

## **ALIMENTACIÓ I FRAGILITAT COGNITIVA A LA TERCERA EDAT**

**ARDERIU FORMENTÍ, ALBA<sup>1</sup>**

Universitat de Barcelona, Facultat de Farmàcia Av. Joan XXIII, s/n,  
08028 Barcelona alba.arderiu@gmail.com

### **Abstract**

Cognitive frailty is the condition of health in elderly people, prior to dementia, which is characterized by the simultaneous presence of physical frailty and cognitive impairment. Advanced frailty can be prevented and treated through multimodal interventions, which include physical exercise, cognitive training, and a diet rich in antioxidant compounds and micronutrients. Nutritional deficits, neuroinflammation, and oxidative stress due to aging are involved in the pathophysiology of cognitive frailty. To reverse these situations, it is recommended to follow a healthy diet. The Mediterranean diet contains high amounts of omega-3 fatty acids, compounds which have an anti-inflammatory and neuroprotective effect, and also polyphenols and antioxidant micronutrients such as vitamins, zinc and selenium, necessary to combat oxidative damage. Unlike others, the Mediterranean diet includes the use of olive oil and the moderate consumption of wine, foods rich in oleic acid, hydroxytyrosol, and trans-resveratrol being, respectively, antioxidant, anti-inflammatory, and neuroprotective compounds.

**Keywords:** aging, cognitive frailty, Mediterranean diet, antioxidants, omega-3 fatty acids

### **Resumen**

La fragilidad cognitiva es la condición de salud, previa a la demencia, que se caracteriza por la presencia simultánea de fragilidad física y deterioro cognitivo en personas de edad avanzada. La fragilidad puede ser prevenida y tratada con intervenciones multimodales que incluyan el ejercicio físico, el seguimiento de una dieta rica en micronutrientes antioxidantes y el entrenamiento cognitivo.

Los déficits nutricionales, la neuroinflamación y el estrés oxidativo del envejecimiento conducen a la condición de fragilidad. Para revertir esas situaciones, se recomienda seguir una dieta equilibrada como la dieta mediterránea, ya que contiene cantidades elevadas de ácidos grasos  $\omega$ -3, compuestos con actividad antiinflamatoria y neuroprotectora, de polifenoles y de micronutrientes antioxidantes como vitaminas A, B1, B2, B6, B9, B12, C, D y E, zinc y selenio, necesarios para combatir el daño oxidativo de los radicales libres de oxígeno (ROS). La dieta mediterránea incluye el uso de aceite de oliva y un consumo moderado de vino, alimentos ricos en ácido oleico y hidroxitirosol y trans-resveratrol respectivamente, compuestos antioxidantes, antiinflamatorios y neuroprotectores. El interés relacionado con el seguimiento de la dieta mediterránea recae en una menor incidencia de fragilidad cognitiva.

**Palabras clave:** envejecimiento, fragilidad cognitiva, dieta mediterránea, antioxidantes y ácidos grasos omega-3.

### **Resum**

La fragilitat cognitiva és la condició de salut, prèvia a la demència, que es caracteritza per la presència simultània de fragilitat física i deteriorament cognitiu en persones d'edat avançada. La fragilitat pot ser previnguda i tractada amb intervencions multimodals que inclouen l'exercici físic, el seguiment d'una dieta rica en micronutrients antioxidants i l'entrenament cognitiu.

Els déficits nutricionals, la neuroinflamació i l'estrès oxidatiu deguts a l'envel·liment estan involucrats en la fisiopatologia de la fragilitat. Per revertir aquestes situacions, es recomana seguir una dieta equilibrada com la dieta mediterrània, atès que conté quantitats elevades d'àcids grassos omega-3, compostos amb activitat antiinflamatòria i neuroprotectora, de polifenols i de micronutrients antioxidants com vitamines A, B, C, D i E, zinc i seleni, necessaris

<sup>1</sup> Graduada en Farmàcia per la Universitat de Barcelona.

per combatre el dany oxidatiu degut als radicals lliures d'oxigen (ROS). A diferència de les altres, la dieta mediterrània inclou l'ús d'oli d'oliva i un consum moderat de vi, aliments rics en àcid oleic i hidroxitirosol i trans-resveratrol, respectivament, compostos antioxidants, antiinflamatoris i neuroprotectors. L'interès relacionat amb el seguiment de la dieta mediterrània recau en una menor incidència de fragilitat cognitiva i de malalties neurodegeneratives.

**Paraules clau:** envelliment, fragilitat cognitiva, dieta mediterrània, antioxidants i àcids grassos omega-3.

## 1. Introducció

La fragilitat és una síndrome fisiològica multifactorial que reflecteix una disminució de la reserva homeostàtica i de la capacitat de resposta i adaptació a factors d'estrès endògens i exògens, fets que poden conduir a una disminució funcional progressiva, a un increment de la vulnerabilitat a factors d'estrès i a un elevat risc de patir esdeveniments adversos, incloent-hi caigudes, hospitalització, complicacions postquirúrgiques, discapacitat i fins i tot la mort (Fitten, 2015).

Una major síntesi de citocines proinflamàtòries, quimosines, proteases i factors de creixement, l'increment de l'activitat del sistema nerviós simpàtic i una major activació del sistema renina-angiotensina poden conduir a la condició de fragilitat, ja que alteren els sistemes intracel·lulars reguladors de l'autofàgia, l'apoptosi i la senescència cel·lular; i poden provocar disfunció mitocondrial i modificacions epigenètiques (Blodgett *et al.*, 2017).

La fragilitat és una condició intrínsecament relacionada amb l'edat (Mitnitski i Rockwood, 2016), ja que l'envelliment provoca una disminució progressiva de les reserves fisiològiques de múltiples òrgans, així com malalties que afecten els sistemes neuroendocrí, homeostàtic i immunitari. La prevalença incrementa amb l'edat i actualment és d'un 20 a un 30% en els adults majors de setanta-cinc anys. El gènere també és un factor rellevant, atès que els canvis produïts durant l'envelliment són diferents en els dos sexes: la reducció de la densitat òssia és major en les dones, fet que provoca caigudes i fractures; en canvi, la reducció de la massa muscular és major en els homes. Tanmateix, la prevalença de fragilitat és superior en les dones que en els homes (Aubertin-leheudre *et al.*, 2015).

### 1.1. Models de fragilitat

Els dos models teòrics principals sobre el concepte de fragilitat són el model del fenotip descrit per Fried *et al.* i el model del dèficit acumulatiu de Rockwood *et al.* El model de Fried defineix el fenotip clínic de fragilitat a partir de cinc característiques: vida sedentària, pèrdua de pes involuntària, debilitat muscular, fatiga i disminució de la velocitat de marxa; les persones que presenten com a mínim tres d'aquestes característiques es consideren fràgils. Fried va vincular la fragilitat amb l'alteració del sistema nerviós, endocrí, immunitari, muscular i esquelètic i amb el deteriorament accelerat de la reserva fisiològica. Per tant, segons Fried, la fragilitat cursa amb sarcopènia, resistència a la insulina, inflamació, alteracions hemostàtiques, alteracions hormonals i deficiències nutricionals (Fried *et al.*, 2001).

En canvi, el model del dèficit acumulatiu de Rockwood concep la fragilitat com la proporció de dèficits, incloent-hi signes i símptomes, malalties i condicions geriàtriques com la polimediació, el deteriorament cognitiu i funcional, la pèrdua de memòria, el nivell de compliment de les activitats diàries, la baixa mobilitat i la pèrdua d'equilibri, que s'acumulen al llarg de la vida. A diferència de Fried, Rockwood inclou el deteriorament cognitiu en la definició de fragilitat (Rockwood, 2016).

## 1.2. Etapes de la fragilitat

Tots els models estableixen diferents etapes de fragilitat, representades a la taula 1, rellevants en termes de prevalença i necessitat d'intervenció.

**TAULA 1. ETAPES DE LA FRAGILITAT EN PERSONES D'EDAT AVANÇADA**  
(Sociedad Española de Geriátría y Gerontología, 2014a)

|                               | SANES                       | PREFRÀGILS                                             | FRÀGILS                                                           | DEPENDENTS O DISCAPACITADES                                            |
|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>PRESENCIA DE MALALTIES</b> | NO                          | Malalties cròniques amb elevada taxa d'hospitalització | Processos intercurrents poden provocar la pèrdua de independència | Malalties cròniques, neurodegeneratives, desordres mentals i/o socials |
| <b>ACTIVITATS DIÀRIES</b>     | Realització sense problemes | Realització sense problemes                            | Presenten limitacions per realitzar activitats més complexes      | Necessiten assistència per realitzar les activitats bàsiques           |
| <b>CAPACITAT FUNCIONAL</b>    | Preservada                  | Preservada                                             | Presenten limitacions per la realització d'activitats complexes   | Deteriorada                                                            |

## 1.3. Fragilitat cognitiva

La fragilitat és la condició de salut caracteritzada per la presència simultània de fragilitat física i deteriorament cognitiu en absència de demència, causada per una disminució de la capacitat de recuperació i d'adaptació cerebral (Cesari *et al.*, 2013; Robertson, Savva i Anne, 2013). La fragilitat cognitiva es concep com la reducció de la reserva cognitiva, definida com la quantitat de dany cerebral que tolera el cervell abans d'arribar al llindar en el qual es produeixen manifestacions clíniques (Cesari *et al.*, 2013).

La fragilitat cognitiva és deguda a la pèrdua dels factors protectors, a la degradació fisiològica de la sinapsi neuronal o bé a patologies inespecífiques; empitjora amb malalties sistèmiques, ja que la reserva cognitiva i els mecanismes compensatoris són desafiats addicionalment per processos neurodegeneratius o vasculars específics de la malaltia, amb predilecció per determinats circuits cerebrals i àrees que no es veuen afectades per l'envelliment no patològic (Robertson, Savva i Anne, 2013).

Les malalties arterioescleròtiques i les embòlies provoquen una disminució del flux sanguini cerebral, muscular, cardíac i renal, fet que condueix a un major deteriorament cognitiu i físic. Els factors de risc d'accidents cerebrovasculars i de demència vascular, com el colesterol total sèric, la hipertensió, l'ateroesclerosi, la fibril·lació auricular i l'apolipoproteïna E (ApoE) augmenten el risc de patir deteriorament cognitiu i demència.

El *Clinical Dementia Rating* (CDR) és el criteri utilitzat per diagnosticar la fragilitat cognitiva. El deteriorament cognitiu lleu es defineix amb un CDR igual a 0,5 en absència de malalties neurodegeneratives (Cesari *et al.*, 2013). Aquesta puntuació presenta limitacions per culpa de l'heterogeneïtat de la fragilitat cognitiva (Aubertin-leheudre *et al.*, 2015).

## 1.4. Integració de la fragilitat a la pràctica clínica

A la pràctica clínica, la fragilitat cognitiva és detectada mitjançant tests cognitius, el més utilitzat dels quals és el test Minimental (*Mini-Mental State Examination*, MMSE), que valora l'orientació, la capacitat d'enregistrar informació, la capacitat d'atenció, el càlcul i el llenguatge. També s'utilitzen proves que inclouen biomarcadors com l'ApoE4, marcadors inflamatoris, mesures clíniques com la marxa, el pes i l'equilibri, i proves d'imatge com la ressonància magnètica nuclear (RMN) (Azzopardi *et al.*, 2018).

Els aspectes fisiològics, cognitius, de comportament motor i de conducta social que s'inclouen en la valoració de la fragilitat són la desorientació en el temps i l'espai, l'activitat física, els patrons de son, els paràmetres vitals (pressió arterial, glucosa en sang, pes, etc.), els trastorns de la parla, les funcions cognitives, les activitats socials, la salut psicològica i el nombre i el risc de caigudes (Azzopardi *et al.*, 2018; Sargent *et al.*, 2018).

## 2. Objectius

L'objectiu principal d'aquest projecte és conèixer la relació existent entre l'alimentació i la fragilitat cognitiva en la tercera edat. Per assolir aquest objectiu es van seguir quatre passos:

1. Caracteritzar la fragilitat cognitiva.
2. Conèixer les situacions fisiològiques, com, per exemple, els dèficits nutricionals, que poden conduir a la condició de fragilitat cognitiva.
3. Conèixer els micronutrients i macronutrients neuroprotectors i el seu mecanisme d'acció.
4. Comprovar l'eficàcia de la intervenció nutricional en la prevenció i el tractament de la fragilitat cognitiva per evitar el deteriorament cognitiu consegüent.

## 3. Metodologia

Per tal d'assolir els objectius proposats, en una primera fase s'ha realitzat una cerca exhaustiva a les bases de dades PubMed, Scopus i Springer Link de les revisions més destacades, introduint els conceptes «aging», «cognitive frailty» i «cognitive decline». En una segona fase, la cerca d'articles es va centrar en conèixer les situacions fisiològiques causants de la fragilitat, el rol dels nutrients en el cervell i l'eficàcia de la intervenció nutricional mitjançant els termes: «antioxidants», «omega-3», «vitamins», «resveratrol», «mediterranean diet», «brain», «aging» i «cognitive frailty». També s'han consultat revistes científiques com ara *The Journal of Nutrition*, *Health & Aging*, *Journal of the American Geriatrics Society* i *Nutrients*.

## 4. Resultats i discussió

L'estrès oxidatiu i la neuroinflamació es consideren els dos mecanismes patogènics responsables del deteriorament cognitiu. Els principals responsables de l'estrès oxidatiu són els ROS com els superòxids, els hidroxils i el peròxid d'hidrogen. La producció de ROS és conseqüència de la reacció de diversos components de la cadena de transport del citocrom P450 amb l'oxigen atmosfèric. Quan la producció de ROS excedeix la capacitat antioxidant de l'organisme, les molècules de l'organisme s'oxiden i provoquen inflamació, la pèrdua progressiva de la integritat fisiològica, una menor funcionalitat cel·lular i una major vulnerabilitat a les malalties neurodegeneratives (Sarubbo *et al.*, 2018).

La neuroinflamació és deguda a l'acumulació de dany en els teixits, a la resposta exagerada del sistema immunitari, a la sobreactivació del sistema mTOR que provoca l'acumulació de proteïnes mal plegades o bé a la secreció de citocines proinflamatòries com la IL-1 i la IL-6, d'interferons, de pros-

taglandines i de TNF- $\alpha$ . Aquestes alteracions activen les vies de senyalització proinflamàtores NF-kB i MAPK, i provoquen neuroinflamació i, com a conseqüència, deteriorament cognitiu i motor; si aquest estat es perllonga en el temps, pot provocar alteracions en la síntesi de catecolamines i serotonina i, com a conseqüència, deteriorament sinàptic (Sarubbo *et al.*, 2018).

L'envelliment i la fragilitat consegüent solen anar acompanyats d'anorèxia, és a dir, de pèrdua de gana, sacietat precoç i una ingesta disminuïda. Aquesta condició és deguda a la inflamació, a la resposta alterada a certes hormones com la grelina i la colecistoquinina, a un increment dels nivells de leptina, a alteracions digestives i/o de la motilitat esofagogastrica; trastorns que alteren el ritme intestinal i provoquen hipogèusia, sacietat precoç, restrenyiment i vòmits, fets que limiten la ingesta de nutrients (Sociedad Española de Geriatria y Gerontología, 2014b, 2014a). Per això, la condició de fragilitat es relaciona amb una pèrdua ponderal involuntària superior a 5 kg o al 5% del pes total durant el darrer any de vida (Cesari *et al.*, 2013; Aubertin-leheudre *et al.*, 2015). Tot i que la fragilitat i la desnutrició no són conceptes equivalents, la majoria de persones d'edat avançada desnodrides solen ser fràgils (Seeman *et al.*, 2010).

La fragilitat pot ser previnguda i tractada per mitjà de diverses intervencions multidisciplinàries, entre les quals destaquen la realització d'exercici físic, la ingesta proteïnocalòrica, el seguiment d'una dieta equilibrada i la reducció de la polimedicació. A continuació s'exposen una sèrie de compostos presents en els aliments, la ingesta dels quals pot prevenir i millorar la fragilitat cognitiva en persones de la tercera edat.

#### **4.1. Àcids grassos omega-3 i omega-6**

Els lípids són els components principals de la membrana neuronal i de les beines de mielina, i són essencials per al manteniment de l'estructura i la funcionalitat del cervell i per a la transmissió de senyals nerviosos (Sociedad Española de Geriatria y Gerontología, 2014a).

Els àcids grassos més abundants al cervell són els omega-3 i els omega-6. La diferència entre aquests dos grups recau en la localització del primer doble enllaç: en els omega-3 està situat entre l'àtom de carboni de la posició 3 i el de la 4, i en els omega-6, entre l'àtom de carboni 6 i el 7, començant a numerar els carbonis des del C terminal de l'àcid gras (Layé *et al.*, 2018).

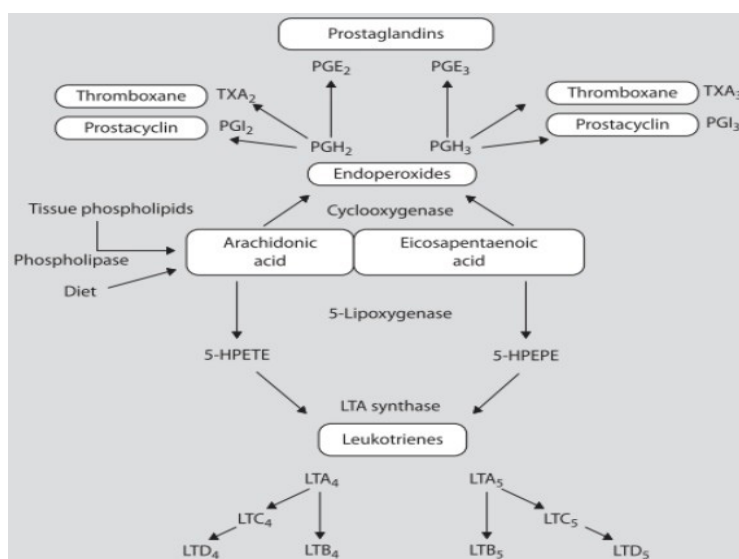
El component més abundant en els fosfolípids del cervell humà és l'àcid docosahexaenoic (DHA) (C22:6 $\omega$ 3) (Rezende *et al.*, 2017). El DHA pertany a la sèrie omega-3 i s'obté a partir de l'àcid  $\alpha$ -linolènic (C18:3 $\omega$ 3), igual que l'àcid eicosapentaenoic (EPA) (C20:5 $\omega$ 3). Els àcids grassos omega-3 s'obtenen a través de la ingesta de peix blau, com la tonyina i la sardina, olis de peix, marisc, ous, fruits secs, hortalisses de fulla verda, oli de colza i diverses llavors, com la de lli o la de soja (European Food Safety Authority, 2017; Layé *et al.*, 2018).

Per altra banda, existeixen els àcids grassos omega-6, dels quals cal destacar l'àcid araquidònic (C20:4 $\omega$ 6), que es troba principalment en els fosfolípids de les membranes de l'organisme. El precursor de l'àcid araquidònic és l'àcid linoleic (C18:2 $\omega$ 6), àcid que s'obté amb la ingesta de llavors i olis vegetals, com els de gira-sol, d'oliva i de blat de moro (Layé *et al.*, 2018). Els àcids omega-6 són essencials per a la síntesi d'eicosanoides, com ara prostaglandines, leucotriens i tromboxans, mediadors lipídics que participen en la resposta inflamatòria, modulen el dolor i regulen la pressió arterial (Rezende *et al.*, 2017; Layé *et al.*, 2018).

Els àcids C18:2 $\omega$ 6 i C18:3 $\omega$ 3 es consideren essencials perquè l'organisme no pot sintetitzar-los i els ha d'obtenir de la dieta (European Food Safety Authority, 2017).

Els àcids grassos *trans* interfereixen en la dessaturació i en l'elongació dels àcids omega-3 i omega-6, ja que disminueixen la disponibilitat d'àcid araquidònic, EPA i DHA. A més a més, augmenten els nivells de triglicèrids, el colesterol total i el colesterol d'LDL, afavoreixen la formació de dipòsits de calci i l'aparició de la placa d'ateroma i participen en la resposta inflamatòria, per la qual cosa augmenten el risc de patir aterosclerosi, malalties cardiovasculars, càncer i diabetis *mellitus* (Simopoulos, 2009). Per això cal evitar dietes riques en greixos *trans*.

La dieta occidental actual té tendència a ser rica en àcids omega-6 i deficitària en omega-3, amb un balanç omega-6/omega-3 de 15-20:1, allunyat del balanç òptim 4:1 (Simopoulos, 2009), fet que provoca una producció excessiva d'eicosanoides derivats de l'àcid araquidònic amb una elevada activitat proinflamatòria, proagregant i vasoconstrictora, com el TxA<sub>2</sub> i la PGE<sub>2</sub>, i una menor síntesi d'eicosanoides derivats de l'EPA amb activitat vasodilatadora, antiagregant i antiinflamatòria, com el TxA<sub>3</sub> i la PGI<sub>3</sub> (Layé *et al.*, 2018), tal com es pot observar en la figura 1. Per tant, una dieta rica en àcids omega-6 desplaça l'estat fisiològic cap a un estat inflamatori, protrombòtic i proagregant, caracteritzat per un increment de la viscositat sanguínia, vasoconstricció, menor temps de sagnat i vasoespasmes. Aquest nou estat fisiològic es relaciona amb una major incidència de malalties neurodegeneratives. Per tant, per prevenir la fragilitat cognitiva i les patologies relacionades és important aconseguir un equilibri adequat entre els eicosanoides derivats de l'àcid araquidònic i l'EPA (Layé *et al.*, 2018).



**Figura 1.** Síntesi d'eicosanoides a partir de l'àcid araquidònic i de l'EPA (Simopoulos, 2009).

#### 4.1.1. Àcids grassos omega-3 al cervell

Els àcids omega-3 són essencials per al funcionalment correcte del sistema nerviós central, ja que preserven l'estructura i la funcionalitat de les neurones i participen en l'activació específica del cervell i en el control de l'estat d'ànim (Rezende *et al.*, 2017). El DHA manté la integritat i la funcionalitat de les beines de mielina que recobreixen els axons de les neurones, ajuda a aïllar elèctricament les neurones i assegura la transmissió d'informació a través d'impulsos nerviosos, cosa que afavoreix el procés d'aprenentatge, la memòria i la cognició (Sociedad Española de Geriatria y Gerontología, 2014a).

El DHA augmenta la fluïdesa i l'activitat enzimàtica de la membrana neuronal, augmenta el nombre de receptors i l'afinitat d'aquests, i millora la funcionalitat dels canals iònics. Aquests efectes, conjuntament amb la modulació dels processos de senyalització, incrementen el nombre de neurotransmissors i de pèptids cerebrals i milloren la senyalització amb la finalitat d'aconseguir una activitat cognitiva òptima (Simopoulos, 2009).

Els àcids grassos omega-3 també presenten beneficis cardiovasculars, ja que s'incorporen a la membrana dels eritròcits i augmenten la flexibilitat, regulen el flux sanguini, disminueixen la pressió arterial, cosa que provoca la vasodilatació dels vasos sanguinis, disminueixen els nivells sèrics de colesterol d'LDL i de triglicèrids, cosa que prevé el desenvolupament d'aterosclerosi, i inhibeixen l'agregació plaquetària, fet que disminueix la probabilitat de patir trombosis. La promoció del flux

sanguini i els efectes cardiovasculars beneficiosos redueixen el risc de fragilitat cognitiva i demències vasculars (Sociedad Española de Geriatria y Gerontología, 2014a).

En el procés d'envelliment, els nivells d'àcid  $\alpha$ -linolènic disminueixen i, com a conseqüència, també ho fan els nivells d'EPA i DHA. El dèficit d'àcids omega-3 provoca una reducció de la mida de les neurones de l'hipocamp, del còrtex cerebral i de l'hipotàlem, àrees responsables del control dels músculs i dels òrgans sensorials, de l'aprenentatge i de la memòria. Per tant, nivells baixos d'àcids omega-3 es relacionen amb una reducció de la memòria i l'aprenentatge, amb alteracions sensorials i amb una baixa execució de les tasques espacials (Rezende *et al.*, 2017). A més a més, el dèficit d'àcids omega-3 provoca una disminució de la taxa de transport i d'utilització de glucosa al cervell, dels nivells d'àcid adenílic cíclic (AMPC) de l'hipocamp i de la quantitat de catecolamines i dopamina, fet que condueix a un funcionament alterat de la via mesocorticolímbica i de la capacitat de síntesi de fosfolípids cerebrals. Totes aquestes alteracions augmenten la probabilitat de patir fragilitat cognitiva i neurodegeneració (Rezende *et al.*, 2017).

## **4.2. Polifenols**

Els polifenols són metabòlits secundaris de les plantes derivats de l'àcid shikímic que se secreten en situacions de defensa. Es caracteritzen per tenir diversos grups fenol en la seva estructura i per ser compostos de naturalesa lipòfila, capaços de travessar la barrera hematoencefàlica i d'actuar al cervell, tot mantenint la funcionalitat i l'estructura cerebral.

Els polifenols activen la resposta antioxidant de l'organisme incrementant els nivells de glutatió peroxidasa, d'àcid ascòrbic i de superòxid-dismutasa, inhibint els enzims formadors de ROS, com les monoamino-oxidases o la xantina-oxidasa, i mitigant els efectes dels ROS. Els grups hidroxils dels anells aromàtics s'uneixen als ROS i els transformen en derivats estables (Bogani i Visioli, 2007; Sarubbo *et al.*, 2018).

Els polifenols també presenten activitat antiinflamatòria, atès que inhibeixen l'activació de les vies MAPK i NF- $\kappa$ B, disminueixen els nivells d'IL-1 i modulen els gens de supervivència cel·lular. També activen la SIRT-1, proteïna responsable de la plasticitat sinàptica, de la memòria, d'estimular la resposta fisiològica i metabòlica de l'organisme davant situacions d'estrès, del creixement neuronal, de la formació dendrítica i d'afavorir la supervivència neuronal. L'activació de la proteïna SIRT-1 provoca la desacetilació de diversos enzims i molècules de la via NF- $\kappa$ B, amb la qual cosa inhibeixen la transcripció de gens proinflamatoris. Durant l'envelliment, els nivells de SIRT-1 de l'hipocamp disminueixen i provoquen neuroinflamació i, consegüentment, deteriorament cognitiu (Sarubbo *et al.*, 2018).

Els flavonoides són els polifenols més abundants dels vegetals. Actuen incrementant el nombre de neurotransmissors del cervell, activant la resposta antioxidant de l'organisme i disminuint la neuroinflamació (Sarubbo *et al.*, 2018).

Per altra banda, el trans-resveratrol és un estilbenoide secretat principalment pel raïm i les baies com a resposta a una infecció fúngica. És el compost fenòlic més important a nivell cerebral, ja que té activitat antioxidant, antiinflamatòria, antiapoptòtica i anticancerosa: augmenta els nivells cerebrals de dopamina, noradrenalina i serotonina, regula a l'alça els enzims antioxidants mitocondrials disminuint la producció de ROS i atenuant el dany mitocondrial provocat per l'estrès oxidatiu, modula la funcionalitat dels mitocondris i regula l'equilibri redox i la dinàmica de l'organisme (Jardim *et al.*, 2018).

## **4.3. Vitamines**

### **4.3.1. Vitamina A o retinol**

El terme vitamina A inclou el retinol, els derivats del retinol, és a dir, el retinal i l'àcid retinoic, i els carotenoides provitamina A (European Food Safety Authority, 2017). L'àcid retinoic té efectes cerebrals beneficiosos, ja que participa en la diferenciació cel·lular i en la sinapsi neuronal, processos determi-

nants de la plasticitat neuronal i, com a conseqüència, de la memòria i l'aprenentatge. A més, la vitamina A controla la diferenciació neuronal i participa en la via de senyalització responsable de la regulació gènica (Olson i Mello, 2010).

Dels carotenoides cal destacar el licopè, compost antiinflamatori i antioxidant, que actua a nivell vascular prevenint el dany endotelial i reduint els factors inflamatoris. Gràcies a aquests efectes, el licopè disminueix el risc de deteriorament cognitiu (Devore *et al.*, 2013).

L'envelliment disminueix l'expressió de receptors nuclears d'àcid retinoic i de receptors X retinoides, fet que provoca una menor senyalització i, en conseqüència, condueix a modificacions de la plasticitat i la funcionalitat de l'hipocamp (Pallet i Touyarot, 2015).

### 4.3.2. Vitamina del grup B

Les vitamines del grup B actuen com a coenzims en la majoria de reaccions anabòliques i catabòliques de l'organisme i, com a conseqüència, tenen un paper fonamental en el funcionament cel·lular.

Les vitamines B travessen la barrera hematoencefàlica i el plexe coroide mitjançant mecanismes de transport actiu específics i actuen al cervell. Els nivells cerebrals de vitamina B estan regulats estrictament per diversos mecanismes homeostàtics (Spector, 2014). Els seus efectes són beneficiosos per al manteniment de la funció cognitiva, ja que participen en la síntesi i la reparació del material genètic, en la síntesi de proteïnes, fosfolípids, molècules de senyalització i enzims com les monoamino-oxidases, en la producció d'energia i en el procés de metilació (Spector, 2014; Kennedy, 2016).

#### 4.3.2.1. Tiamina (vitamina B1)

La tiamina actua com a coenzim en el cicle de la pentosa-fosfat, ruta necessària per a la síntesi de precursors d'esteroides, d'aminoàcids, d'àcids nucleics, d'àcids grassos i de neurotransmissors (Kennedy, 2016; European Food Safety Authority, 2017); regula la via acetilcolinèrgica i contribueix al manteniment de la integritat estructural i la funcionalitat de les membranes neuronals i de les cèl·lules glials (Kennedy, 2016).

El dèficit de tiamina, anomenat beri-beri, és comú en persones d'edat avançada (Mikkelsen *et al.*, 2016), provoca irritabilitat, desordres emocionals, confusió, alteracions del son i pèrdua de memòria (Kennedy, 2016). Si el dèficit és causat per l'alcoholisme, s'anomena síndrome de Wernicke-Korsakoff i provoca neurodegeneració del tàlem medial i del cerebel, atàxia, alteració de l'activitat locomotora, amnèsia, apatia i/o confabulació (Kennedy, 2016).

Així, doncs, nivells baixos de B1 s'associen amb pitjors resultats en l'MMSE i, com a conseqüència, amb una major incidència de fragilitat cognitiva (Mikkelsen *et al.*, 2016).

#### 4.3.2.2. Riboflavina (vitamina B2)

De la riboflavina deriven el mononucleòtid de flavina (FMN) i el dinucleòtid de flavina i adenina (FAD), cofactors de la majoria de reaccions enzimàtiques de l'organisme; així mateix, el FAD actua com a cofactor de la metilentetrahidrofolat reductasa, enzim que participa en el cicle del folat i en el metabolisme de l'homocisteïna (European Food Safety Authority, 2017). La riboflavina disminueix els nivells plasmàtics d'homocisteïna (Smith i Refsum, 2016) i les flavoproteïnes estimulen la resposta antioxidant de l'organisme i participen en el metabolisme dels àcids grassos del cervell (Kennedy, 2016).

Els símptomes del dèficit de riboflavina són inespecífics i inclouen fatiga, debilitat, dermatitis, anèmia, glossitis, estomatitis, canvis de personalitat i disfunció cerebral (Kennedy, 2016; European Food Safety Authority, 2017). La pèrdua del balanç del FAD i una baixa disponibilitat de riboflavina es

relacionen amb alteracions del sistema nerviós central. Així, doncs, nivells baixos de B2 es relacionen amb pitjors resultats en els tests cognitius i amb una major incidència de fragilitat cognitiva (Mikkelsen *et al.*, 2016).

#### **4.3.2.3. Niacina (vitamina B3)**

L'àcid nicotínic és el precursor de la dinucleòtid de nicotinamida i adenina (NAD) i del fosfat de dinucleòtid de nicotinamida i adenina (NADP) (Kennedy, 2016; European Food Safety Authority, 2017), cofactors essencials per a la funcionalitat de les neurones, ja que les protegeixen de l'estrès oxidatiu, participen en el metabolisme i en la reparació del DNA i modulen les vies de senyalització cel·lulars (Kennedy, 2016).

Nivells baixos de vitamina B3 s'associen a depressió, pèrdua de memòria, fragilitat cognitiva, agressivitat, símptomes psicòtics, ansietat i vertigen (Kennedy, 2016).

#### **4.3.2.4. Vitamina B6**

El fosfat de piridoxal i el fosfat de pirodoxamina són les formes actives de la vitamina B6, actuen com a cofactors dels enzims que participen en el metabolisme dels aminoàcids, en la glicogenòlisi, en la gluconeogènesi i en el cicle del folat, i participen en la síntesi de niacina, d'hormones i de neurotransmissors, com la serotonina, l'àcid  $\gamma$ -aminobutíric (GABA), la noradrenalina i la dopamina (Kennedy, 2016; Mikkelsen *et al.*, 2016; European Food Safety Authority, 2017).

La vitamina B6 té un paper important en la regulació de la funció cognitiva i en la remetilació de l'homocisteïna i participa en la resposta immunitària, en l'expressió i transcripció genètica i en la regulació del metabolisme cerebral de la glucosa (Kennedy, 2016).

El dèficit de vitamina B6 és molt comú en persones d'edat avançada, atès que l'envelliment provoca malabsorció de la vitamina B6. Nivells baixos de vitamina B6 comporten un augment dels nivells d'homocisteïna, situació que s'associa a anèmia microcítica, deteriorament cognitiu, demència, disfunció del sistema nerviós autònom, migranya i convulsions (Kennedy, 2016; Mikkelsen *et al.*, 2016). El dèficit de vitamina B6 provoca la regulació a la baixa de la via gabaèrgica, cosa que provoca alteracions del comportament, del son i de la funció cardiovascular i la pèrdua del control hipotàlem-glàndula pituïtària (Kennedy, 2016).

#### **4.3.2.5. Folat (vitamina B9)**

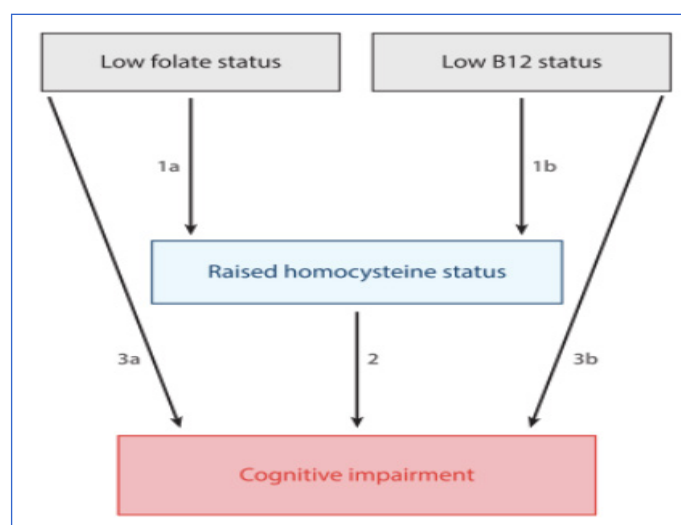
El folat aporta els compostos d'un sol àtom de carboni necessaris per a la síntesi de DNA i RNA i participa en el cicle de la metionina, responsable de la conversió d'homocisteïna en metionina i de la producció de S-adenosilmetionina, compost que dona grups metil a les metiltransferases que participen en la síntesi de DNA, proteïnes, hormones, neurotransmissors i fosfolípids (Kennedy, 2016; European Food Safety Authority, 2017).

El dèficit de folat comporta una menor síntesi de purines i pirimidines i una disminució de la reparació del DNA i de la transcripció gènica, fets que poden alterar la diferenciació i la reparació de les neurones, comprometre la integritat de les membranes neuronals i afavorir l'atròfia de l'hipocamp i la desmielinització de les neurones (Kennedy, 2016). Els suplementes de folat reverteixen el dèficit i disminueixen els nivells plasmàtics d'homocisteïna (Mikkelsen *et al.*, 2016).

#### 4.3.2.6. Cobalamina (vitamina B12)

La vitamina B12 intervé en el funcionament del cervell i del sistema nerviós central, actua com a co-factor en la formació de mielina (Mikkelsen *et al.*, 2016), en la transformació mitocondrial de coenzim A (CoA) en succinil-CoA i en la conversió d'homocisteïna en metionina (European Food Safety Authority, 2017), i intervé en el metabolisme glucídic, lipídic i proteic (Mikkelsen *et al.*, 2016).

La B9 i la B12 són dues vitamines interrelacionades que tenen papers complementaris en els cicles del folat i de la metionina. Un dèficit de vitamina B12 comporta un dèficit funcional de folat i un increment dels nivells d'homocisteïna, tal com es pot observar en la figura 2.



**Figura 2.** Vies que relacionen les vitamines del grup B i els nivells d'homocisteïna amb el deteriorament cognitiu (Smith *et al.*, 2016).

La causa més comuna del dèficit de vitamina B12 en l'envelliment és la incapacitat del tracte gastrointestinal d'absorbir-la. El dèficit de vitamina B12, igual que el de vitamina B9, provoca anèmia megaloblàstica, neuropatia perifèrica, lesions a la medul·la espinal, desordres afectius, psicosi, canvis de comportament, deteriorament cognitiu i demència; per tant, nivells baixos de vitamina B9 i B12 incrementen l'atròfia del cervell i el risc de fragilitat cognitiva i demència. Els suplementes de vitamina B12 disminueixen l'atròfia cerebral i prevenen el deteriorament cognitiu (Mikkelsen *et al.*, 2016).

#### 4.3.2.7. Homocisteïna i vitamines B

Concentracions elevades d'homocisteïna repercuteixen negativament en el funcionament de les neurones, ja que disminueixen els nivells de vitamines del grup B cosa que afavoreix l'atròfia cerebral i el dany a la substància blanca del cervell (Smith i Refsum, 2016). Per tant, nivells elevats d'homocisteïna i nivells baixos de vitamines B1, B2, B6, B9 i B12 permeten predir situacions de fragilitat cognitiva (Mikkelsen *et al.*, 2016).

Els suplementes de vitamines B6, B9 i B12 redueixen els nivells plasmàtics d'homocisteïna, fet que alenteix l'atròfia cerebral i millora la funció cognitiva, el comportament, els símptomes psicòtics i la memòria (Mikkelsen *et al.*, 2016; Smith i Refsum, 2016).

#### 4.3.3. Vitamina C o àcid ascòrbic

La vitamina C, àcid L-ascòrbic, és un micronutrient essencial que l'organisme no pot fabricar per manca de l'enzim funcional L-glucono- $\delta$ -lactona-oxidasa i l'ha d'obtenir de la dieta, especialment a partir de cítrics, altres fruites i hortalisses (European Food Safety Authority, 2017; Takahashi *et al.*, 2019).

La vitamina C actua com a cofactor de les monooxigenases, de les dioxigenases i de les oxigenases de funció mixta, com a antioxidant protegint les cèl·lules del dany provocat pels ROS, participa en la síntesi de col·lagen, la carnitina i les catecolamines, millora l'absorció de ferro, participa en la transformació del colesterol en àcids biliars i contribueix al bon funcionament del sistema immunitari (Casey *et al.*, 2019; Takahashi *et al.*, 2019).

Per altra banda, en els estudis preclínic amb animals (Harrison i May, 2009) es va observar que l'administració de vitamina C millora l'adquisició i la retenció d'informació, disminueix l'ansietat i millora la resposta a l'estrès. A més a més, es va comprovar que si s'aporta vitamina C durant llargs períodes es prevenen dèficits de memòria, ansietat i alteracions del procés d'aprenentatge (Harrison i May, 2009).

#### 4.3.4 Vitamina D

La vitamina D es pot trobar en dues formes diferents, ergocalciferol (vitamina D2) i 1,25-colecalciferol (vitamina D3), derivades de l'ergosterol i del 7-dehidrocolesterol, respectivament. La font principal de vitamina D és la producció endògena de vitamina D3 a la pell a partir de la radiació UVB. La ingesta d'aliments rics en vitamina D, com el peix, els ous, la carn i els derivats d'animals, és essencial si no es produeix síntesi endògena o si aquesta és insuficient a causa de factors que inclouen l'edat, la latitud, l'estació de l'any, la capa d'ozó, el temps a l'aire lliure, el to de pell, etc. (European Food Safety Authority, 2017).

En l'organisme, la vitamina D es transforma en la forma activa anomenada calcitriol o 1,25-dihidroxi-vitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D3) mitjançant dues hidroxilacions: la primera a la posició 25 per mitjà de la 25-hidroxilasa hepàtica i la segona a la posició 1 per mitjà de l' $\alpha$ -hidroxilasa renal (Cui *et al.*, 2017; European Food Safety Authority, 2017). Eyles *et al.* van demostrar que la vitamina D també se sintetitza i es metabolitza al cervell, ja que les cèl·lules glials i les neurones tenen l'enzim 1 $\alpha$ -hidroxilasa (Cui *et al.*, 2017).

La vitamina D s'uneix als receptors intracel·lulars de vitamina D (VDR) presents en la majoria d'òrgans i teixits de l'organisme i exerceix les seves funcions: intervé en l'absorció de fòsfor i calci, manté els nivells de calci per evitar fractures òssies i patologies com l'osteoporosi, i estimula l'hormona paratiroidal (Cui *et al.*, 2017; European Food Safety Authority, 2017). Al cervell, la vitamina D participa en el procés de proliferació i diferenciació neuronal. Quan la vitamina D s'uneix als VDR de l'hipocamp, del sistema límbic i del còrtex cerebral, modula la memòria i l'aprenentatge i regula la morfologia, la fisiologia i la funcionalitat cerebral (Cui *et al.*, 2017).

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D3 permet el desenvolupament i afavoreix la supervivència de les neurones dopaminèrgiques, regula la transcripció de gens de la via dopaminèrgica, incrementa l'expressió dels enzims COMT i MAO-A a l'hipocamp i al còrtex frontal, intervé en el creixement cel·lular i en la transmissió d'impulsos nerviosos, i modula els nivells de GABA i serotonina (Cui *et al.*, 2017). A més a més, potencia la síntesi de neuroesteroides en les cèl·lules glials, ja que incrementa l'expressió d'aromatasa, cosa que afavoreix la conversió d'andrògens en estrògens i incrementa la síntesi *de novo* de progesterona. Per tant, la vitamina D és neuroprotectora, atès que disminueix la neuroinflamació, protegeix les neurones dopaminèrgiques de toxines i incrementa els factors neurotròfics, concretament el factor de creixement nerviós de les cèl·lules de Schwann i de les cèl·lules glials (Cui *et al.*, 2017).

L'envelliment es relaciona amb nivells inferiors de 25-OH-D, ja que la capacitat de síntesi de la pell és aproximadament un 75% menor en persones d'edat avançada en comparació amb la de joves de vint-i-cinc anys exposats a la mateixa radiació UVB (Casey *et al.*, 2019).

El dèficit de vitamina D, és a dir, concentracions de 25-OH-D inferiors a 50 nmol/L, és molt comú en persones d'edat avançada (Casey *et al.*, 2019). Per prevenir aquest dèficit, cal una aportació adequada de vitamina D per mitjà de la dieta i/o amb suplementes. Tanmateix, els suplementes de vitamina D només estan indicats si la síntesi endògena és insuficient (European Food Safety Authority, 2017).

#### 4.3.5. Vitamina E o $\alpha$ -tocoferol

La vitamina E, també anomenada  $\alpha$ -tocoferol, és una vitamina liposoluble essencial, ja que l'organisme no la pot sintetitzar i l'ha d'obtenir de la dieta amb la ingesta de productes d'origen vegetal. Forma part del sistema de defensa antioxidant de l'organisme, atès que protegeix les cèl·lules del dany oxidatiu causat pels ROS (Weber i Mohajeri, 2014; Takahashi *et al.*, 2019), evita l'oxidació dels àcids grassos poliinsaturats de les membranes neuronals (European Food Safety Authority, 2017; Takahashi *et al.*, 2019), estimula el sistema immunitari per combatre malalties infeccioses i situacions inflamàto-ries, i evita la formació de coàguls (Takahashi *et al.*, 2019).

Nivells baixos de vitamina E es relacionen amb puntuacions baixes en els tests cognitius com l'MMSE (Weber i Mohajeri, 2014). Estudis recents (Zhang, Rocourt i Cheng, 2010; Takahashi *et al.*, 2019) demostren que els suplementes de vitamina E milloren l'activitat cognitiva i prevenen el deteriorament cognitiu causat per l'envelliment.

#### 4.3.6. Suplementes multivitamínics

Diversos estudis, com el NURSE (Devore *et al.*, 2013), mostren que una ingesta antioxidant elevada (vitamines C, E i carotenoides:  $\beta$ -carotè,  $\alpha$ -carotè, luteïna, licopè i  $\beta$ -criptoxantina) es relaciona amb millors resultats en la realització d'exercici físic i amb millors puntuacions en els tests cognitius. Estudis posteriors (Takahashi *et al.*, 2019) van demostrar que l'administració combinada de vitamines C i E durant com a mínim tres anys prevé el deteriorament de la plasticitat sinàptica de l'hipocamp i de la memòria especial i redueix la incidència relativa de fragilitat cognitiva i de malalties neurodegeneratives.

La ingesta de suplementes de vitamines C i E durant més de deu anys millora la funció cognitiva i prevé la formació de dipòsits de pèptid  $\beta$ -amiloide, responsables del dany cerebral i de l'aparició de la malaltia d'Alzheimer, gràcies als efectes vasculoprotectors i antioxidants (Weber i Mohajeri, 2014; Takahashi *et al.*, 2019).

A la taula 2 hi ha representats els aliments rics en vitamines, així com la ingesta adequada (AI), la ingesta de referència de la població (PRI) i la ingesta mitjana d'aquestes vitamines en la població  $\geq$  18 anys de la UE.

**TAULA 2. ALIMENTS RICS EN VITAMINES, AI, PRI I INGESTA MITJANA EN ADULTS DE LA UNIÓ EUROPEA (European Food Safety Authority, 2017).**

|                                    | Aliments                                                                                                 | AI i PRI <sup>1</sup>                                                                      | Ingesta mitjana en adults a la UE |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Vitamina A</b>                  | Retinol: carn d'aus, vedella, mantega, làctics, peix, margarina i ous<br>β-carotè: hortalisses i fruites | <b>Homes:</b><br><b>750 µg RE<sup>2</sup>/dia</b><br><b>Dones:</b><br><b>650 µg RE/dia</b> | 816 – 1.498 µg RE /dia            |
| <b>Vitamina B1<br/>Tiamina</b>     | Cereals, hortalisses, ous, pasta, arròs integral, patates, carn i ronyons                                | <b>Homes i dones:</b><br><b>0,1 mg/MJ</b>                                                  | 1,99 mg/dia                       |
| <b>Vitamina B2<br/>Riboflavina</b> | Productes làctics, llegums, hortalisses, bolets, fetge                                                   | <b>Homes i dones:</b><br><b>1,6 mg/dia</b>                                                 | 1,4 – 2,2 mg/dia                  |
| <b>Vitamina B3<br/>Niacina</b>     | Productes làctics, carn i derivats i cereals                                                             | <b>Homes i dones:</b><br><b>1,6 mg NE<sup>3</sup>/MJ</b>                                   |                                   |

<sup>1</sup> Els PRI estan representats en negreta i les AI, sense negreta.

<sup>2</sup> RE (*retinol equivalent*): 1 µg RE = 1 µg retinol = 6 µg β-carotè = 16 µg carotens provitamina A.

<sup>3</sup> NE (*niacin equivalent*): 1 mg NE = 60 mg triptòfan de la dieta.

|                                     |                                                                                                              |                                                                          |                                                        |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>Vitamina B6</b>                  | Llegums, patates, plàtans, ous, carn, peix i nous                                                            | <b>Homes:</b><br><b>1,7 mg/dia</b><br><b>Dones:</b><br><b>1,6 mg/dia</b> | 1,4 – 3,1 mg/dia                                       |
| <b>Vitamina B9<br/>Folat</b>        | Hortalisses, cítrics, llegums                                                                                | <b>Homes i dones:</b><br><b>330 µg DFE<sup>4</sup>/dia</b>               |                                                        |
| <b>Vitamina B12<br/>Cobalamina</b>  | Carn, peix, ous, llet, productes làctics, carn de pollastre, fetge i cloïsses                                | Homes i dones:<br>4 µg/dia                                               | 4,2 – 8,6 µg/dia                                       |
| <b>Vitamina C<br/>Àcid ascòrbic</b> | Cítrics, maduixa, kiwi, meló i hortalisses com brècoli i tomàquets                                           | <b>Homes:</b><br><b>110 mg/dia</b><br><b>Dones:</b><br><b>95 mg/dia</b>  | Homes:<br>69 - 130 mg/dia<br>Dones:<br>65 - 138 mg/dia |
| <b>Vitamina D</b>                   | Peix, olis de peix, ous, carn i altres productes d'origen animal                                             | Homes i dones:<br>15 µg/dia <sup>5</sup>                                 |                                                        |
| <b>Vitamina E<br/>α-tocoferol</b>   | Llavors i olis vegetals, fruits secs, hortalisses com espinacs i brècoli, cereals, suc de fruita i margarina | Homes:<br>13 mg/dia<br>Dones:<br>11 mg/dia                               |                                                        |

<sup>4</sup> DFE (*dietary folate equivalent*): 1 µg DFE = 1 µg folat de la dieta = 0,6 µg àcid fòlic dels suplementos.

<sup>5</sup> Si no hi ha síntesi endògena.

#### 4.4. Oligoelements

Els oligoelements més importants per al funcionament del cervell són el zinc i el seleni. A la taula 3 hi ha representats els aliments rics en zinc i seleni, la AI, la PRI i la ingesta mitjana d'aquests oligoelements en la població de menys de divuit anys de la Unió Europea.

**TAULA 3.** ALIMENTS RICS EN ZINC I SELENI, AI, PRI I INGESTA MITJANA EN ADULTS DE LA UNIÓ EUROPEA (European Food Safety Authority, 2017).

|               | Aliments                                                                 | AI i PRI                                                                               | Ingesta mitjana en adults de la UE |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Zinc</b>   | Ostres, carn, llegums, ous, peix, marisc, cereals, làctics i fruits secs | <b>Homes:</b><br><b>9,4 – 16,3 mg/dia</b><br><b>Dones:</b><br><b>7,5 – 12,7 mg/dia</b> | 8 – 14 µg/dia                      |
| <b>Seleni</b> | Marisc, carn, carn d'aus, ous, productes làctics, cereals i pa           | Homes i dones:<br>70 µg/dia                                                            | 50 – 60 µg/dia                     |

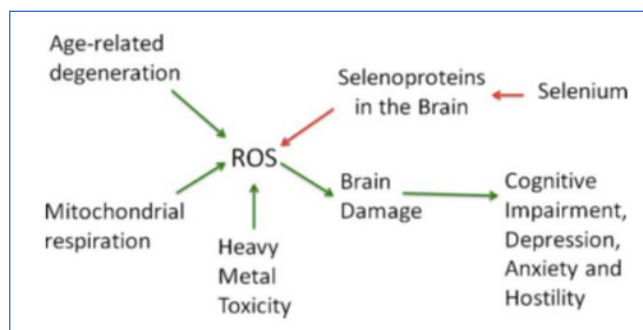
#### 4.4.1. Zinc

La forma iònica  $Zn^{2+}$  està present en vesícules sinàptiques i en les terminacions nervioses glutamatergiques. El zinc és un element clau per a l'activitat i la supervivència neuronal, ja que s'uneix a metal·loproteïnes i protegeix l'organisme de l'estrès oxidatiu, actua com a cofactor d'enzims antioxidants com les oxidoreductases, participa en la síntesi i l'alliberació de neurotransmissors, intervé en el procés de comunicació de les neurones de l'hipocamp i participa en la memòria i en el procés d'aprenentatge (Sensi *et al.*, 2011).

Diversos científics (Pan *et al.*, 2011) han estudiat el paper cerebral del zinc eliminant-lo de les vesícules neuronals en ratolins modificats genèticament i han observat que en absència de zinc es perd la comunicació entre neurones. Per altra banda, han vist que nivells elevats de glutamat milloren la comunicació neuronal modulada per zinc. El zinc actua sobre una gran varietat de receptors neuronals i canals iònics exercint una funció moduladora de l'excitabilitat neuronal.

#### 4.4.2. Seleni

El seleni exerceix la seva funció per mitjà de les selenoproteïnes que participen en la defensa antioxidant de l'organisme, ja que formen part del glutatió peroxidasa. Les selenoproteïnes també modulen el funcionament del sistema immunitari i participen en el metabolisme de l'hormona tiroïdal, del múscul cardíac i de l'esquelet (Zhang, Rocourt i Cheng, 2010; European Food Safety Authority, 2017). El seleni atenua l'estrès oxidatiu, tal com es pot observar en la figura 3, l'apoptosi de les neurones i la neuroinflamació causades per l'envelliment.



**Figura 3.** Acció dels ROS a nivell cerebral segons els nivells de seleni. Les fletxes verdes representen els processos que promouen l'acció dels ROS i les vermelles, els que la inhibeixen (Zhang *et al.*, 2010).

Nivells insuficients de seleni poden modificar l'expressió i la funció de les selenoproteïnes, provocar la degeneració d'òrgans i teixits i afavorir el deteriorament cognitiu, fets que incrementen la incidència de malalties neurodegeneratives (Zhang, Rocourt i Cheng, 2010).

#### **4.5. Dieta mediterrània**

La dieta mediterrània és un model d'alimentació caracteritzat per la ingesta d'hortalisses, llegums, fruita, cereals, peix blau i àcids grassos insaturats derivats majoritàriament de l'oli d'oliva; també inclou, en menor proporció, ous, carns d'au, productes làctics i un consum moderat de vi (Calil, Brucki i Nitrini, 2018).

Les fruites, les hortalisses i els llegums són aliments rics en micronutrients antioxidants que contribueixen a la protecció enfront del deteriorament cognitiu, les malalties cardiovasculars i les neoplàsies. Els nabius i les maduixes contenen polifenols en grans quantitats, compostos que disminueixen la neuroinflamació i milloren la viabilitat de les neurones. Les baies contenen antocianines capaces de travessar la barrera hematoencefàlica, arribar a l'hipocamp i millorar la memòria i el coneixement. El consum de nabius i maduixes prevé la fragilitat cognitiva, ja que redueix el deteriorament de la senyalització neuronal produït com a conseqüència de l'envelliment (Gardener i Rainey-smith, 2018).

El tomàquet conté quantitats elevades de carotenoides, en especial de licopè, de vitamina C, de folats i de polifenols, substàncies antioxidants que modulen el dany oxidatiu produït pels ROS. L'interès relacionat amb una dieta rica en tomàquet recau en la menor incidència de neoplàsies i malalties neurodegeneratives (Bogani i Visioli, 2007).

Un altre aliment fonamental de la dieta mediterrània és el peix (Calil, Brucki i Nitrini, 2018). El seu consum aporta àcids grassos omega-3, EPA i DHA, compostos amb activitat antiinflamatòria.

L'oli d'oliva és la font principal de lípids de la dieta mediterrània, ja que conté majoritàriament triglicèrids i en menor proporció fosfolípids, monoglicèrids, diglicèrids, àcids grassos lliures, glucolípid, hidrocarburs, esterols i vitamines liposolubles. L'oli d'oliva més comú en la dieta mediterrània és el verge extra. Aquest oli conté quantitats elevades d'àcid oleic, que disminueix els marcadors inflamatoris com la proteïna C reactiva i el TNF- $\alpha$ , i quantitats significatives de compostos fenòlics, que milloren el flux sanguini cerebrovascular, modulen la composició lipídica de la sang, regulen la producció d'eicosanoides, milloren la síntesi de compostos neurotròfics, disminueixen l'estrès oxidatiu i equilibren la lipèmia postprandial. La ingesta d'oli d'oliva incrementa la concentració d'hidroxitirosol, compost fenòlic amb efectes neuroprotectors i antioxidants que retarden el deteriorament cognitiu causat per l'envelliment (Bogani i Visioli, 2007).

El consum moderat de vi és típic en la majoria d'àpats. El vi conté quantitats remarcables de polifenols, dels quals el més important és el trans-resveratrol, atès que és un agent antiinflamatori i antioxidant (Bogani i Visioli, 2007; Cutrim i Sloboda, 2018).

Els estudis realitzats per Gardener *et al.* (Gardener i Rainey-smith, 2018) demostren que el volum del cervell, de la substància grisa i de la substància blanca és superior en persones que presenten una adherència elevada a la dieta mediterrània. L'adherència elevada a aquesta dieta es relaciona amb una millor funció cognitiva, ja que els tests cognitius realitzats revelen una millora de l'atenció, de la velocitat de processament i de la memòria de treball, resultats que s'associen a una menor incidència de deteriorament cognitiu en persones d'edat avançada majors de setanta anys (Calil, Brucki i Nitrini, 2018; Gardener i Rainey-smith, 2018).

Per altra banda, a Espanya es va realitzar l'estudi PREDIMED (*Prevención con dieta mediterránea*) (Gardener i Rainey-smith, 2018) amb la finalitat d'avaluar l'efecte a llarg termini de la dieta mediterrània en relació amb la funció cognitiva. Els resultats obtinguts relacionen la ingesta d'oli d'oliva i de nous amb millors resultats en els tests MMSE respecte del grup de control. Aquest estudi va posar de manifest que la ingesta d'oli d'oliva millora la fluïdesa, la memòria de treball, l'activitat del lòbul frontal i l'activitat cognitiva global respecte al grup de control, i que la ingesta de fruits secs millora la memòria.

## 5. Conclusions

La realització d'aquest treball permet extreure les conclusions següents:

- La fragilitat cognitiva és una condició de salut associada a l'envelliment que es caracteritza per una reducció de la reserva cognitiva. L'estrès oxidatiu i la neuroinflamació es consideren els mecanismes patogènics principals de la fragilitat cognitiva. La fragilitat requereix una intervenció multimodal que inclogui la realització d'exercici físic, el seguiment d'una dieta sana i equilibrada i l'entrenament cognitiu.
- El DHA és essencial per al funcionament correcte del cervell, atès que presenta efectes antiinflamatoris, manté l'estructura i la funcionalitat de les neurones i augmenta el nombre de neurotransmissors. Nivells baixos de DHA es relacionen amb alteracions a l'hipocamp i, com a conseqüència, en la memòria i l'aprenentatge, alteracions reversibles amb suplementos de DHA.
- La vitamina A és una substància determinant de la plasticitat neuronal, ja que participa en la neurogènesi de l'hipocamp, en la diferenciació cel·lular i en la sinapsi neuronal. Els suplementos de vitamina A poden prevenir i retardar el deteriorament de l'hipocamp causat per una hiposenyalització de l'àcid retinoic.
- El dèficit de vitamines del grup B, en especial de B6, B9 i B12, provoca un augment de la concentració d'homocisteïna, situació que es relaciona amb la fisiopatologia de la fragilitat cognitiva.
- Els polifenols, concretament el trans-resveratrol i els nutrients antioxidants de la dieta, com les vitamines C i E, els carotens, el zinc i el seleni, participen en la resposta antioxidant de l'organisme i protegeixen les cèl·lules del sistema nerviós central del dany oxidatiu.
- La vitamina D és un nutrient neuroprotector, ja que presenta efectes antiinflamatoris, incrementa els factors neurotròfics i protegeix les neurones de les toxines. La  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  regula l'estructura, la fisiologia i el comportament del cervell a l'etapa adulta i protegeix del deteriorament cognitiu causat per l'envelliment.
- Actualment, les dietes habituals de les persones d'edat avançada són riques en sucres, àcids grassos *trans*, carn vermella i productes làctics rics en greix. Tots aquests aliments poden tenir efectes negatius per al funcionament cerebral.
- La dieta mediterrània sembla el model nutricional més eficaç per prevenir la fragilitat cognitiva, ja que és rica en àcids grassos omega-3, antioxidants com carotens, flavonoides, vitamines A, B1, B2, B6, B9, B12, C, D i E, i minerals com magnesi, calci, potassi, iode, zinc i seleni. La combinació de tots aquests nutrients prevé i retarda el deteriorament neuronal patològic que cursa amb estrès oxidatiu, neuroinflamació, menor flux sanguini i resistència a la insulina.

## 6. Bibliografia

- ANTÓN JIMENEZ, M. *et al.* (2014) *Envejecimiento y nutrición. Pautas de intervención nutricional en anciano frágil*. Ed. Sociedad Española de Geriátría y Gerontología, Madrid. Disponible a: [www.segg.es/media/descargas/AcreditaciondeCalidad SEGG/CentrosDia/ENVEJECIMIENTO Y NUTRICION. Anciano fragil.pdf](http://www.segg.es/media/descargas/AcreditaciondeCalidad%20SEGG/CentrosDia/ENVEJECIMIENTO%20Y%20NUTRICION.Anciano%20fragil.pdf). (accedit: febrer-març de 2019)
- AUBERTIN-LEHEUDRE, M. *et al.* (2015) «Frailty Clinical Phenotype: A Physical and Cognitive Point of View». *Nestlé Nutrition Institute Workshop Series*, 83, pp. 55-63.
- AZZOPARDI, R.V. *et al.* (2018) «Increasing use of cognitive measures in the operational definition of frailty - A systematic review». *Ageing Research Reviews* (Elsevier), 43, pp. 10-16.
- BLODGETT, J.M. *et al.* (2017) «A frailty index from common clinical and laboratory tests predicts increased risk of death across the life course». *GeroScience*, 39(4), pp.447-455.

- BOGANI, P., VISIOLI, F. (2007) «Antioxidants in the Mediterranean Diets: An Update». *World Review of Nutrition and Dietetics*, 97, pp. 162-179.
- CALIL, S.R.B., BRUCKI, S.M.D., NITRINI, R. (2018) «Adherence to the Mediterranean and MIND diets is associated with better cognition in healthy seniors but not in MCI or AD». *Clinical Nutrition ESPEN*, 28, pp. 201-207.
- CASEY, C. *et al.* (2019) «Factors associated with serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in older people in Europe: the EUREYE study». *European Journal of Clinical Nutrition* (Springer US), 73(2), pp. 319-328.
- CESARI, M. *et al.* (2013) «Cognitive frailty: Rational and definition from an (IANA/IAGG) International Consensus Group». *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 17(9), pp. 726-734.
- CUI, X. *et al.* (2017) «Vitamin D and the brain: Genomic and non-genomic actions». *Molecular and Cellular Endocrinology* (Elsevier Ireland Ltd.), 453, pp. 131-143.
- CUTRIM, C.S., SLOBODA, M.A. (2018) «A review on polyphenols: Classification, beneficial effects and their application in dairy products». *International Journal of Dairy Technology*, 71(1), pp. 564-578.
- DEVORE, E.E. *et al.* (2013) «The Association of Antioxidants and Cognition in the Nurses' Health Study». *American Journal of Epidemiology*, 177(1), pp. 33-41.
- European Food Safety Authority (2017) *Dietary Reference Values for nutrients: Summary report*. (accedit: març de 2019)
- FITTEN, L.J. (2015) «Psychological Frailty in the Aging Patient». *Nestlé Nutrition Institute Workshop Series*, 83, pp. 45-53.
- FRIED, L.P. *et al.* (2001) «Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype». *The Journals of Gerontology*, 56(3), pp. 146-156. Gardener, S.L., Rainey-smith, S.R. (2018) «The Role of Nutrition in Cognitive Function and Brain Ageing in the Elderly». *Current Nutrition Reports*, 7(3), pp. 139-149.