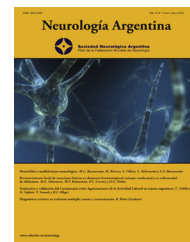




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo especial

Dieta y prevención en enfermedad de Alzheimer



Raúl Arizaga, Dolores Barreto, Claudia Bavec, Waleska Berríos, Diana Cristalli, Liliana Colli, María Laura Garau, Angel Golimstok, Juan Ollari*, Diego Sarasola y Grupo de Trabajo de Neurología del Comportamiento y Neurociencias Cognitivas de la Sociedad Neurológica Argentina

Sociedad Neurológica Argentina, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de julio de 2017

Aceptado el 8 de noviembre de 2017

On-line el 1 de enero de 2018

Palabras clave:

Deterioro cognitivo
Enfermedad de Alzheimer
Nutrición
Prevención

Keywords:

Cognitive impairment
Alzheimer's disease
Nutrition
Prevention

R E S U M E N

Introducción: La enfermedad de Alzheimer constituye la principal causa de demencia en el mundo. No se ha determinado completamente el rol de la nutrición en la prevención de este o de otros tipos de demencia.

Objetivos: Se realiza esta revisión sistemática con el fin de analizar la evidencia y formular recomendaciones prácticas sobre nutrición y demencia.

Resultados: Se recomienda: 1) minimizar la ingesta de grasas saturadas y grasas trans; 2) considerar a los vegetales, legumbres, frutas y granos como principales fuentes de la dieta y 3) considerar la ingesta de vitamina B a dosis estipuladas a través de alimentos fortificados o suplementos. Se discuten el papel del aluminio, la utilidad de las vitaminas antioxidantes, huperzina A, resveratrol, Ginkgo biloba y los nutraceuticos disponibles.

Conclusión: La evidencia disponible no es suficiente para determinar el poder de recomendación de una guía de prevención del deterioro cognitivo o de la enfermedad de Alzheimer, no obstante, se proponen recomendaciones para tal fin.

© 2017 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Diet and prevention in Alzheimer's disease

A B S T R A C T

Background: Alzheimer's disease is the most prevalent cause of dementia around the world. The preventive role of nutrition in dementia is not well established.

Aims: The aim of this review is to analyze the available evidence and to propose practical recommendations on nutrition in dementia.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jaollari@gmail.com (J. Ollari).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2017.11.002>

1853-0028/© 2017 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Results: We recommend: 1) limiting the amount of saturated fats and trans fats in diet; 2) eating a variety of fruits and vegetables, whole grains and legumes as main nutritional sources and 3) taking vitamin B as supplementary or fortified foods in the required doses. The role of aluminum, antioxidant vitamin complexes, huperzine A, resveratrol, *Ginkgo biloba* and nutraceuticals is also reviewed in this paper.

Conclusions: The available evidence is not enough to issue a prevention guideline in cognitive impairment or Alzheimer's disease with a high level of evidence. However, some recommendations may be proposed.

© 2017 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia a nivel global y su prevalencia aumenta con el envejecimiento poblacional¹⁻³. Se han estudiado los factores de riesgo que predisponen a su desarrollo así como al de otros tipos de demencia: los factores de riesgo vascular son los más relevantes, debido a que son potencialmente modificables^{4,5}. Por este motivo, se pone énfasis en el rol que desempeña el cambio de hábitos, entre ellos, la adopción de una «dieta^a saludable», se intenta definir qué se considera saludable y la evidencia que lo sustenta.

Se sabe que los alimentos influyen en diversos aspectos del comportamiento, entre ellos, las sensaciones, las percepciones, el estado de ánimo y diversas funciones mentales, tales como el estado de alerta, la memoria, la atención y la velocidad de reacción. Es importante distinguir entre 2 tipos de efectos: los inmediatos, tales como la velocidad de reacción, la atención focalizada, el apetito y la saciedad, y los de largo plazo, como los cambios de la memoria y de los procesos mentales debidos al envejecimiento. Los efectos que se observan inmediatamente después de consumir por primera vez ciertos componentes alimentarios pueden diferir de los efectos a largo plazo del mismo componente consumido como parte de la dieta habitual.

Durante la primera mitad del siglo xx los nutricionistas identificaron los nutrientes esenciales y establecieron pautas nutricionales, sobre todo, aunque no exclusivamente, con el objetivo de prevenir las deficiencias y ayudar al crecimiento, desarrollo y mantenimiento del organismo. Estos progresos se reflejan hoy en:

- Valores de referencia de nutrientes, tales como el aporte nutricional recomendado, o las ingestas nutricionales de referencia, que son «las cantidades diarias medias de nutrientes esenciales que, según los conocimientos científicos actuales, se estimen suficientes para satisfacer las necesidades fisiológicas de casi todas las personas sanas».
- Pautas nutricionales que «aconsejan acerca del consumo de alimentos o componentes alimentarios de interés para la salud pública».

- Guías de alimentos, tales como las pirámides alimentarias o platos de comida, que son «la traducción de las normas nutricionales y las pautas nutricionales expresadas como recomendaciones de ingesta diaria de alimentos».

En el último tercio del siglo XX, los nutricionistas también recomendaron evitar el consumo excesivo de ciertos nutrientes al comprobar su influencia potencial en varias enfermedades, en su mayor parte crónicas, tales como la cardiopatía isquémica, diabetes mellitus de tipo 2, hipertensión arterial y cáncer. Se evidenció que algunos componentes de los alimentos, cuando se consumen en cantidades suficientes, pueden tener efectos negativos sobre la salud.

Se deberán considerar algunos conceptos en el análisis de los aportes que la dieta puede proveer al mantenimiento o mejoramiento de las funciones cognitivas:

- *Alimento funcional*. Un alimento puede considerarse funcional si se demuestra satisfactoriamente que ejerce un efecto beneficioso sobre una o más funciones selectivas del organismo, además de sus efectos nutritivos intrínsecos, de modo tal que resulte apropiado para mejorar el estado de salud y bienestar, reducir el riesgo de enfermedad o ambas cosas. El concepto, no aceptado universalmente, fue acuñado en Japón en la década de 1980 con el fin de aprobar ciertos alimentos con beneficios documentados para la salud y para el mejoramiento de la salud de la población⁶. Los alimentos funcionales suelen ser alimentos 'enriquecidos' o 'fortificados' (proceso conocido como *nutrición*), que se consumen en su estado natural. Son, por definición, alimentos y deben alcanzar sus efectos en las cantidades que normalmente se consumen en la dieta habitual. No se trata de comprimidos ni cápsulas, sino de alimentos que forman parte de un régimen normal⁷.
- Los alimentos funcionales están siendo examinados por sus beneficios fisiológicos y por su capacidad para reducir los factores de riesgo en enfermedades crónicas⁸. El Departamento Federal de Salud de Canadá (Health Canada) define los alimentos funcionales como «alimentos ordinarios que contienen componentes o ingredientes agregados para otorgarles un beneficio médico o fisiológico distinto del efecto puramente nutricional». En Japón, los alimentos funcionales deben reunir 3 criterios bien establecidos: 1) deben presentarse en su forma natural; 2) deben consumirse en la dieta con frecuencia diaria y 3) deben regular

^a Dieta, del latín *diaeta* y este del griego *diaita*, «régimen de vida».

procesos biológicos con la esperanza de prevenir o controlar enfermedades.

- **Alimento medicinal.** En 1988 los alimentos medicinales fueron regulados por la Food and Drug Administration de los EE. UU. (FDA) en la sección 5b del *Orphan Drug Act*⁹ para designar una categoría especial de alimentos indicados para el manejo de enfermedades con requerimientos nutricionales específicos, establecidos por evaluación médica y basados en principios científicos reconocidos¹⁰.
- Los criterios de la FDA que definen un alimento medicinal son¹¹: 1) un producto especialmente formulado y procesado para la alimentación parcial o exclusiva de un paciente por medio de la administración oral o enteral (por tubo); 2) elaborado con el fin del manejo dietario de pacientes que, debido a necesidades médicas o terapéuticas crónicas, presentan limitación o trastorno en su capacidad para ingerir, digerir, absorber o metabolizar alimentos ordinarios o ciertos nutrientes o que presentan otros requerimientos nutricionales específicos médicamente determinados cuyo manejo dietario no puede alcanzarse por la simple modificación de la dieta normal; 3) que provee sostén nutricional específicamente modificado para el manejo de necesidades nutricionales únicas resultantes de enfermedades o condiciones específicas determinadas por evaluación médica y 4) que debe ser empleado bajo supervisión médica.
- **Nutracéutico.** El término «nutracéutico» fue acuñado en 1989 por Stephen DeFelice a partir de «nutrición» y «farmacéutico» como «un alimento o parte de un alimento que proporciona beneficios médicos o para la salud, incluyendo la prevención o el tratamiento de enfermedades»¹²⁻¹⁴. Sin embargo, al no existir un marco regulatorio internacional que los tipifique, con el tiempo la definición se extendió e incluyó: «compuestos químicos bioactivos naturales que poseen propiedades de promoción de la salud, prevención de enfermedades o propiedades medicinales». Ello implica que vitaminas, minerales, oligoelementos, suplementos vegetales, productos animales, neurotransmisores, hormonas, extractos glandulares, etc. pueden entrar en la categoría, la cual abarcaría también a los alimentos funcionales. Dependiendo de sus componentes y de las indicaciones por las cuales es comercializado, un nutraceutico puede ser regulado como fármaco, suplemento dietario, ingrediente alimentario, alimento medicinal o alimento. La nomenclatura de los nutraceuticos varía en diferentes países: en los EE. UU. se los incluye entre los «suplementos dietarios» (*dietary supplements*), en Canadá se los designa «productos naturales para la salud» (*natural health products*) y en Japón se los incluye en la lista de «alimentos para uso especial en salud». Generalmente, los productos nutraceuticos son administrados en dosis que exceden las de los que podrían hallarse en alimentos naturales, teniendo en cuenta la baja o nula toxicidad para el organismo. A diferencia de los alimentos medicinales, los nutraceuticos pueden ser comercializados en diversas formas farmacéuticas, pero siempre deben ser derivados de fuentes alimentarias que provean beneficios extra para la salud, más allá de sus valores nutricionales primarios. A pesar de que el concepto no tiene una definición legal, la comercialización de productos nutraceuticos como suplementos nutricionales está en auge¹⁵.

Enfermedad de Alzheimer e índice de masa corporal

Los estudios sobre el incremento del índice de masa corporal (IMC), un factor de riesgo para el desarrollo de demencia, dieron resultados conflictivos.

Los autores de esta revisión identificaron 8 estudios que reunían los criterios de selección. Estos estudios detectaron 1.688 casos de demencia de un total de 28.697 participantes. Después de ajustar por edad, consumo de tabaco, comorbilidades y otros factores de confusión, 4 estudios presentaron un incremento significativo del riesgo de demencia en individuos con elevado índice de masa corporal.

Los autores de esta revisión sistemática concluyen que el aumento en el índice de masa corporal es independiente del aumento del riesgo de demencia. Serán necesarios estudios de largo plazo para examinar la relación entre obesidad y demencia¹⁶.

Enfermedad de Alzheimer y restricción calórica

Se define como restricción calórica (RC) una reducción del 10 al 40% en la ingesta de calorías provenientes de la dieta. Ha sido postulado que la RC involucra mecanismos no genéticos asociados con la extensión del término de vida y del tiempo de vida saludable. Se ha demostrado que la RC retrasa o previene la aparición de enfermedades crónicas en diversas especies animales¹⁷⁻²⁰.

Los estudios que asocian la RC con la prolongación de la vida e indicadores de salud son controvertidos.

Un estudio del Instituto Nacional del Envejecimiento de los EE. UU. (National Institute on Aging) no halló mejores tasas de supervivencia en macacos rhesus criados con RC comparados con controles. Los animales que iniciaron la RC en edad adulta (16-23 años) no vivían más que los controles, pero presentaban beneficios en medidas de funcionamiento global y metabolismo. Los animales que iniciaron la RC más jóvenes demostraron una mejor respuesta inmune, menor incidencia de cáncer y aparición más tardía de enfermedades asociadas con el envejecimiento que los controles²¹. Por el contrario, en un estudio del Centro Nacional de Investigación de Primates de Wisconsin (Wisconsin National Primate Research Center), se informa mayor supervivencia y retraso en la aparición de enfermedades en monos que iniciaron una RC del 30% en la vida adulta (7-14 años)²². En 2011 se publicó un estudio aleatorizado de RC en humanos en el cual se hallaron indicadores de mejoría en la función cardiovascular y en varios biomarcadores de envejecimiento, lo que señalaba una reducción en el riesgo de enfermedades relacionadas con el envejecimiento²³. Se observó que en regímenes de RC adoptados por individuos enjutos también se mejoraron las medidas de función cardiovascular, metabólica y respuesta inflamatoria e inmunológica²⁴.

Hasta tanto se disponga de información unívoca (independientemente de los beneficios que la RC pueda producir sobre distintos parámetros de salud, p. e., función cardiovascular, metabolismo, respuesta inflamatoria, respuesta inmune, etc.), no existe evidencia de que la RC ejerza influencia directa sobre la presentación de enfermedades neurodegenerativas en general y de EA en particular.

Objetivo

En función de los estudios realizados sobre el efecto de los alimentos en la prevención de la EA, se desarrollarán algunos de los puntos propuestos en diversas guías^{25,26} así como los productos nutracéuticos más conocidos y la evidencia disponible sobre su uso y eficacia.

Metodología

Para la confección del presente trabajo se realizó una revisión sistemática de la literatura científica disponible online. Se asignó preferencia a los ensayos clínicos aleatorizados y a los estudios de cohorte que proveyeran resultados surgidos de metaanálisis, a los trabajos de revisión más recientes y a las guías de práctica clínica (cuando las hubiera) propuestas por grupos de reconocido prestigio internacional.

Se ha hallado un gran número de trabajos epidemiológicos sobre la influencia de la nutrición en el deterioro cognitivo y la demencia. Sin embargo, la aplicación directa de sus resultados en la práctica clínica enfrenta algunas dificultades inherentes al método. En primer lugar, debemos aceptar que pueden existir variables de confusión no consideradas en los estudios epidemiológicos. En segundo término, debemos reconocer que la significación estadística no siempre se traduce en relevancia clínica y, por último, debemos conceder validez al aforismo según el cual la ausencia de evidencia no constituye evidencia de ausencia.

Por todo ello, si bien adoptamos el formato general de las guías de práctica clínica, este trabajo no puede ser considerado como tal, ya que las recomendaciones no pueden basarse en niveles de evidencia sólidos sino, sobre todo, en consensos de expertos.

Alimentación y enfermedad de Alzheimer

Grasas saturadas y grasas trans

La evidencia científica muestra que durante el desarrollo y el envejecimiento los componentes de la dieta influyen en las funciones cognitivas y pueden prevenir o retrasar el deterioro cognitivo asociado a la edad y la EA²⁷⁻²⁹. El 60% del peso seco del cerebro está constituido por lípidos. El 50% de los ácidos grasos (AG) de la sustancia gris son poliinsaturados (AGPI), el 30% de los cuales son del tipo de AG de cadena larga omega-3 (AG omega-3). Los lípidos de la dieta determinan la composición y función de las membranas celulares, su fluidez, los procesos inflamatorios, la coagulabilidad sanguínea y la aterogenicidad. Todos ellos son factores que han sido implicados en la función cognitiva^{27,28,30}.

Los AG y el colesterol tienen un papel relevante en la regulación de las propiedades fisicoquímicas de la membrana. A mayor proporción de colesterol y AG saturados (AGS) y menor proporción de AG insaturados (AGI), mayor rigidez y menor permeabilidad, plasticidad y fluidez tendrán las membranas. La fluidez de las membranas es fundamental para su función, propiedad especialmente crítica en las células cerebrales. Los

AGS (carnes y lácteos) son muy aterogénicos, incrementan el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad y disminuyen el ligado a las lipoproteínas de alta densidad plasmáticas. Cabe destacar el carácter especialmente aterogénico de los AG trans (alimentos procesados, obtenidos tras un proceso de hidrogenación parcial de AGPI). Los AGPI, como los aceites de semillas y, especialmente, los AG monoinsaturados (AGMI), como el aceite de oliva, previenen la formación de placas de aterosclerosis por su efecto sobre el metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas, la agregación plaquetaria y la tensión arterial³¹. Se han publicado 5 estudios epidemiológicos prospectivos de cohorte sobre la ingesta de colesterol y de lípidos según su grado de saturación, deterioro cognitivo y EA. Los 3 estudios más importantes (el estudio CHAP, el estudio de Rotterdam y el estudio de Nueva York) muestran que una ingesta elevada de AGS y AG trans incrementa el riesgo de deterioro cognitivo y demencia en personas mayores, mientras que una ingesta elevada de AGPI y AGMI tendría una acción protectora³². No obstante, el estudio de Rotterdam, si bien demuestra una relación directa entre lípidos totales, saturados y colesterol a los 2 años de seguimiento, no la observa a más largo plazo³³. Por su parte, el estudio de la Universidad de Nueva York señala que podría existir un efecto del gen APOE-ε4 en la relación entre ingesta de lípidos y riesgo de demencia³⁴. Cabe destacar que la proteína producto del APOE-ε4 constituye el principal transportador de colesterol en el cerebro.

Los AGPI omega-6 (ácido araquidónico) y omega-3 (ácidos eicosapentaenoico [EPA] y docosahexanoico [DHA]) constituyen más del 30% de la estructura lipídica del cerebro. A diferencia de otros AG, estos son esenciales y deben estar presentes en nuestra dieta. Se forman en su mayor parte en el hígado, a partir de precursores de menor tamaño. El ácido linoleico da lugar al ácido araquidónico y el ácido α-linolénico origina el DHA. Ambos AG ejercen sus funciones metabólicas en la estructura fosfolipídica de la membrana celular y se concentran fundamentalmente en los conos de crecimiento axonal y en las vesículas sinápticas.

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que los AGPI omega-3 tienen una función protectora en las enfermedades cardiovasculares³⁵, en el riesgo de accidentes cerebrovasculares isquémicos^{36,37} y en la reducción del riesgo vascular por sus efectos antiarrítmicos, antitrombóticos, antiinflamatorios y antiaterogénicos³⁸, en los niveles de triglicéridos séricos y en la tensión arterial³⁹. Considerando que los AG omega-3 reducen la síntesis de citocinas proinflamatorias, protrombóticas y vasoconstrictoras, se plantea la posibilidad de que pudieran disminuir el número de casos de demencia vascular y EA, al actuar sobre los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Hay estudios en ratas que muestran que el mecanismo de acción de los AGPI omega-3 se relaciona directamente con la expresión de la proteína β-amiloide, componente principal de la placa neurítica de la EA, la cual sería reducida a partir de la proteína precursora del amiloide, o bien, al aumentar su eliminación³⁸.

Los AG de cadena larga omega-3 se encuentran en el pescado azul y en algunos aceites vegetales. Las fuentes alimentarias más ricas en AG omega-3 son las algas, los pescados de aguas frías (atún, bonito, cazón o tiburón, salmón)

y los pescados azules en general, con concentraciones de 1,0-5,5 g/100 g (pescado blanco y mariscos: 0,3-0,7 g/100 g). Solo los productos de origen marino alimentados con fitoplancton son ricos en EPA y DHA: el pescado de piscifactoría es más pobre que el salvaje en AG omega-3. Los alimentos de origen vegetal no contienen EPA ni DHA. La segunda fuente alimentaria más importante de AG omega-3 son los frutos secos, el aceite de linaza y las semillas de lino y calabaza, que contienen especialmente α -linolénico. Con el fin de cubrir la ingesta diaria recomendada de EPA y DHA, la mayoría de los organismos internacionales recomiendan consumir pescado 2 veces por semana o más. Una dieta que incluya 2-3 raciones semanales de pescado graso aporta aproximadamente 1,25 g de EPA + DHA (unos 180 mg/día).

En la revisión realizada por Hooper et al. con el objetivo de determinar si los AG omega-3 podían alterar la tasa de eventos cardiovasculares, cáncer o mortalidad, se evaluaron 48 ensayos controlados aleatorizados (36.913 participantes) y 41 estudios de cohorte y concluyeron que la dieta y los suplementos con AG omega-3 no alteran la tasa de mortalidad, de eventos cardiovasculares ni de cáncer en individuos con factores de riesgo elevados o en la población general. No hay evidencias que permitan recomendar una dieta rica en AG omega-3 con esta indicación. Se necesitan ensayos adicionales para confirmar el efecto protector de los AG omega-3 en la salud cardiovascular⁴⁰.

Dieta mediterránea

La dieta mediterránea no se incluye en el grupo de los alimentos medicinales, pero conceptualmente podría ser considerada como tal, ya que involucra seguir una rutina alimentaria que otorga preferencia a ciertos alimentos y selecciona cierta clase de principios nutricionales sobre otros, con el fin de modificar el curso evolutivo de uno o varios procesos morbosos o enfermedades. Se trata de una recomendación nutricional basada en «los patrones alimentarios típicos de Creta, gran parte del resto de Grecia y sur de Italia» desarrollada entre las décadas de 1940 y 1960⁴¹⁻⁴⁴. El estudio de Keys evaluó las variables de salud en aproximadamente 13.000 hombres en los EE. UU. Japón, Italia, Grecia, Holanda, Finlandia y Yugoslavia, y halló que la población de Creta experimentaba la más baja prevalencia de enfermedad cardiovascular. Esto fue atribuido a la dieta 'pobre' de posguerra que se componía fundamentalmente de frutas, verduras, granos, frijoles y pescados. La primera descripción de sus componentes en forma de pirámide alimentaria fue realizada en la década de 1990 por Walter Willett⁴⁵. El patrón de la dieta mediterránea incluye la mayoría de los componentes nutricionales que podrían ser potencialmente beneficiosos para prevenir o enlentecer el deterioro cognitivo: ingesta elevada de verduras, frutas, cereales y legumbres, ingesta elevada de AGI (especialmente AGMI procedente del aceite de oliva) y baja de AGS (8% o menos de la ingesta calórica diaria), resultado de una moderada ingesta de pescados y frutos secos, baja a moderada de lácteos y carnes blancas y baja en carnes rojas y derivados, así como ingesta moderada y regular de vino.

Dos estudios prospectivos han evaluado el efecto de la adherencia a la dieta mediterránea en el riesgo de demencia y EA. El estudio de cohorte norteamericano WHICAP mostró que

una mayor adherencia a la dieta mediterránea se asociaba a una reducción del riesgo de deterioro cognitivo leve⁴⁶, EA⁴⁷ y mortalidad en los pacientes con EA⁴⁸, independiente de otros factores de riesgo y que la relación dosis-respuesta era significativa. Este estudio observó que la progresión de deterioro cognitivo leve a Alzheimer era un 48% inferior en los sujetos con mayor adherencia a la dieta mediterránea⁴⁶.

El Estudio de Tres Ciudades (*Three-City Study*) mostró que una mayor adherencia al patrón de la dieta mediterránea se asociaba a una mejor función cognitiva, especialmente en sujetos que permanecieron libres de demencia en el curso del tiempo, y señaló que el efecto beneficioso se produciría solo en quienes cumplieran la dieta desde varios años antes del diagnóstico clínico de la enfermedad^{49,50}. Sin embargo, esta cohorte no mostró asociación entre la adherencia al patrón de la dieta mediterránea y el riesgo de demencia o de EA.

Vegetales, legumbres (arvejas, porotos y lentejas), frutas y cereales en granos enteros

Son los alimentos principales o básicos de la dieta «5 al día», lema promovido por la Organización Mundial de la Salud desde 1990, que aconseja el consumo de al menos 400 g (5 porciones) de frutas y hortalizas al día con el fin de prevenir enfermedades crónicas^{51,52}. La evidencia en su favor es más o menos concluyente para la enfermedad coronaria, el accidente cerebrovascular y el cáncer. Sin embargo, aún no se han podido determinar los beneficios del consumo de frutas y verduras en el deterioro cognitivo y la demencia.

Desde una perspectiva etiológica, el consumo de frutas y vegetales puede influir en la EA por diferentes mecanismos. Ambos alimentos contienen elevadas cantidades de nutrientes, incluyendo vitamina C, vitamina E, oligoelementos, fibras dietarias, flavonoides, β -carotenos y otros fitoquímicos. Estos compuestos ejercen su acción por diferentes mecanismos, p. e., modulación de enzimas detoxificantes, estimulación del sistema inmune, regulación de la síntesis de colesterol y acción antibacteriana, antioxidante y neuroprotectora⁵³.

Con la creciente incidencia de las demencias a nivel mundial, es necesaria una mejor comprensión de la real función preventiva de estos alimentos. Loeff y Walach⁵⁴ llevaron a cabo una revisión sistemática de estudios de cohorte para evaluar si el consumo de frutas y verduras —qué tipo y cuánto— reduce el riesgo de desarrollar demencia. De 1.764 publicaciones evaluadas solo se identificaron 9 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión.

De los 9 estudios de cohorte, 3 eran de los EE. UU., 3 de Francia, 2 de Holanda y uno de Suecia. Cinco estudios utilizaron la incidencia de la demencia, EA o deterioro cognitivo leve en la población estudiada como resultado primario^{4,28,32,37,49,55-57}, mientras que en los 4 estudios restantes fue evaluada la velocidad de progresión del deterioro cognitivo en el seguimiento^{27,30,35,58-62}.

Los 9 estudios aplicaron cuestionarios de frecuencia alimentaria (FFQ) para evaluar la ingesta diaria de frutas y verduras. Un estudio administró cuestionarios nutricionales bivalentes de frutas/verduras (2 porciones al día versus menos) y de consumo de pescados (una vez a la semana versus menos)⁴. Cuatro estudios utilizaron cuestionarios semicuantitativos de frecuencia alimentaria FFQ al inicio del

estudio^{56,57,60,62}. Un estudio repitió el FFQ cada 4 años⁵⁹ y en otro, el FFQ fue precedido por una lista de control de todos los alimentos y bebidas que habían sido consumidos por los participantes⁵⁶.

Las definiciones de alta versus baja frecuencia en el consumo de frutas y la ingesta de vegetales fueron heterogéneas. En un estudio que evaluó a 4.809 mujeres nacidas entre 1925 y 1930, se halló deterioro cognitivo medido por la escala DECO (*DEtérioration Cognitive Observée*) en participantes que en los 13 años previos tuvieron menor consumo de carnes de ave, pescado y grasas animales y mayor consumo de productos lácteos (panificados, postres, helados). También se detectó menor consumo de fibras y AG omega-3. Las pacientes mayores que ya presentaban compromiso funcional también registraban menor consumo de vegetales, vitaminas B₂, B₆ y B₁₂⁶¹. Cinco estudios reportaron una asociación entre menor riesgo de demencia^{56,63} o menor tasa de deterioro cognitivo^{59,60,62} asociados con un alto consumo de vegetales. Ninguno de los estudios encontró tal asociación para el consumo de frutas. Cuatro estudios analizaron el consumo de frutas y verduras combinadas^{4,49,53,62} y la incidencia de deterioro cognitivo leve, EA y demencia, pero no el cambio cognitivo que se asocia con el consumo frecuente de frutas y hortalizas.

Dos ensayos especificaron que aproximadamente 3 porciones⁶⁰, o 200 mg de hortalizas⁵⁶ un día por semana o más se asociaron con un menor riesgo de deterioro cognitivo o deterioro cognitivo leve, respectivamente. La más sólida asociación se observa con el consumo de hortalizas, verduras crucíferas, legumbres y verduras de hoja verde^{59,60}, en particular repollos (coles)⁶², calabacín, calabaza, brócoli y lechuga⁶⁰.

Esta revisión sistemática de estudios de cohorte indica que una mayor ingesta de vegetales se asocia con un menor riesgo de demencia y una menor tasa de deterioro cognitivo. No se halló evidencia de asociación entre el aumento del consumo de frutas y un menor riesgo de demencia. Sin embargo, se necesitan nuevos estudios, entre ellos, el estudio de cohorte asiático que incluye diferentes etapas de la vida y una atención mayor en el riesgo genético.

Aunque la recomendación de «5 al día» debería requerir una especificación composicional para la prevención de la demencia y deterioro cognitivo y no es válida para todas las enfermedades crónicas, ello no afecta al hecho de su importancia para la salud pública en lo que respecta al efecto beneficioso del consumo de frutas y verduras para otras enfermedades crónicas^{64,65}.

Vitaminas del complejo B

La homocisteína, un aminoácido azufrado derivado del metabolismo de la metionina, ha demostrado en diversos estudios ser un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares y accidentes vasculares encefálicos cuando su concentración en plasma está elevada^{66,67}. Investigaciones recientes también señalan que niveles elevados de homocisteína en plasma pueden contribuir a la disminución de la función neurocognitiva y a la EA^{68,69}. Muchas vitaminas del complejo B están involucradas en el metabolismo de la homocisteína. La vitamina B₆ interviene en la interconversión de serina-glicina y como cofactor de la cistationina β-sintetasa, la enzima que

irreversiblemente convierte la homocisteína a cistationina. La vitamina B₁₂ es cofactor de la metionina sintetasa, la cual participa en la metilación de la homocisteína para formar metionina. El folato en la forma de 5-metil-tetrahidrofolato dona el grupo metilo en esta reacción. La conversión de 5,10-metilen-tetrahidrofolato en 5-metil-tetrahidrofolato (5-metil-THF) es una reacción irreversible catalizada por la metil-tetrahidrofólico reductasa. La única vía para regenerar el 5-metil-THF consiste en la remetilación de la homocisteína a metionina por acción de la vitamina B₁₂. La flavina-adenina-dinucleótido, la forma coenzimática de la riboflavina (B₂), actúa por su parte como grupo prostético de la metileno-tetrahidrofolato reductasa⁷⁰.

El déficit de vitaminas B₆, B₁₂ y ácido fólico se asocia con concentraciones plasmáticas elevadas de homocisteína, la cual tiene propiedades aterogénicas y protrombóticas y es un factor independiente de riesgo vascular. Niveles elevados de homocisteína son neurotóxicos y pueden ejercer efectos directos sobre la función cognitiva. La hiperhomocisteinemia (mayor a 15 μmol/l) puede corregirse con la suplementación de esas vitaminas. Las fuentes más importantes de ácido fólico son las verduras de hojas verdes; la vitamina B₁₂ (cianocobalamina) se encuentra exclusivamente en alimentos de origen animal y la vitamina B₆ (piridoxina) está ampliamente distribuida en alimentos de origen animal, cereales integrales y germen de trigo.

El déficit de vitamina B₁₂ y ácido fólico puede alterar los procesos de metilación y potenciales redox, promoviendo el flujo de calcio, la acumulación de proteína amiloide y tau, la apoptosis y muerte neuronal^{27,71}.

La evidencia epidemiológica actual sobre el efecto de la homocisteína y de las vitaminas asociadas a su metabolismo sobre la EA es todavía limitada⁷²⁻⁷⁴. Una revisión realizada por Malouf y Grimley sobre 8 ensayos controlados aleatorizados que cumplieron con los criterios de inclusión para la revisión halló que 4 ensayos seleccionaron a personas sanas de edad avanzada y 4 incluyeron a pacientes con deterioro cognitivo de leve a moderado o con demencia, con o sin diagnóstico de deficiencia de folato. El agrupamiento de los datos no fue posible debido a la heterogeneidad en la selección de las muestras, las medidas de resultado, la duración del ensayo y la dosis. Dos estudios incluyeron una combinación de ácido fólico y vitamina B₁₂⁷⁵.

El escaso número de estudios realizados no proporcionó pruebas consistentes sobre la manera en la cual el ácido fólico, con o sin vitamina B₁₂, beneficia la función cognitiva de personas de edad avanzada sanas o con deterioro cognitivo no seleccionadas. En un estudio preliminar, el ácido fólico se asoció con una mejoría en la respuesta a los inhibidores de la acetilcolinesterasa en las personas con EA. En otro estudio, el uso a largo plazo pareció mejorar la función cognitiva de las personas sanas de edad avanzada con niveles elevados de homocisteína. Se necesitan más estudios que traten este tema tan importante⁷⁵.

Guía dietaria para la prevención de la enfermedad de Alzheimer

Las fuentes saludables de ácido fólico incluyen vegetales de hojas verdes, como el brócoli, la col rizada y las espinacas. Otras fuentes incluyen las habas (habichuelas), las arvejas

(guisantes, chícharos), los cítricos y el melón. La cantidad diaria recomendada para el ácido fólico en adultos es de 400 mcg por día, o el equivalente de un tazón de cereales fortificados en el desayuno o una ensalada de hojas verdes con porotos (frijoles), chauchas (ejotes, judías), espárragos, palta (aguacate), naranjas en rodajas y salpicado de maní. Se debe tener en cuenta que la suplementación de ácido fólico en individuos con deficiencia de B₁₂ lleva a una disminución de la actividad de la metionina sintetasa y puede producir el cuadro de la 'trampa del folato' o 'trampa del metil-folato', en la que la concentración del 5-metil-THF se incrementa sin poder liberar los grupos metilo. Esto produce una alteración en la síntesis *de novo* de purinas y pirimidinas y complicaciones hematológicas y neurológicas potencialmente severas (ver vitamina B₁₂).

La vitamina B₆ se encuentra en los vegetales verdes, además de porotos (frijoles), granos enteros, bananas, frutos secos y batatas. La dosis diaria recomendada para adultos de hasta 50 años es de 1,3 mg por día. Para los adultos mayores de 50 años, la dosis diaria recomendada es de 1,5 mg para las mujeres y 1,7 mg para los hombres. Una media taza de arroz integral reúne la cantidad recomendada.

La vitamina B₁₂ alimentaria es liberada de las proteínas de los alimentos por la pepsina en el medio gástrico ácido y se une a la haptocorrina, una proteína segregada en la saliva. En el intestino delgado, la haptocorrina es degradada por las enzimas pancreáticas y la vitamina B₁₂ es liberada y se une al factor intrínseco, segregado por las células parietales del estómago. Este complejo se une a receptores del íleon terminal y se absorbe activamente. La vitamina B₁₂ se puede tomar en forma de suplemento o se consume de alimentos fortificados, incluyendo leches vegetales o cereales. Los adultos necesitan 2,4 µg por día. Aunque la vitamina B₁₂ se encuentra también en las carnes y los productos lácteos, la absorción de estas fuentes puede ser limitada en las personas mayores, las personas con disminución (gastritis atrófica) o bloqueo (inhibidores de la bomba de protones) en la producción de ácido clorhídrico y factor intrínseco en el estómago. También en quienes consumen ciertos medicamentos (p.e., metformina, ácido paraaminosalicílico, azatioprina, clorato potásico, colestiramina, colchicina, difenilhidantoína, etanol, fluorouracilo, antagonistas de los receptores H₂, metotrexato, neomicina y zidovudina). Las consecuencias de la disminución de la concentración de vitamina B₁₂ incluyen la anemia megaloblástica, la neuropatía periférica y trastornos cognitivos y conductuales. Por esta razón, en los EE. UU. se recomienda que los suplementos de vitamina B₁₂ sean consumidos por todas las personas mayores de 50 años. Las personas con dietas a base de vegetales o con problemas de absorción deben tomar suplementos de vitamina B₁₂ sin importar la edad²⁵.

Vitaminas antioxidantes

Existen numerosas evidencias que indican que el estrés oxidativo puede jugar un papel importante en la patogénesis de la EA. Estudios experimentales *post mortem* evidencian daños oxidativos que aparecen en el cerebro de pacientes con EA^{56,76}.

Estudios *in vitro* y en animales señalan también que varios compuestos con capacidad antioxidante pueden atenuar el estrés oxidativo inducido por la proteína β-amiloide. De ahí que, teniendo en cuenta estos hallazgos, las vitaminas A,

E, C y los carotenoides, por sus propiedades antioxidantes, hayan sido objeto de varios estudios con relación a la EA. Se halló que las concentraciones séricas de las vitaminas E y β-caroteno son significativamente más bajas en pacientes con EA y demencia multiinfarto comparadas con las de los sujetos controles. Los niveles de la vitamina A solo fueron significativamente bajos en los pacientes con EA⁷⁷. En un estudio realizado en 44 pacientes con EA y 37 controles, los niveles de la vitamina E en el líquido cefalorraquídeo y en suero fueron significativamente más bajos en los individuos enfermos⁷⁸.

Rivière et al. encontraron que los pacientes con EA tenían niveles significativamente más bajos de vitamina C en comparación con los controles, a pesar de que la ingesta era similar, mientras que los niveles de la vitamina E permanecieron estables⁷⁹.

Vitamina E

La vitamina E es una vitamina liposoluble constituida por varios isómeros, de los cuales el α-tocoferol representa el 90% en los tejidos animales. Presente en aceites y margarinas de origen vegetal (aceite de soja, de maíz, de girasol), germen de trigo, almendras, avellanas, maní y, en menor proporción, en espinacas, brócoli y espárragos, su función más conocida es la potente actividad antioxidante, que neutraliza los radicales libres y previene la oxidación de compuestos esenciales en el organismo y membranas celulares.

Diversos estudios epidemiológicos y de laboratorio en animales mostraron un posible efecto beneficioso de la vitamina E en la prevención y el tratamiento de la EA. Sin embargo, hasta la fecha existen pruebas limitadas en humanos para apoyar el uso habitual de la vitamina E^{80,81}.

Dosis elevadas de vitamina E llevan a su acumulación en el organismo, lo que incrementa su toxicidad y produce efectos secundarios graves (diátesis hemorrágicas, incluyendo hemorragias cerebrales) y mayor mortalidad. Los niveles elevados de vitamina E también pueden incrementar el riesgo de defectos congénitos.

En esta revisión se identificaron 3 estudios que demostraron un beneficio nulo o limitado de la vitamina E en el deterioro cognitivo leve y la EA, por lo que no se recomienda su empleo en estos cuadros. Se requieren más ensayos clínicos que incorporen diferentes formas de vitamina E⁸²⁻⁸⁴.

Guía dietaria para la prevención de la enfermedad de Alzheimer

La vitamina E es un antioxidante que se encuentra en muchos alimentos, especialmente en frutos secos y semillas. Un puñado de nueces y semillas contiene aproximadamente 5 mg de vitamina E.

Las recomendaciones internacionales para el consumo preventivo de deficiencia de vitamina E son de 15 mg/día en adultos (1 mg = 1 UI para las formas sintéticas; 1 mg = 1,49 UI para las formas naturales). Las dosis antioxidantes se hallan entre los 1.200 y 2.000 UI/día.

Vitamina D

El receptor de la vitamina D se expresa en el cerebro humano con mayor densidad en el hipotálamo y en las neuronas de gran tamaño de la *substantia nigra* y colocaliza con genes que

codifican las enzimas catalíticas de la vía metabólica de la vitamina D^{85,86}. Estos hallazgos se confirmaron en neuronas y células gliales de estructuras cerebrales específicamente relacionadas con las funciones cognitivas, como los lóbulos temporales, corteza del cíngulo, tálamo, hipocampo y amígdala^{85,87,88}.

Estudios transversales hallaron mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D (≤ 10 ng/ml) en pacientes con EA y duplicación del riesgo de padecer EA en individuos con insuficiencia de vitamina D (25-dihidroxi-vitamina D₃ ≤ 20 ng/ml) comparados con controles normales^{89,90}. La deficiencia de vitamina D ha sido asociada con deterioro cognitivo tanto en pacientes con EA como en la población general⁹¹⁻⁹⁴. Niveles reducidos de vitamina D basal anticiparon la declinación cognitiva en el seguimiento a 4,6 años en más de 1.000 individuos mayores evaluados en un estudio prospectivo reciente⁹⁵. La 1,25-(OH)₂ D₃ inhibe la actividad del promotor de la proteína precursora de amiloide (*amyloid precursor protein*), lo cual es consistente con los hallazgos epidemiológicos que correlacionan mayores niveles de vitamina D con un efecto protector sobre la EA⁹⁶.

Guía dietaria para la prevención de la enfermedad de Alzheimer

A pesar de los datos prometedores sobre la acción neuroprotectora y preventiva del deterioro cognitivo de la vitamina D, existen importantes inconsistencias en la bibliografía que no permiten recomendar en favor del empleo de esta vitamina en individuos mayores que no presenten deficiencia o insuficiencia nutricional⁹⁷.

Metales ocultos: aluminio

El aluminio es una aleación tóxica tanto para los seres humanos como para otras especies.

Las autopsias de los pacientes fallecidos por EA mostraron que las placas seniles contenían altas concentraciones de aluminio. Amplios estudios epidemiológicos realizados en los últimos años para estudiar la relación entre el aluminio en el agua de la canilla y la incidencia de EA aporta más evidencia de que el aumento de la ingestión de aluminio a través del agua potable provoca un aumento de la incidencia de la enfermedad. Un estudio de cohorte aprobado en el año 2000, que incluyó un total de 3.777 participantes que fueron seguidos durante un período de 8 años en el sur-oeste de Francia, mostró que la demencia senil se incrementó en un 100% y la EA en un 114% en lugares donde la concentración de aluminio en el agua de la canilla superó los 100 mg/l⁹⁸.

Además de en el agua potable (incluida el agua tratada) el aluminio se puede encontrar en muchos productos de uso diario, tales como utensilios de cocina, papel de aluminio y es un contaminante «aceptado» en el polvo para hornear o levadura química, que contiene bicarbonato de sodio, un agente ácido (crema de tartar o cremor tártaro, compuesto de bitartrato pótasio; pero en su lugar puede contener sulfato de sodio y aluminio) y un agente secante (usualmente fécula).

La American Water Association hace referencia a que la mayor parte del aluminio consumido por los seres humanos proviene de la inhalación (especialmente en ciertos ambientes industriales), del suelo donde se cosechan y se comen sin lavar

frutas y verduras (el aluminio parece ser muy abundante en la corteza terrestre), de alimentos procesados, antiácidos de venta libre y antitranspirantes.

Guía dietaria para la prevención de la enfermedad de Alzheimer

Si bien esta controversia sigue sin resolverse, es prudente evitar el aluminio en la medida de lo posible. El aluminio se encuentra en algunas marcas de polvo de hornear, antiácidos, ciertos productos alimenticios y antitranspirantes²⁵.

Alimentos funcionales, alimentos medicinales y nutracéuticos

Muchos compuestos naturales han sido propuestos por sus efectos farmacológicos como candidatos para la prevención y tratamiento del deterioro cognitivo y la demencia y han sido incorporados en protocolos de investigación y desarrollo de fármacos^{99,100}. Por su clasificación como «alimentos» eluden los sistemas de evaluación y control más exigentes comúnmente empleados para la aprobación de fármacos por los organismos regulatorios (FDA en los EE. UU., European Medicines Agency en la Unión Europea, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica en Argentina).

Huperzina A

Alcaloide natural del musgo firme *Huperzia serrata*, también conocida como *licopodio chino*, es originaria de la India y el sudeste asiático. La *huperzina A* o *selagina* es un sesquiterpeno (terpeno^b de 15 carbonos) aislado en 1948 por investigadores chinos¹⁰¹. Es un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa¹⁰²⁻¹⁰⁴ y antagonista del receptor NMDA que atraviesa la barrera hematoencefálica y demostró eficacia en el tratamiento de la EA en dosis de 0,2¹⁰⁵ a 0,4 mg/día¹⁰⁶.

Estudios en animales muestran que la *huperzina A* puede mejorar la capacidad de memoria y la plasticidad sináptica¹⁰⁷⁻¹¹³. También se vende como un «estimulante cerebral» o nootropo para mejorar la función mnésica en personas sin EA y como neuroprotector¹¹⁴⁻¹¹⁷.

Si bien se la comercializa como «suplemento alimenticio» o «alimento medicinal», de hecho es un fármaco típico, ya que es una molécula altamente purificada elaborada de manera industrial.

Evidencia científica para la *huperzina A*

La Colaboración Cochrane y otros grupos han realizado extensos metaanálisis y han concluido que «... la evidencia disponible indica que, si bien la *huperzina A* parece tener algunos efectos beneficiosos sobre la función cognitiva general, el estado clínico global, el trastorno de conducta y el rendimiento funcional sin efectos adversos serios... solo un estudio reunió las condiciones de tamaño y calidad adecuados... por lo que la evidencia es inadecuada para hacer recomendaciones sobre su uso»^{118,119}.

^b del inglés *turpentine* y alemán *terpentin*, «aguarrás», del cual se obtuvieron los primeros derivados.

Resveratrol

El resveratrol (3,4',5-trihidroxiestilbeno) pertenece a una clase de compuestos polifenólicos llamados estilbenos. Descrito por primera vez en 1939¹²⁰ como constituyente de la raíz del lirio blanco (*Veratrum grandiflorum*), su consumo se ha asociado con diversos efectos positivos sobre la salud humana, incluyendo la reducción del riesgo de contraer enfermedades cardíacas y cáncer, entre otras. Los estilbenos se hallan naturalmente en las semillas enriquecidas y en la piel de diversas frutas, incluyendo uvas para vinificación, maníes, arándanos, moras y frambuesas, y también en el vino tinto.

El resveratrol es también una *fitoalexina*^c, compuesto antimicrobiano producido en altas concentraciones por algunas plantas después de infecciones bacterianas o fúngicas para limitar la dispersión o eliminar el patógeno.

Desde que se describiera la presencia de resveratrol en el vino tinto en la década de 1990¹²², se ha publicado un gran número de trabajos de investigación sobre los efectos del resveratrol sobre la salud. Sus efectos sobre el sistema cardiovascular son bien conocidos^{123,124} y se ha postulado que el consumo de cantidades moderadas de vino tinto con alto contenido en resveratrol podría explicar la «paradoja francesa», esto es, la baja incidencia de enfermedad coronaria en la población de Francia a pesar del alto consumo de grasas saturadas¹²⁵.

Hay pruebas recientes que indican que el resveratrol puede incrementar la actividad de la serotonina (5 hidroxitriptamina), lo cual explicaría sus propiedades antidepresivas¹²⁶. En investigación preclínica se demostró que el resveratrol inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina en ratas, con aumento en las concentraciones de serotonina en el hipocampo¹²⁷. Si bien se atribuyó el efecto terapéutico del resveratrol al mecanismo de activación de las *sirtuínas*^d, esto ha sido puesto en duda¹²⁸, lo que llevó a postular otros mecanismos de acción^{129,130}.

Varios estudios epidemiológicos han demostrado que el consumo moderado de vino puede ser eficaz en el retraso de la declinación cognitiva relacionada con la edad¹³¹⁻¹³³, y en Francia ese consumo es de alrededor de 20-30 g/día¹²⁵. Parecería que el efecto «beneficioso», se limita al vino tinto, lo cual parece desprenderse de estudios comparativos con otras bebidas que contienen etanol¹³⁴. El resveratrol ha sido propuesto como tratamiento preventivo en EA y otras enfermedades degenerativas cerebrales¹³⁵.

En experimentación animal se han descrito efectos antienvjecimiento¹³⁶, antiinflamatorios¹³⁷, hipoglucemiantes¹³⁸, hipocolesterolémiantes¹³⁹ y otros potenciales beneficios sobre factores de riesgo cardiovascular¹²¹. Se ha postulado que el resveratrol inhibe la formación de fibrillas de A β ^{140,141} y que aumenta el aclaramiento y el metabolismo a través de una proteincinasa

activada por AMPc, lo que puede inducir la autofagia y la degradación lisosomal de A β ^{129,142}.

El resveratrol puede interferir eficazmente en la cascada amiloide a través de su actividad antioxidante y antiinflamatoria, reduciendo de este modo la producción de A β , así como la neuroinflamación¹⁴³.

Las áreas de inflamación localizada y microglía activada contribuyen a la neurodegeneración y al deterioro cognitivo en los cerebros con EA¹⁴⁴. El resveratrol es eficaz en la reducción de la inflamación¹³⁷ *in vitro* e *in vivo*^{145,146}. Varios ensayos clínicos están en curso para probar su efectividad como suplemento dietético para reducir la progresión de la demencia¹⁴⁷.

Un estudio reciente pone en duda que el efecto dietario del resveratrol produzca cambios en la longevidad y en la salud, pero no es concluyente y los resultados pueden ser debidos al método utilizado para la investigación¹³⁶.

La utilización de este componente, por el momento, queda sujeta al criterio del especialista, sin evidencia contundente de eficacia.

Tampoco están claras las dosis en caso de decidir esa indicación. Por este motivo, se esperan los resultados de los estudios activos actualmente para una toma de decisión más clara.

Ginkgo biloba

Se remonta a 300 millones de años, con lo que el ginkgo es la especie de árbol sobreviviente más antigua. Aunque se extinguió en Europa durante la Era de Hielo, el ginkgo sobrevivió en China, Japón y en otras partes de Asia Oriental. Se ha cultivado mucho tanto para propósitos ceremoniales como médicos y algunos árboles muy reverenciados han sido cuidados afectuosamente por más de 1.000 años.

En la herbolaria tradicional china, se ha usado té preparado con semillas de ginkgo para numerosas afecciones, de manera más particular para el asma y otras enfermedades respiratorias. En la década de 1950, investigadores alemanes empezaron a examinar las posibles aplicaciones médicas de los extractos de la hoja del ginkgo en lugar de los remedios tradicionales a base de semillas. Por lo tanto, las preparaciones modernas de ginkgo no son equivalentes a la hierba china tradicional y con frecuencia las comparaciones hechas son incorrectas.

Actualmente, el ginkgo es la hierba más recetada en Alemania¹⁴⁸ y para muchos médicos alemanes es tan efectiva como cualquier tratamiento farmacológico para la EA y otras formas severas de deterioro de la memoria y de la función mental^{149,150}. Según algunos estudios, el ginkgo también puede ser útil para mejorar el rendimiento mnésico en personas mayores con formas más leves de pérdida de memoria¹⁵⁰⁻¹⁵³. Alguna evidencia poco convincente indica que el ginkgo (solo o en combinación con ginseng o vincopocetina) puede ser útil para mejorar la memoria en los jóvenes¹⁵⁴⁻¹⁵⁶. Según un artículo de 1992 publicado en *The Lancet*, más de 40 ensayos clínicos doble ciego controlados habían evaluado en aquel entonces los beneficios del ginkgo para el tratamiento de diferentes formas de demencia¹⁴⁹. De estos, 8 fueron considerados de calidad adecuada, que incluían un total de casi 1.000 personas, y obtuvieron resultados positivos en todos los estudios excepto en uno. Los autores del artículo de *The Lancet* concluyeron que la evidencia

^c *Fitoalexina*, término propuesto en 1940 por Müller y Börger¹²¹, del griego *phyton*, «planta» y *alexin*, «defender».

^d Las *sirtuínas* (de *Silent mating type Information Regulation two*) son enzimas del grupo de las histona-deacetilasas nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) dependientes que remueven el grupo acetilo de los residuos acetilados de lisina en las proteínas blanco que actúan de forma epigenética activando ciertos genes.

era lo suficientemente sólida para recomendar el extracto de ginkgo como tratamiento efectivo para la demencia. La mayoría de los estudios reportados desde 1992 han respaldado esta conclusión¹⁵⁷⁻¹⁵⁹. Un ensayo clínico estadounidense enlistó a más de 300 personas con EA o con demencia diferente de Alzheimer. A los participantes se les administraron 40 mg de extracto de *Ginkgo biloba* o placebo 3 veces al día. Los resultados mostraron mejorías significativas (pero no relevantes) en el grupo tratado¹⁵⁰. Otro estudio doble ciego, aleatorizado, controlado contra placebo, de 24 semanas en 214 personas con demencia leve a moderada o con trastorno de la memoria asociado con la edad, no halló eficacia demostrable con el extracto de ginkgo en dosis de 240 o 160 mg/día¹⁶⁰. Sin embargo, este estudio ha sido duramente criticado debido a numerosos defectos de diseño. En un estudio que evaluó a más de 3.000 individuos, el *Ginkgo biloba* en dosis de 120 mg 2 veces al día no fue efectivo en reducir la incidencia global de demencia o de EA en personas mayores con función cognitiva normal o con deterioro cognitivo leve¹⁶¹.

En contrapartida, el ginkgo ha mostrado ser promisorio para el tratamiento del trastorno de la memoria asociado a la edad (*age associated memory impairment*)¹⁵⁰ y otras quejas cognitivas frecuentes en el envejecimiento¹⁵¹. Otros ensayos clínicos en personas sanas mostraron mejorías en distintas medidas de la función mental^{162,163}.

La evidencia sobre la eficacia de *Ginkgo biloba* en la prevención o tratamiento de la demencia en general y la EA en particular no es concluyente, por lo que no se puede recomendar su empleo con estas indicaciones.

Nutraceuticos

La EA se caracteriza por la formación y el depósito de placas neuríticas extracelulares, la formación de ovillos neurofibrilares intraneuronales y la temprana disfunción y pérdida sináptica. La pérdida sináptica es considerada el correlato directo estructural más importante relacionado con la alteración de la función cognitiva. Los cerebros de pacientes con EA han mostrado tener menor concentración de algunos nutrientes necesarios para la síntesis de fosfátidos, los cuales son los mayores constituyentes de la membrana sináptica. Estos, además, participan como cofactores de los segundos mensajeros de los procesos de señalización. La menor capacidad de creación de nuevas sinapsis y los cambios bioquímicos en la fluidez de las membranas celulares se asocian con repercusiones deletéreas en la transducción de señales en los axones, la estructura de los canales iónicos y el mantenimiento de algunos receptores.

Una de las estrategias terapéuticas se orienta al enlentecimiento del proceso de daño sináptico o a la facilitación de los procesos de renovación de sinapsis y espinas dendríticas.

La síntesis de los fosfátidos de las sinapsis y neuronas depende de los precursores nutricionales circulantes, como el DHA, la uridina y la colina¹⁶⁴. La formación de fosfolípidos de membrana depende de la presencia de los precursores de nutrientes DHA, uridina y colina, que se transforman en nuevos fosfolípidos mediante el ciclo de Kennedy. El folato, las vitaminas B₆, B₁₂, C y E, el selenio y los fosfolípidos nutricionales actuarían como cofactores en el proceso de formación de fosfolípidos al aumentar la biodisponibilidad de los precursores¹⁶⁵.

En el ámbito internacional, se comercializa una amplia gama de productos con diversas fórmulas presuntamente beneficiosas para las funciones cognitivas, entre ellos¹⁶⁶:

- **Adderum[®]**, el cual incluye 4-hidroxifenilalanina (tirosina), *Bacopa monnieri* (hierba trepadora perenne, usada como planta medicinal en el ayurveda, donde también se la conoce como *brahmi*), L- α glicerilfosforilcolina, vinpocetina (etil-apovincaminato, extracto de las semillas de la *Vinca minor*, derivado del alcaloide vincamina), huperzina A y ácido γ -aminobutírico.
- **Axona[®]** (AC-1202, Accera, Inc., CO, EE. UU.), una formulación de aceite de coco (ácido caprílico, un triglicérido de cadena mediana). El ácido caprílico es metabolizado en el hígado y forma cuerpos cetónicos, fuentes de energía alternativas de la glucosa en el cerebro.
- **CerefolinNAC[®]** (LA, EE. UU.), una terapia alternativa de la hiperhomocisteinemia (factor de riesgo vascular), contiene L-metilfolato (vitamina B₉ en su forma metilada), metilcobalamina (forma metilada de la vitamina B₁₂) y N-acetil-cisteína.
- **Souvenaid[®]** (Danone Research, Francia), único disponible en Argentina, constituido por precursores y cofactores nutricionales. Se ha desarrollado para cumplir con las presuntas necesidades nutricionales específicas de los pacientes con EA, ya que se postula que aumenta la producción endógena de precursores, estimula la formación de fosfolípidos de membrana y, con ello, la formación de nuevas sinapsis¹⁶⁷. Se compone de monofosfato de uridina, DHA, EPA, fosfolípidos, colina, AG omega-3, vitaminas y antioxidantes (B₁, B₉, B₁₂, C, E) y selenio, considerados importantes para la formación de membranas sinápticas. Se han realizado estudios clínicos que han hallado beneficio con el uso de Souvenaid[®] en pacientes con EA^{167,168,169} y estudios que no confirmaron esos hallazgos^{169,170}.

Dada la sinergia observada entre distintos principios nutricionales en diversos estudios, se señala que los suplementos no deberían exceder los niveles fisiológicos y podrían indicarse como terapia adicional en sujetos con EA.

Conclusión

Desde que fueran postuladas las *leyes de la alimentación*^{171,172}, sus principios básicos han permanecido inalterados y vigentes aún para el apoyo terapéutico en enfermedades degenerativas.

1. **Ley de cantidad (suficiente)**: los nutrientes contenidos en los alimentos deben estar en las *cantidades calóricas* mínimas requeridas para satisfacer las exigencias energéticas del organismo. Para ello se debe estimar el gasto energético requerido por el individuo para mantener su balance, p. e., cubrir las necesidades energéticas o calóricas manteniendo el equilibrio entre los ingresos de alimentos y egresos calóricos.
2. **Ley de calidad (completa)**: los alimentos deben contener todos los nutrientes necesarios, es decir, deben aportar hidratos de carbono, proteínas, grasas, vitaminas y minerales

contenidos en frutas y verduras, cereales y leguminosas y alimentos de origen animal.

3. *Ley de armonía (balance)*: los nutrientes deben guardar una relación de proporción tal que aporten los requerimientos mínimos diarios que le corresponde a cada uno. Esta ley se refiere a la carencia, pero también al exceso de nutrientes, que conllevan la potencial aparición de enfermedades.
4. *Ley de adecuación*: los nutrientes ingeridos deben ser adaptados a la edad, actividad física y estado fisiológico del individuo (salud o enfermedad). Pero también deberán adecuarse a los hábitos alimentarios e idiosincrasia del individuo, a sus concepciones espirituales y religiosas y a la tolerancia digestiva, metabólica y excretoria de su organismo.

El plan de alimentación conocido como *régimen normal* es el que responde a estas 4 leyes. Desde el punto de vista médico, alguna de las leyes podrá modificarse con fines terapéuticos, en cuyo caso el régimen será considerado *dietoterápico*. La ley que siempre debe cumplirse es la *ley de la adecuación*, de lo contrario el régimen no proveerá los resultados deseados.

Particularmente desde la óptica de la Medicina, se debe considerar que la correcta aplicación de los principios formulados por estas leyes requerirá, además, que se cumplan otras condiciones:

- La alimentación debe ser *inocua*: los alimentos deben estar libres de gérmenes y sustancias tóxicas.
- La alimentación debe ser *aceptable*: que respete los gustos y hábitos individuales.
- La alimentación debe ser *sustentable*: que pueda mantenerse a lo largo del tiempo en función de la situación socioeconómica y de las necesidades surgidas de las distintas comorbilidades que pueda presentar el individuo.

Establecer la dieta más conveniente para el plan terapéutico de una enfermedad presupone un amplio conocimiento de las causas subyacentes a las posibles carencias de principios nutricionales involucrados o de la fisiopatología específica que permita anticipar qué suplementaciones *ad hoc* pudieran resultar en algún tipo de beneficio.

Ello deberá acompañarse de un muy bien diseñado plan de estudios complementarios que permita descartar variables de confusión que provoquen fenocopias y guíen en sentido equivocado la conducta terapéutica.

Se deberá verificar el estado de la vitamina B₁₂. La cobalamina es un compuesto orgánico bacteriano que actúa como coenzima esencial en mamíferos, que la obtienen de la dieta. El nombre vitamina B₁₂ es un término general que abarca a todas las formas de cobalaminas activas en humanos, incluyendo la cianocobalamina, la hidroxicobalamina, la metilcobalamina y la 5-desoxi-adenosil-cobalamina (adenosil-Cbl). Todas las formas de vitamina B₁₂ son convertidas intracelularmente en adenosil-Cbl y metilcobalamina, las formas biológicamente activas a nivel celular¹⁷³. El cuadro de deficiencia de B₁₂ puede presentarse en ausencia de las manifestaciones clínicas y de laboratorio tradicionales. El compromiso del sistema nervioso (neurológico y psiquiátrico) puede aparecer antes de manifestarse las anomalías hematológicas.

Como se mencionara, la vitamina B₁₂ dietaria unida a las proteínas presentes en los alimentos se libera en el estómago por efecto del ácido gástrico y la pepsina. Es así como los inhibidores de la bomba de protones (*proton pump inhibitors*) y los antagonistas del receptor histaminérgico H₂ (H₂RAs) pueden causar deficiencia de vitamina B₁₂ por supresión de la secreción ácida gástrica¹⁷⁴. A su vez, el tratamiento de la diabetes de tipo 2 con metformina está asociado con disminución de la concentración sérica de vitamina B₁₂ en forma dosis dependiente¹⁷⁵. El mecanismo más aceptado para la insuficiencia/deficiencia de vitamina B₁₂ asociada con el uso de metformina propone que la metformina antagoniza los cationes de Ca⁺⁺ e interfiere con el mecanismo de unión calcio dependiente del complejo FI-vitB₁₂ al receptor de *cubilina*^e en el íleon. La reversión de la malabsorción de vitamina B₁₂ asociada a metformina por suplementación de Ca⁺⁺ respaldaría este mecanismo¹⁷⁶.

La deficiencia de vitamina B₁₂ fue considerada como una posible desventaja en las últimas guías de la Asociación Americana de Diabetes (American Diabetes Association)^{179,180}.

Aún se discute si la metformina produce deficiencia celular de vitamina B₁₂¹⁸¹. El diagnóstico se basa en la clínica y el laboratorio y se ha propuesto dosificar la vitamina B₁₂, el ácido metil-malónico, el ácido fólico y la homocisteína¹⁸².

Se considera que concentraciones de vitamina B₁₂ plasmática entre 300 y 900 pg/ml representan el rango normal, mientras que valores inferiores a 200 pg/ml es un marcador de déficit. El ácido metil-malónico plasmático debe hallarse entre 0,08 y 0,28 μM/L y el urinario entre 53 y 376 nM/L.

También se deberá considerar a aquellos pacientes con valores elevados de urea plasmática, ya que esta tiende a disminuir el ácido clorhídrico gástrico, lo que afecta también a la absorción de vitamina B₁₂¹⁸³.

La insuficiencia de vitamina B₁₂ resulta, además, en la acumulación de homocisteína, que lleva a la hiperhomocisteinemia¹⁸⁴. La hiperhomocisteinemia se asocia con un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular, deterioro cognitivo, cáncer, insuficiencia renal crónica y otras enfermedades crónicas. La homocisteína plasmática debe hallarse en un rango de 3,5-11,5 μM/L.

La deficiencia de folatos, por su parte, produce un cuadro de deterioro cognitivo similar al de la deficiencia de vitamina B₁₂. Se presenta con mayor frecuencia en pacientes desnutridos,

^e La vitamina B₁₂ libre se une a una glicoproteína, la haptocorrina (*R-binder*, transcobalamina I o TCN1), que se halla en saliva y fluidos gástricos, la cual la protege del medio gástrico fuertemente ácido. Las proteasas pancreáticas degradan a la *R-binder* en el duodeno y liberan nuevamente la vitamina B₁₂. A partir de este punto, se requiere de la acción combinada del factor intrínseco (FI) producido por las células parietales gástricas (ya mencionado) y del receptor endocítico *cubam* en el íleon (este último está formado por una proteína de 460 kilodaltons [kDa], la *cubilina* y por la proteína transmembrana de 45-kDa *amnionless*): la vitamina libre se une al factor intrínseco (FI) formando el complejo FI-vitamina B₁₂. FI resiste la proteólisis y sirve de transportador de la vitamina B₁₂ hasta el íleon terminal, donde el complejo es captado por un mecanismo de endocitosis mediado por el receptor *cubilina*¹⁷⁷. El complejo FI-vitamina B₁₂ se une a un dominio específico de *cubilina* y requiere para ello de cationes de Ca⁺⁺¹⁷⁸.

psiquiátricos y alcohólicos o con el uso crónico de antiépilépticos.

Otro factor que se debe considerar se relaciona con el uso de estatinas. El incremento de la prevalencia de hipercolesterolemia y enfermedades cardiovasculares se acompaña de un incremento en el consumo de estatinas en adultos mayores. En los EE. UU. ese incremento alcanza el 17,4% entre los 40-59 años, el 43,3% entre los 60-74 años y el 47,6% en mayores de 75 años¹⁸⁵.

Las estatinas lipofílicas (atorvastatina, lovastatina, simvastatina) cruzan la barrera hematoencefálica y pueden provocar síntomas por compromiso central (insomnio). Las estatinas hidrofílicas (pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina) exhiben mayor hepatoselectividad y menor influencia en la proliferación de músculo liso.

Las neuronas requieren de aporte suficiente de colesterol no esterificado para mantener su integridad estructural y función. Todas las estatinas pueden afectar potencialmente el metabolismo cerebral del colesterol al reducir los niveles de colesterol disponible en plasma. Las estatinas lipofílicas pueden influir directamente sobre el metabolismo cerebral del colesterol al cruzar la barrera hematoencefálica e inhibir la síntesis de colesterol en las células del sistema nervioso central o limitando el colesterol disponible en el medio extracelular¹⁸⁶.

La depleción del colesterol en las neuronas afecta a la exocitosis de las vesículas sinápticas, la actividad neuronal, la neurotransmisión y lleva a la degeneración de las espinas dendríticas y de la sinapsis¹⁸⁷⁻¹⁸⁹.

Hay reportes de mayor severidad de compromiso cognitivo, incluyendo pérdida de la memoria, en consumidores de estatinas lipofílicas comparados con consumidores de estatinas hidrofílicas¹⁹⁰⁻¹⁹⁶.

Alrededor del 50% de los adultos mayores consumen estatinas y alrededor del mismo porcentaje presentan deficiencia de vitamina D¹⁹⁷. Se ha propuesto que la reducción en la concentración tisular del 7-dehidrocolesterol (precursor de la vitamina D) en respuesta al tratamiento con estatinas podría reducir la síntesis endógena de vitamina D (colecalférol) por la piel.

También se deberá considerar el estado funcional tiroideo ya que, tomando solamente el hipotiroidismo primario, las formas subclínicas (estadios 1 y 2) representan el 70% del total¹⁹⁸. En las mujeres de mayor edad, la insuficiencia tiroidea subclínica alcanza una prevalencia del 15 al 20% y se acompaña casi siempre de títulos positivos de anticuerpos antifracción microsómicos.

Se describen¹⁹⁹ hipotiroidismos transitorios por alteraciones en el transporte plasmático de tiroxina (salicilatos-difenilhidantoína) y síndromes de T₃ baja (hipotiroidismos extratiroideos inducidos por amiodarona, β-bloqueantes o corticosteroides), en los que disminuye la conversión de T₄ a T₃ (el 80% de la T₃ se produce en los tejidos periféricos).

De lo expresado, resulta claro que se deben registrar cuidadosamente las enfermedades comórbidas y los tratamientos en curso.

La evidencia disponible es insuficiente para elaborar recomendaciones sobre el uso de dietas, alimentos naturales, alimentos fortificados, alimentos medicinales, nutracéuticos

u otros para la prevención o tratamiento de las demencias en general y de la EA en particular. Es evidente que muchos de ellos han sido formulados teniendo en cuenta los factores referidos y propugnan la suplementación independientemente de la causa subyacente. Esto es objetable desde el punto de vista científico, ya que la buena práctica clínica se basa —en el tema que nos compete— en el hallazgo de los déficits o insuficiencias y el estudio de sus causas y, si bien la suplementación puede ser favorable, puede dejar inexplorados aspectos importantes en la evaluación de las variables intervinientes en el desarrollo o agravamiento del deterioro cognitivo.

Se favorece la implementación de una dieta natural, saludable (baja en grasas saturadas y trans, rica en vegetales, legumbres, frutas, cereales, con aporte en dosis suficientes de vitaminas del complejo B), como la dieta mediterránea, ya que puede ser eficaz en la prevención del riesgo vascular y, potencialmente, en la prevención de la declinación cognitiva esperable en el envejecimiento.

Con respecto a los alimentos medicinales y nutracéuticos, si bien no existen criterios que contraindiquen su empleo, tampoco han demostrado eficacia terapéutica en estudios controlados, por lo que su uso deberá sopesarse en función de los hallazgos surgidos de la evaluación de cada paciente en particular.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Querfurth HW, Laferla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2010;362:329-44.
2. WHO, Alzheimer's Disease International. dementia: A public health priority. Londres: WHO, Alzheimer's Disease International; 2012.
3. Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2017;13:325-73.
4. Ritchie K, Carrière I, Ritchie CW, Berr C, Artero S, Ancelin ML. Designing prevention programmes to reduce incidence of dementia: Prospective cohort study of modifiable risk factors. *BMJ.* 2010;341:c3885.
5. Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M. Nutrition and dementia. A review of available research. Londres: Alzheimer's Disease International (ADI); 2014. Disponible en: <https://www.alz.co.uk/sites/default/files/pdfs/nutrition-and-dementia.pdf>.
6. Arai S. Studies on functional foods in Japan: State of the art. *Biosci Biotechnol Biochem.* 1996;60:9e15.
7. Ashwell M. Concepto sobre alimentos funcionales. *International Life Sciences Institute (ILSI) Europe Concise Monograph Series [traducción al español]*. ILSI Press. 2004:1-48.
8. Jacobs DR, Gross MD, Tapsell LC. Food synergy: An operational concept for understanding nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:1543-8.
9. Lewis CA, Jackson MC. Understanding Medical Foods under FDA Regulations. Chapter 11. In: *Nutraceutical and Functional Food Regulations in the United States and Around the World*. 2nd ed. A volume in food science and technology. International Series Edited by Debasis Bagchi. Elsevier. 2014. p. 169-82.

10. US. FDA. Medical Foods Overview. Disponible en: www.fda.gov/Food/FoodSafety/Product-SpecificInformation/MedicalFoods.
11. Shah RC. Medical foods for Alzheimer's disease. *Drugs Aging*. 2011;28:421-8.
12. Brower V. Nutraceuticals: Poised for a healthy slice of the healthcare market? *Nat Biotechnol*. 1998;16:728-31.
13. De Silva A, Lanerolle P. Nutraceuticals: Concepts and controversies. *Ceylon Med J*. 2011;56:171-3.
14. Penumetcha M, Santanam N. Nutraceuticals as ligands of PPAR γ . *PPAR Res*. 2012;2012(858352):1-7.
15. Zeisel S. Regulation of «nutraceuticals». *Science*. 1999;285:1853-5.
16. Gorospe EC, Dave JK. The risk of dementia with increased body mass index. *Age Ageing*. 2007;36:23-9.
17. Heilbronn LK, Ravussin E. Calorie restriction and aging: Review of the literature and implications for studies in humans. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:361-9.
18. Messaoudi I, Warner J, Fischer M, Park B, Hill B, Mattison J, et al. Delay of T cell senescence by caloric restriction in aged long-lived nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:19448-53.
19. Colman RJ, Beasley TM, Allison DB, Weindruch R. Attenuation of sarcopenia by dietary restriction in rhesus monkeys. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63:556-9.
20. Kastman EK, Willette AA, Coe CL, Bendlin BB, Kosmatka KJ, McLaren DG, et al. A calorie-restricted diet decreases brain iron accumulation and preserves motor performance in old rhesus monkeys. *J Neurosci*. 2010;30:7940-7.
21. Mattison JA, Roth GS, Beasley TM, Tilmont EM, Handy AM, Herbert RL, et al. Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature*. 2012;489:318-22.
22. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*. 2009;325:201-4.
23. Redman LM, Ravussin E. Caloric restriction in humans: impact on physiological, psychological, and behavioral outcomes. *Antioxid Redox Signal*. 2011;14:275-87.
24. Omodei D, Fontana L. Calorie restriction and prevention of age-associated chronic disease. *FEBS Lett*. 2011;585:1537-42.
25. Barnard ND, Bush AI, Ceccarelli A, Cooper J, de Jager CA, Erickson KI, et al. Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2014;35 Suppl 2:S74-8.
26. Volkert D, Chourdakis M, Faxen-Irving G, Frühwald T, Landi F, Suominen MH, et al. ESPEN guidelines on nutrition in dementia. *Clin Nutr*. 2015;34:1052-73.
27. Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: Update on dietary requirements for brain. Part 1: Micronutrients. *J Nutr Health Aging*. 2006;10:377-85.
28. Gillette Guyonnet S, Abellan van Kan G, Andrieu S, Barberger Gateau P, Berr C, Bonnefoy M, et al. IANA Task Force on nutrition and cognitive decline with aging. *J Nutr Health Aging*. 2007;11:132-52.
29. Scheltens P. Moving forward with nutrition in Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2009;16 Suppl.1:19-22.
30. Morris MC. The role of nutrition in Alzheimer's disease: Epidemiological evidence. *Eur J Neurol*. 2009;16(S1):S1-7.
31. García Clossas R. 25 preguntas frecuentes en nutrición y función cognitiva. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2010.
32. Bienias JL, Beckett LA, Bennett DA, Wilson RS, Evans DA. Design of the Chicago Health and Aging Project (CHAP). *J Alzheimers Dis*. 2003;5:349-55.
33. De Bruijn RF, Bos MJ, Portegies ML, Hofman A, Franco OH, Koudstaal PJ, et al. The potential for prevention of dementia across two decades: The prospective, population-based Rotterdam Study. *BMC Med*. 2015;13:132, <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-015-0377-5>.
34. Reitz C. Dyslipidemia and dementia: Current epidemiology, genetic evidence and mechanisms behind the associations. *J Alzheimers Dis*. 2012;30(0 2):S127-45, <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-2011-110599>.
35. Tully AM, Roche HM, Doyle R, Fallon C, Bruce I, Lawlor B, et al. Low serum cholesteryl ester-docosahexaenoic acid levels in Alzheimer's disease: A case control study. *Br J Nutr*. 2003;89:483-9.
36. Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. *JAMA*. 2001;285:304-12.
37. He K, Rimm EB, Merchant A, Rosner BA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Fish consumption and risk of stroke in men. *JAMA*. 2002;288:3130-6.
38. Friedland RP. Fish consumption and the risk of Alzheimer's disease: Is it time to make dietary recommendations? *Arch Neurol*. 2003;60:923-4.
39. Din JN, Newby DE, Flapan AD. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease-fishing for a natural treatment. *BMJ*. 2004;328:30-5.
40. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Moore H, Worthington HV, et al. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;CD003177.
41. Allbaugh LG. Food and nutrition (chapter 6) Crete: A case study of an underdeveloped area. Princeton, NJ: Princeton University Press; 1953. p. 97-135.
42. Keys A, Keys M. How to eat well and stay well: The Mediterranean way. Nueva York: Doubleday; 1975. ISBN-10: 0385009062.
43. Keys A, editor. Seven countries: A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, Mass: Harvard University Press; 1980. ISBN 0-674-80237-3.
44. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordevic BS, Buzina R, et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med*. 1984;13:141-54.
45. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: A cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*. 1995;61:1402S-6S. PMID 7754995.
46. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manley JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2009;66:216-25.
47. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Tang MX, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2006;59:912-21.
48. Scarmeas N, Mayeux R, Luchsinger JA, Stern Y. Mediterranean diet and Alzheimer's disease mortality. *Neurology*. 2007;69:1084-93.
49. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, Berr C, Tzourio C, Dartigues JF, et al. Dietary patterns and risk of dementia: The Three-City Cohort Study. *Neurology*. 2007;69:1921-30.
50. Féart C, Samieri C, Rondeau V, Amieva H, Portet F, Dartigues JF, et al. Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline and risk of dementia. *JAMA*. 2009;302:638-48.
51. World Health Organization. Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases. Report of a WHO Study Group. WHO Technical Report Series, 797. Ginebra: World Health Organization; 1990. p. 1-204.
52. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: Report of a Joint WHO/FAO expert consultation. WHO Technical Report Series. Ginebra: World Health Organization; 2003. No. 916.

53. Lampe JW. Health effects of vegetables and fruit: Assessing mechanisms of action in human experimental studies. *Am J Clin Nutr.* 1999;70 3 Suppl.:475S-90S.
54. Loef M, Walach H. Fruit vegetables and prevention of cognitive decline or dementia: A systematic review of cohort studies. *J Nutr Health Aging.* 2012;16:626-30.
55. Launer LJ. Is there epidemiologic evidence that anti-oxidants protect against disorders in cognitive function? *J Nutr Health Aging.* 2000;4:197-201.
56. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, van Swieten JC, Hofman A, Witteman JC, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA.* 2002;287:3223-9.
57. 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.
58. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, van Swieten JC, Hofman A, Witteman JC, et al. Diet and risk of dementia: Does fat matter?: The Rotterdam Study. *Neurology.* 2002;59:1915-21.
59. Kang JH, Ascherio A, Grodstein F. Fruit and vegetable consumption and cognitive decline in aging women. *Ann Neurol.* 2005;57:713-20.
60. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS. Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology.* 2006;67:1370-6.
61. Vercambre MN, Boutron-Ruault MC, Ritchie K, Clavel-Chapelon F, Berr C. Long term association of food and nutrient intakes with cognitive and functional decline: A 13-year follow-up study of elderly French women. *Br J Nutr.* 2009;102:419-27.
62. Nooyens AC, Bueno-de-Mesquita HB, van Boxtel MP, van Gelder BM, Verhagen H, Verschuren WM. Fruit and vegetable intake and cognitive decline in middle-aged men and women: The Doetinchem Cohort Study. *Br J Nutr.* 2011;106:752-61.
63. Roberts RO, Geda YE, Cerhan JR, Knopman DS, Cha RH, Christianson TJ, et al. Vegetables, unsaturated fats, moderate alcohol intake, and mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;29:413-23.
64. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: Meta-analysis of cohort studies. *Lancet.* 2006;367:320-6.
65. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: A meta-analysis of cohort studies. *J Nutr.* 2006;136:2588-93.
66. Brattström L, Wilcken DE. Homocysteine and cardiovascular disease: Cause or effect? *Am J Clin Nutr.* 2000;72:315-23.
67. Blanco Vaca F. Hiperhomocisteinemia asociada a múltiples enfermedades, desde la aterotrombosis al Alzheimer: ¿casualidad o causalidad? *Clin Invest Arterioscl.* 2003;15:69-72.
68. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2002 Feb 14;346:476-83.
69. Quadri P, Fragiaco C, Pezzati R, Zanda E, Forloni G, Tettamanti M, et al. Homocysteine, folate, and vitamin B-12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia. *Am J Clin Nutr.* 2004;80: 114-22.
70. González-Gross M, Marcos A, Pietrzik K. Nutrition and cognitive impairment in the elderly. *Br J Nutr.* 2001;86:313-21.
71. Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: Update on dietary requirements for brain. Part 2: Macronutrients. *J Nutr Health Aging.* 2006;10:386-99.
72. Agbayewa MO, Bruce VM, Siemens V. Pyridoxine, ascorbic acid and thiamine in Alzheimer and comparison subjects. *Can J Psychiatr.* 1992;37:661-8.
73. Miller JW, Green R, Mangas DM, Reed BR, Jagust WJ. Homocysteine, vitamin B₆, and vascular disease in AD patients. *Neurology.* 2002;58:1471-5.
74. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Scherr PA, Tangney CC, Hebert LE, et al. Dietary niacin and the risk of incident Alzheimer's disease of cognitive decline. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2004;75:1093-9.
75. Malouf R, Grimley EJ. Folic acid with or without vitamin B₁₂ for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;4:CD004514.
76. Christen Y. Oxidative stress and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr.* 2000;71, 621S-29S.
77. Zaman Z, Roche S, Fielden P, Frost PG, Niriella DC, Cayley AC. Plasma concentrations of vitamins A and E and carotenoids in Alzheimer's disease. *Age Ageing.* 1992;21:91-4.
78. Molina JA, de Bustos F, Jiménez-Jiménez FJ, Benito-León J, Ortí-Pareja M, Gasalla T, et al. Cerebrospinal fluid levels of alpha-tocopherol (vitamin E) in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 1997;104(11-12):1287-93.
79. Rivière S, Birlouez-Aragon I, Nourhashémi F, Vellas B. Low plasma vitamin C in Alzheimer patients despite an adequate diet. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1998;13:749-54.
80. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease: The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1997;336:1216-22.
81. Dysken MW, Sano M, Asthana S, Vertrees JE, Pallaki M, Lorente M, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease. *JAMA.* 2014;311:33-44.
82. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS, Aggarwal NT, et al. Relation of the tocopherol forms to incident Alzheimer disease and cognitive change. *Am J Clin Nutr.* 2005;81:508-14.
83. Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJ, Hofman A, Stampfer MJ, Witteman JC, et al. Dietary antioxidants and long-term risk of dementia. *Arch Neurol.* 2010;67:819-25.
84. Farina N, Isaac MG, Clark AR, Rusted J, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD002854.
85. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat.* 2005;29:21-30.
86. Sutherland MK, Somerville MJ, Yoong LK, Bergeron C, Haussler MR, McLachlan DR. Reduction of vitamin D hormone receptor mRNA levels in Alzheimer as compared to Huntington hippocampus: Correlation with calbindin-28k mRNA levels. *Mol Brain Res.* 1992;13:239-50.
87. Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:888-94.
88. Burne TH, McGrath JJ, Eyles DW, Mackay-Sim A. Behavioural characterization of vitamin D receptor knockout mice. *Behav Brain Res.* 2005;157:299-308.
89. Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, Weiner DE, Dallal GE, Qui WQ, et al. 25-hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology.* 2010;74:18-26.
90. Sato Y, Asoh T, Oizumi K. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in elderly women with Alzheimer's disease. *Bone.* 1998;23:555-7.

91. Wilkins CH, Sheline YI, Roe CM, Birge SJ, Morris JC. Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14:1032-40.
92. Przybelski RJ, Binkley NC. Is vitamin D important for preserving cognition? A positive correlation of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with cognitive function. *Arch Biochem Biophys*. 2007;460:202-5.
93. Oudshoorn C, Mattace-Raso FU, van der Velde N, Colin EM, van der Cammen TJ. Higher serum vitamin D3 levels are associated with better cognitive test performance in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25:539-43.
94. Annweiler C, Schott AM, Allali G, Bridenbaugh SA, Kressig RW, Allain P, et al. Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women. Cross-sectional study. *Neurology*. 2010;74:27-32.
95. Slinin Y, Paudyal BC, Fink HA, Ishani A, Canales MT, et al. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group 25-hydroxyvitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly men. *Neurology*. 2010;74:33-41.
96. Wang L, Hara K, van Baaren JM, Price JC, Beecham GW, Gallins PJ, et al. Vitamin D receptor and Alzheimer's disease: A genetic and functional study. *Neurobiol Aging*. 2012;33:1844e1-9.
97. Annweiler C, Dursun E, Féron F, Gezen-Ak D, Kalueff AV, Littlejohns T, et al. Vitamin D and cognition in older adults: Updated international recommendations. *J Intern Med*. 2015;277:45-57.
98. Rondeau V, Commenges D, Jacqmin-Gadda H, Dartigues JF. Relation between aluminum concentrations in drinking water and Alzheimer's disease: An 8-year follow-up study. *Am J Epidemiol*. 2000;152:59-66.
99. Li JW, Vederas JC. Drug discovery and natural products: End of an era or an endless frontier? *Science*. 2009;325:161-5.
100. Ohizumi Y. Application of physiologically active substances isolated from natural resources to pharmacological studies. *Jpn J Pharmacol*. 1997;73:263-89.
101. Ma X, Tan C, Zhu D, Gang DR, Xiao P. Huperzine A from *Huperzia* species: An ethnopharmacological review. *J Ethnopharmacol*. 2007;113:15-34.
102. Raves ML, Harel M, Pang YP, Silman I, Kozikowski AP, Sussman JL. Structure of acetylcholinesterase complexed with the nootropic alkaloid (-)-huperzine A. *Nat Struct Biol*. 1997;4:57-63.
103. Pang YP, Kozikowski AP. Prediction of the binding sites of huperzine A in acetylcholinesterase by docking studies. *J Comput Aided Mol Des*. 1994;8:669-81.
104. Xu SS, Gao ZX, Weng Z, Du ZM, Xu WA, Yang JS, et al. Efficacy of tablet huperzine-A on memory, cognition, and behavior in Alzheimer's disease. *Acta Pharmacol Sin*. 1995;16:391-5.
105. Zhang Z, Wang X, Chen Q, Shu L, Wang J, Shan G. Clinical efficacy and safety of huperzine alpha in treatment of mild to moderate Alzheimer disease, a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2002;82:941-4.
106. Tang XC, De Sarno P, Sugaya K, Giacobini E. Effect of huperzine A, a new cholinesterase inhibitor, on the central cholinergic system of the rat. *J Neurosci Res*. 1989;24:276-85.
107. Laganière S, Corey J, Tang XC, Wülfert E, Hanin I. Acute and chronic studies with the anticholinesterase Huperzine A: Effect on central nervous system cholinergic parameters. *Neuropharmacology*. 1991;30:763-8.
108. Xiong ZQ, Tang XC. Effect of huperzine A, a novel acetylcholinesterase inhibitor, on radial maze performance in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 1995;51(2-3):415-9.
109. Zhi QX, Yi FH, XI CT. Huperzine A ameliorates the spatial working memory impairments induced by AF64A. *Neuroreport*. 1995;6:2221-4.
110. Zhu XD, Giacobini E. Second generation cholinesterase inhibitors: Effect of (L)-huperzine-A on cortical biogenic amines. *J Neurosci Res*. 1995;41:828-35.
111. Cheng DH, Ren H, Tang XC. Huperzine A, a novel promising acetylcholinesterase inhibitor. *Neuroreport*. 1996;8:97-101.
112. Cheng DH, Tang XC. Comparative studies of huperzine A E2020, and tacrine on behavior and cholinesterase activities. *Pharmacol Biochem Behav*. 1998;60:377-86.
113. Ved HS, Koenig ML, Dave JR, Doctor BP. Huperzine A, a potential therapeutic agent for dementia, reduces neuronal cell death caused by glutamate. *Neuroreport*. 1997;8:963-8.
114. Wang LM, Han YF, Tang XC. Huperzine A improves cognitive deficits caused by chronic cerebral hypoperfusion in rats. *Eur J Pharmacol*. 2000;398:65-72.
115. Zhou J, Zhang HY, Tang XC. Huperzine A attenuates cognitive deficits and hippocampal neuronal damage after transient global ischemia in gerbils. *Neurosci Lett*. 2001;313:137-40.
116. Zhou J, Fu Y, Tang XC. Huperzine A protects rat pheochromocytoma cells against oxygen-glucose deprivation. *Neuroreport*. 2001;12:2073-7.
117. Li J, Wu HM, Zhou RL, Liu GJ, Dong BR. Huperzine A for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005592.pub2>. Art. N.º: CD005592.
118. Yang G, Wang Y, Tian J, Liu JP. Huperzine A for Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS ONE*. 2013;8:e74916, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0074916>. PMC 3781107. PMID 24086396.
119. Takaoka M. Resveratrol, a new phenolic compound, from *Veratrum grandiflorum*. *J Chem Soc Jap*. 1939;60:1090-100.
120. Müller KO, Börger H. Experimentelle untersuchungen über die Phytophthora-resistenz der Kartoffel. *Arb Biol Reichsanstalt Landw Forstw Berlin*. 1940;23:189-231.
121. Siemann EH, Creasey LL. Concentration of the phytoalexin resveratrol in wine. *Am J Enol Vitic*. 1992;43:49-52.
122. Bertelli AA, Das DK. Grapes wines, resveratrol, and heart health. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2009;54:468-76.
123. Kelsey NA, Wilkins HM, Linseman DA. Nutraceutical antioxidants as novel neuroprotective agents. *Molecules*. 2010;15:7792-814.
124. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*. 1992;339:1523-6.
125. Ogle WO, Speisman RB, Ormerod BK. Potential of treating age-related depression and cognitive decline with nutraceutical approaches: A mini-review. *Gerontology*. 2013;59:23-31.
126. Xu Y, Wang Z, You W, Zhang X, Li S, Barish PA, et al. Antidepressant-like effect of trans-resveratrol: Involvement of serotonin and noradrenaline system. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010;20:405-13.
127. Pacholec M, Bleasdale JE, Chrnyk B, Cunningham D, Flynn D, Garofalo RS, et al. SRT1720, SRT2183 SRT1460, and resveratrol are not direct activators of SIRT1. *J Biol Chem*. 2010;285:8340-51.
128. Ladiwala AR, Lin JC, Bale SS, Marcelino-Cruz AM, Bhattacharya M, Dordick JS, et al. Resveratrol selectively remodels soluble oligomers and fibrils of amyloid A β into off-pathway conformers. *J Biol Chem*. 2010;285:24228-37.
129. Vingtdeux V, Giliberto L, Zhao H, Chandakkar P, Wu Q, Simon JE, et al. AMP-activated protein kinase signaling

- activation by resveratrol modulates amyloid- β peptide metabolism. *J Biol Chem*. 2010;285:9100–13.
130. Wang J, Ho L, Zhao Z, Seror I, Humala N, Dickstein DL, et al. Moderate consumption of Cabernet Sauvignon attenuates A β neuropathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J*. 2006;20:2313–20.
 131. Panza F, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Santamato A, Imbimbo BP, et al. Alcohol consumption in mild cognitive impairment and dementia: Harmful or neuroprotective? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27:1218–38.
 132. Corona G, Vauzour D, Hercelin J, Williams CM, Spencer JP. Phenolic acid intake, delivered via moderate champagne wine consumption, improves spatial working memory via the modulation of hippocampal and cortical protein expression/activation. *Antioxid Redox Signal*. 2013;19:1676–89.
 133. Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: The in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5:493–506.
 134. Granzotto A, Zatta P. Resveratrol and Alzheimer's disease: Message in a bottle on red wine and cognition. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:95, <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2014.00095>.
 135. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature*. 2003;425:191–6.
 136. Semba RD, Ferrucci L, Bartali B, Urpí-Sarda M, Zamora-Ros R, Sun K, et al. Resveratrol levels and all-cause mortality in older community-dwelling adults. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1077–84.
 137. Rahman I, Biswas SK, Kirkham PA. Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. *Biochem Pharmacol*. 2006;72:1439–52.
 138. Liu K, Zhou R, Wang B, Mi MT. Effect of resveratrol on glucose control and insulin sensitivity: A meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2014;99:1510–9.
 139. Sahebkar A. Effects of resveratrol supplementation on plasma lipids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2013;71:822–35.
 140. Porat Y, Abramowitz A, Gazit E. Inhibition of amyloid fibril formation by polyphenols: Structural similarity and aromatic interactions as a common inhibition mechanism. *Chem Biol Drug Des*. 2006;67:27–37.
 141. Rivière C, Richard T, Quentin L, Krisa S, Merillon JM, Monti JP. Inhibitory activity of stilbenes on Alzheimer's β -amyloid fibrils in vitro. *Bioorg Med Chem*. 2007;15:1160–7.
 142. Marambaud P, Zhao H, Davies P. Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid- β peptides. *J Biol Chem*. 2005;280:37377–82.
 143. Liu T, Bitan G. Modulating self-assembly of amyloidogenic proteins as a therapeutic approach for neurodegenerative diseases: Strategies and mechanisms. *ChemMedChem*. 2012;7:359–74.
 144. McGeer PL, McGeer EG. The amyloid cascade-inflammatory hypothesis of Alzheimer disease: Implications for therapy. *Acta Neuropathol*. 2013;126:479–97.
 145. Chen ML, Yi L, Jin X, Liang XY, Zhou Y, Zhang T, et al. Resveratrol attenuates vascular endothelial inflammation by inducing autophagy through the cAMP signaling pathway. *Autophagy*. 2013;9:2033–45.
 146. Capiralla H, Vingtdoux V, Zhao H, Sankowski R, Al-Abed Y, Davies P, et al. Resveratrol mitigates lipopolysaccharide- and A β -mediated microglial inflammation by inhibiting the TLR4/NF- κ B/STAT signaling cascade. *J Neurochem*. 2012;120:461–72.
 147. ClinicalTrials.gov, A service of the U.S. National Institutes of Health. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=dementia+AND+resveratrol&Search=Search>.
 148. Schulz V, Hansel R, Tyler VE. Rational phytotherapy: A physicians' guide to herbal medicine. 3rd ed. Berlin, Alemania: Springer-Verlag; 1998. p. 288–92.
 149. Kleijnen J, Knipschild P. Ginkgo biloba. *Lancet*. 1992;340:1136–9.
 150. Van Dongen MC, van Rossum E, Kessels AG, Sielhorst HJ, Knipschild PG. The efficacy of ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: New results of a randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48:1183–94.
 151. Brautigam MR, Blommaert FA, Verleye G, Castermans J, Jansen Steur EN, Kleijnen J. Treatment of age-related memory complaints with ginkgo biloba extract: A randomized double blind placebo-controlled study. *Phytomedicine*. 1998;5:425–34.
 152. Nathan PJ, Ricketts E, Wesnes K, Mrazec L, Greville W, Stough C. The acute nootropic effects of ginkgo biloba in healthy older human subjects: A preliminary investigation. *Hum Psychopharmacol*. 2002;17:45–9.
 153. Solomon PR, Adams F, Silver A, Zimmer J, DeVeaux R. Ginkgo for memory enhancement: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:835–40.
 154. Kennedy DO, Scholey AB, Wesnes KA. The dose-dependent cognitive effects of acute administration of ginkgo biloba to healthy young volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000;151:416–23.
 155. Wesnes KA, Faleni RA, Hefting NR, Hoogsteen G, Houben JJ, Jenkins E, et al. The cognitive, subjective, and physical effects of a ginkgo biloba/panax ginseng combination in healthy volunteers with neurasthenic complaints. *Psychopharmacol Bull*. 1997;33:677–83.
 156. Stough C, Clarke J, Lloyd J, Nathan PJ. Neuropsychological changes after 30-day ginkgo biloba administration in healthy participants. *Int J Neuropsychopharm*. 2001;4:131–4.
 157. Kanowski S, Herrmann WM, Stephan K, Wierich W, Hörr R. Proof of efficacy of the ginkgo biloba special extract Egb 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Pharmacopsychiatry*. 1996;29:47–56.
 158. Hofferberth B. The efficacy of Egb 761 in patients with senile dementia of the Alzheimer type, a double-blind, placebo-controlled study on different levels of investigation. *Hum Psychopharmacol*. 1994;9:215–22.
 159. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, Itil TM, Freedman AM, Schatzberg AF. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of ginkgo biloba for dementia. North American Egb Study Group. *JAMA*. 1997;278:1327–32.
 160. Le Bars P. Conflicting results on ginkgo research. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2002;9:19–20.
 161. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Ives DG, Saxton JA. Ginkgo biloba for prevention of dementia. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300:2253–62.
 162. Winther K, Randlov C, Rein E, Mehlsen J. Effects of Ginkgo biloba extract on cognitive function and blood pressure in elderly subjects. *Curr Ther Res*. 1998;59:881–8.
 163. Allain H, Raoul P, Lieury A, LeCoz F, Gandon JM, d'Arbigny P. Effect of two doses of ginkgo biloba extract (Egb 761) on the dual-coding test in elderly subjects. *Clin Ther*. 1993;15:549–58.
 164. Kamphius PJ, Scheltens P. Can nutrients prevent or delay onset of Alzheimer disease? *J Alzheimers Dis*. 2010;20:765–75.
 165. Wurtman RJ, Cansev M, Sakamoto T, Ulus IH. Use of phosphate precursors to promote synaptogenesis. *Annu Rev Nutr*. 2009;29:59–87.
 166. Thaipisuttikul P, Galvin JE. Use of medical foods and nutritional approaches in the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Pract (Lond)*. 2012;9:199–209.

167. Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey FR, Olde Rikkert MG, Wurtman RJ, Wilkinson D, et al. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. *Alzheimers Dement*. 2010;6:1-10.
168. Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, Scarpini E, von Arnim CA, Bongers A, et al. Efficacy of souvenaid in mild Alzheimer's disease: Results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis*. 2012;31:225-36.
169. Kamphuis PJ, Verhey FR, Olde Rikkert MG, Twisk JW, Swinkels SH, Scheltens P. Efficacy of a medical food on cognition in Alzheimer's disease: Results from secondary analyses of a randomized, controlled trial. *J Nutr Health Aging*. 2011;15:720-4.
170. Onakpoya IJ, Heneghan CJ. The efficacy of supplementation with the novel medical food souvenaid, in patients with Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Neurosci*. 2015 Dec;7:1-9, <http://dx.doi.org/10.1080/1028415X.2015.8991110>.
171. Pupí RE. En: Pupí RE, Brusco JO, editores. *Leyes de la alimentación: propósitos y finalidades de la nutrición*. Buenos Aires, Argentina: López Libreros Editores; 1985.
172. Nutrición [Guía de grado]. Guía temática para la asignatura Orientación en Nutrición, de la Carrera de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, 1985. Disponible en: <http://www.fmed.uba.ar/grado/medicina/nutricion/enero2016.pdf>.
173. Gherasim, C., Lofgren, M., Banerjee, R. Navigating the B(12) road: Assimilation, delivery, and disorders of cobalamin. *J Biol Chem*. 2013;288(19):13186-13193.
174. Valuck RJ, Ruscini JM. A case-control study on adverse effects: H₂ blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B₁₂ deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol*. 2004;57:422-8.
175. Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B₁₂ status in metformin treated patients: Systematic review. *PLoS One*. 2014 Jun 2;4:e100379.
176. Bauman WA, Shaw S, Jayatilake E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B₁₂ malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care*. 2000;23:1227-31.
177. Andersen CB, Madsen M, Storm T, Moestrup SK, Andersen GR. Structural basis for receptor recognition of vitamin-B(12)-intrinsic factor complexes. *Nature*. 2010;464:445-8.
178. Kozyraki R, Cases O. Vitamin B₁₂ absorption: Mammalian physiology and acquired and inherited disorders. *Biochimie*. 2013;95:1002-7.
179. Global guideline for type 2, diabetes., International Diabetes Federation Guideline Development Group. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;104:1-5.
180. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes 2015 a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2015;58:429-42.
181. Ahmed MA. Metformin and vitamin B₁₂ deficiency: Where do we stand? *J Pharm Pharm Sci*. 2016;19:382-98.
182. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med*. 1988;318:1720-8.
183. Pincus JH, Reynolds EH, Glaser GH. Subacute combined system degeneration with folate deficiency. *JAMA*. 1972;221:496-7.
184. Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B₁₂) metabolism: Emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev*. 2007;21:113-30.
185. Gu Q, Paulose-Ram R, Burt VL, Kit BK. Prescription cholesterol-lowering medication use in adults aged 40 and over: United States, 2003-2012. *NCHS Data Brief*. 2014:1-8.
186. Sahebzamani FM, D'Aoust RF, Friedrich D, Aiyer AN, Reis SE, Kip KE. Relationship among low cholesterol levels, depressive symptoms, aggression, hostility, and cynicism. *J Clin Lipidol*. 2013;7:208-16.
187. Liu ML, Reilly MP, Casasanto P, McKenzie SE, Williams KJ. Cholesterol enrichment of human monocyte/macrophages induces surface exposure of phosphatidylserine and the release of biologically-active tissue factor-positive microvesicles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:430-5.
188. Linetti A, Fratangeli A, Taverna E, Valnegri P, Francolini M, Cappello V, et al. Cholesterol reduction impairs exocytosis of synaptic vesicles. *Cell Sci*. 2010;123 Pt 4:595-605.
189. Liu, J.P., Tang, Y., Zhou, S., Toh, B.H., McLean, C., Li, H., Cholesterol involvement in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Mol Cell Neurosci*. 2010;43(1):33-42.
190. Sparks DL, Connor DJ, Browne PJ, Lopez JE, Sabbagh MN. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) in the treatment of Alzheimer's disease and why it would be ill-advise to use one that crosses the blood-brain barrier. *J Nutr Health Aging*. 2002;6:324-31.
191. Locatelli S, Lütjohann D, Schmidt HH, Otto C, Beisiegel U, von Bergmann K. Reduction of plasma 24S-hydroxycholesterol (cerebrosterol) levels using high-dosage simvastatin in patients with hypercholesterolemia: Evidence that simvastatin affects cholesterol metabolism in the human brain. *Arch Neurol*. 2002;59:213-6.
192. Wagstaff LR1, Mitton MW, Arvik BM, Doraiswamy PM. Statin-associated memory loss: Analysis of 60 case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2003;23:871-80.
193. Thelen KM, Rentsch KM, Gutteck U, Heverin M, Olin M, Andersson U, et al. Brain cholesterol synthesis in mice is affected by high dose of simvastatin but not of pravastatin. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;316:1146-52.
194. Rojas-Fernandez CH1, Cameron JC. Is statin-associated cognitive impairment clinically relevant? A narrative review and clinical recommendations. *Ann Pharmacother*. 2012;46:549-57.
195. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014:CD007514, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007514.pub3>.
196. McGuinness B, O'Hare J, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD007514, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007514.pub2>.
197. Van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25:671-80.
198. Vieweg WV, Yank GR, Steckler TL, Clayton MT. Grades 1 and 2 hypothyroidism in a state mental hospital: Risk factors and clinical findings. *Psychiatr Q Summer*. 1986-1987;58:135-43.
199. Braverman LE, Ingbar SH, Sterling K. Conversion of thyroxine (T₄) to triiodothyronine (T₃) in athyreotic human subjects. *J Clin Invest*. 1970;49:855-64.