MD-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) pueden ayudar a reducir el estrés oxidativo, la inflamación y la acumulación de péptido β -amiloide. En consecuencia, se han asociado con un menor riesgo de deterioro cognitivo y un menor riesgo de desarrollar EA (15,17) (Tabla III).

Tabla II. Vitaminas y minerales y su asociación con la enfermedad de Alzheimer (EA)

Vitamina/Mineral	Asociación con la EA
Vitamina B ₆ , B ₉ y B ₁₂	– Deficiencia asociada a hiperhomocisteinemia (7) – Mayor deterioro cognitivo y de EA (7) – Las vitaminas B ₉ y B ₁₂ se asocian inversamente con concentraciones de péptidos β -42 (1)
Colina	– Una ingesta igual o inferior a 215 mg/día se asocia con una mayor incidencia de EA en comparación con sujetos con una ingesta de 216-552 mg/día (11)
Vitamina C	– Menores concentraciones en pacientes con EA en comparación con los controles sanos (12)
Vitamina E	– La ingesta de vitamina E procedente de la dieta y/o suplementos se asocia con un menor riesgo de desarrollar la enfermedad (13)
Vitamina D	– La deficiencia está asociada a un menor volumen del hipocampo y mayor riesgo de demencia y EA (1,14)
Zinc	– Concentraciones elevadas de zinc se asocian con unas menores concentraciones de péptido β -42 (1)
Hierro	– Concentraciones elevadas de hierro se asocian con depósitos de péptido β -amiloide (1)
Calcio	– Concentraciones sanguíneas bajas o elevadas se han asociado con mayor riesgo y una progresión más rápida de la EA (1)

Tabla III. Intervenciones dietéticas asociadas con la prevención de la enfermedad de Alzheimer (EA)

DM	Dieta DASH	Dieta MIND
<ul style="list-style-type: none"> – Rica en alimentos vegetales, vitaminas, minerales, antioxidantes y fitonutrientes – Moderada en alimentos proteicos de origen animal y alcohol – Bajo contenido en alimentos grasos, especialmente grasas saturadas y azúcares – Recomendada por la OMS para reducir el deterioro cognitivo y la demencia 	<ul style="list-style-type: none"> – Alto contenido de alimentos vegetales – Similar a la DM – Desarrollada para prevenir y controlar la hipertensión – Mejora los valores de presión arterial y las concentraciones de colesterol 	<ul style="list-style-type: none"> – Combinación de la DM y la DASH – Enfatiza alimentos vegetales, baja en productos animales y grasas saturadas – Recomienda frutos del bosque por su contenido en polifenoles y verduras de hoja verde por su contenido en folatos – Desarrollada para mantener la salud cerebral, retrasar el deterioro cognitivo y prevenir la demencia

DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension; DM: dieta mediterránea; MIND: Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay; OMS: Organización Mundial de la Salud.

CONSIDERACIONES FINALES

En la actualidad, no existe un tratamiento efectivo que ayude a curar la EA. Por lo tanto, las medidas preventivas adquieren una gran importancia para reducir su incidencia. La evidencia científica disponible sugiere que seguir una dieta equilibrada, rica en nutrientes con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, puede tener un efecto beneficioso en la prevención o el retraso de su aparición.

BIBLIOGRAFÍA

- Díaz G, Lengele L, Sourdet S, Soriano G, De Souto Barreto P. Nutrients and amyloid β status in the brain: a narrative review. *Ageing Res Rev* 2022;81:101728. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101728
- Alzheimer's Association. 2022 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2022;18(4):700-89. DOI: 10.1002/alz.12638
- Naomi R, Embong H, Othman F, Ghazi HF, Maruthey N, Bahari H. Probiotics for Alzheimer's disease: a systematic review. *Nutrients* 2021;14(1):20. DOI: 10.3390/nu14010020
- Müller L, Power Guerra N, Stenzel J, Rühlmann C, Lindner T, Krause BJ, et al. Long-term caloric restriction attenuates β -amyloid neuropathology and is accompanied by autophagy in APP^{swe}/PS1^{delta9} mice. *Nutrients* 2021;13(3):985. DOI: 10.3390/nu13030985
- Lobo F, Haase J, Brandhorst S. The effects of dietary interventions on brain aging and neurological diseases. *Nutrients* 2022;14(23):5086. DOI: 10.3390/nu14235086
- Ding B, Xiao R, Ma W, Zhao L, Bi Y, Zhang Y. The association between macronutrient intake and cognition in individuals aged under 65 in China: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2018;8(1):e018573. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018573
- Stefaniak O, Dobrzyńska M, Drzymała-Czyż S, Przystawski J. Diet in the prevention of Alzheimer's disease: current knowledge and future research requirements. *Nutrients* 2022;14(21):4564. DOI: 10.3390/nu14214564
- Cao G-Y, Li M, Han L, Tayie F, Yao S-S, Huang Z, et al. Dietary fat intake and cognitive function among older populations: a systematic review and meta-analysis. *J Prev Alzheimers Dis* 2019;6(3):204-11. DOI: 10.14283/jpad.2019.9
- Van den Brink AC, Brouwer-Brolsma EM, Berendsen AAM, Van de Rest O. The Mediterranean, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), and Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diets are associated with less cognitive decline and a lower risk of Alzheimer's disease - A review. *Adv Nutr* 2019;10(6):1040-65. DOI: 10.1093/advances/nmz054
- Gu Y, Schupf N, Cosentino SA, Luchsinger JA, Scarmeas N. Nutrient intake and plasma β -amyloid. *Neurology* 2012;78(23):1832-40. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318258f7c2
- Yuan J, Liu X, Liu C, Ang AFA, Massaro J, Devine SA, et al. Is dietary choline intake related to dementia and Alzheimer's disease risk: results from the Framingham Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2022;116(5):1201-7. DOI: 10.1093/ajcn/nqac193
- Hamid M, Mansoor S, Amber S, Zahid S. A quantitative meta-analysis of vitamin C in the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2022;14:970263. DOI: 10.3389/fnagi.2022.970263
- Zhao R, Han X, Zhang H, Liu J, Zhang M, Zhao W, et al. Association of vitamin E intake in diet and supplements with risk of dementia: a meta-analysis. *Front Aging Neurosci* 2022;14:955878. DOI: 10.3389/fnagi.2022.955878
- Shen L, Ji H. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of Alzheimer's disease and dementia: evidence from meta-analysis. *Nutr J* 2015;14:76. DOI: 10.1186/s12937-015-0063-7
- Holland TM, Agarwal P, Wang Y, Leurgans SE, Bennett DA, Booth SL, et al. Dietary flavonols and risk of Alzheimer dementia. *Neurology* 2020;94(16):e1749-56. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008981
- Rutjes AW, Denton DA, Di Nisio M, Chong L-Y, Abraham RP, Al-Assaf AS, et al. Vitamin and mineral supplementation for maintaining cognitive function in cognitively healthy people in mid and late life. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12(12):CD011906. DOI: 10.1002/14651858.CD011906.pub2
- Samadi M, Moradi S, Moradinazar M, Mostafai R, Pasdar Y. Dietary pattern in relation to the risk of Alzheimer's disease: a systematic review. *Neurol Sci* 2019;40(10):2031-43. DOI: 10.1007/s10072-019-03976-3