

Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos

DEFICIENCIA DE VITAMINAS Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER*Yeneisy Lanyau Domínguez¹ y Consuelo Macías Matos²*

RESUMEN: Los trastornos neurocognitivos, asociados con demencias y dentro de éstos la enfermedad de Alzheimer (EA) están alcanzando proporciones epidémicas a nivel mundial, siendo causa de morbilidad y de un elevado número de muertes en individuos de la tercera edad. De los diversos factores de riesgo de la enfermedad, la nutrición adecuada parece jugar un papel protector. En los constituyentes de la dieta, es conocido el rol esencial de ciertas vitaminas del complejo B en la función del cerebro. Existen múltiples evidencias epidemiológicas en individuos de la tercera edad que han mostrado la asociación de los bajos niveles bioquímicos o ingestión de diversas vitaminas con la disminución de las habilidades cognitivas. Investigaciones recientes sugieren que la hiperhomocisteinemia asociada a inadecuados niveles de algunas vitaminas del complejo B puede contribuir al deterioro cognitivo y a la EA. Algunos estudios muestran el rol de la vitamina B₁ en la fisiopatología de la EA. Las vitaminas: A, E, C y β-caroteno, por su papel antioxidante, son consideradas como protectores de esta enfermedad. Las vitaminas han sido usadas para el tratamiento del deterioro cognitivo y la EA en diversos estudios. Estos estudios muestran que las vitaminas son un factor a tener en cuenta tanto en la prevención como en el tratamiento de la enfermedad.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, vitaminas del complejo B, hiperhomocisteinemia, vitaminas antioxidantes, suplemento dietético.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, debido a la tendencia mundial del envejecimiento de la población, el deterioro cognitivo, definido como la disminución del rendimiento de una o más de las capacidades mentales o intelectuales (memoria, orientación, atención, lenguaje, percepción, cálculo, pensamiento abstracto y el juicio, junto a dificultades en el control emocional), asociado con demencia está alcanzando proporciones epidémicas, siendo causa de morbilidad y de un considerable número de muertes e incapacidades en individuos que se encuentran en las edades medias y avanzadas de la vida.^{1,2}

La Organización Mundial de la salud estima que 25-29 millones de personas en el mundo sufren demencia.³ La

prevalencia media de demencia por encima de los 65 años de edad varía entre 2,2 % en África, 5,5 % en Asia, 6,4 % en América del Norte, 7,1 % en América del Sur y 9,4 % en Europa.²

La enfermedad de Alzheimer (EA), forma más común de demencia, es un trastorno degenerativo progresivo que afecta a la persona adulta, a la familia y a la comunidad con una prevalencia del 5-10 % en la población mayor de 65 años de edad y del 30 % o más en la población de más de 85 años.^{4,5}

Se estima que a nivel mundial aproximadamente 18-20 millones de personas sufren esta enfermedad y se pronostica que el número de afectados ascenderá a más de 22 millones de individuos en el año 2025.⁶ Los expertos estiman que en este siglo la EA podrá ser más prevalente que el SIDA, el cáncer y las enfermedades cardiovasculares.³

¹ Licenciada en Bioquímica. Máster en Nutrición en Salud Pública, Investigadora Agregada. Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos (INHA).

² Licenciada en Bioquímica. Doctora en Ciencias Químicas. Investigadora Titular. INHA.

La EA es una enfermedad de etiología desconocida, solo en menos del 1 % de los casos es hereditaria, en el resto se plantea que es producida por una variedad de factores genéticos y ambientales donde la edad (más frecuente a partir de los 65), la historia familiar de demencia (más frecuente si se tiene un pariente en primer grado con la enfermedad y más aún si son varios), ser portador del alelo Epsilon 4 de la apolipoproteína E (ApoE) (especialmente en los casos homocigóticos) y el síndrome de Down han sido identificados como factores de riesgo potenciales.^{4,7} Adicionalmente otras condiciones parecen favorecer la enfermedad: sexo femenino, bajo nivel educacional, orden de nacimiento, algunas exposiciones ocupacionales, la exposición al aluminio en el consumo de agua, hábito de fumar y consumo de bebidas alcohólicas, traumatismos craneoencefálicos y diversas afecciones médicas como depresión, diabetes, hipertensión y otros síntomas vasculares^{4,7-9} y dentro de estos la nutrición parece ser uno de los factores que puede jugar un papel protector en la enfermedad por lo que es de gran importancia conocer y profundizar en aspectos, de deficiencia de vitaminas, lo cual pueda permitir la formulación de criterios para la prevención y tratamiento de esta enfermedad.

DEFICIENCIA DE VITAMINAS Y DETERIORO COGNITIVO

Desde mediados del siglo pasado, se ha hecho evidente que muchos constituyentes de la dieta, desde macronutrientes hasta vitaminas, tienen influencia en la función del cerebro. Para algunos, los efectos notados hasta ahora son bioquímicos mientras que otros han observado, efectos funcionales y de conducta, donde los mecanismos bioquímicos subyacentes aún son oscuros.¹⁰

Es conocido que las vitaminas del complejo B participan como cofactores en importantes reacciones del sistema nervioso (síntesis de neurotransmisores, síntesis de mielina, obtención de energía). Por ello su deficiencia clínica está implicada en desórdenes del cerebro relacionados con la función cognitiva. Así, la deficiencia de tiamina puede guiar al delirio agudo que aparece en el síndrome de Wernicke-Korsakoff (forma de amnesia que aparece en alcohólicos crónicos), la deficiencia de niacina está asociada con demencia, la deficiencia de folato con depresión y demencia reversible, la de B₁₂, con demencia reversible, la de ácido pantoténico con insomnio y la de vitamina B₆ con disfunción electrofisiológica, incluyendo convulsiones.^{11,12}

Investigaciones recientes han destacado el impacto potencial de factores nutricionales y micronutrientes individuales sobre la actividad cognitiva, especialmente en la tercera edad.^{3,11,13-15}

Las personas ancianas frecuentemente tienen mayor riesgo de deficiencias nutricionales como resultado de una pobre ingestión dietética, mayor uso de medicamentos, consumo de alcohol y una disminuida absorción y utilización de los nutrientes, lo cual las hace particularmente vulnerables a los efectos de la nutrición sobre la cognición. Aunque en la mayoría de los casos los efectos de la nutrición son pequeños, cuando las personas de la tercera edad comienzan a desarrollar ligeros deterioros cognitivos, la nutrición puede jugar un papel central en el enlentecimiento del proceso.^{10,13,16}

Aunque se conoce el papel de la nutrición en el envejecimiento, aún se carece de información suficiente sobre los factores de riesgo de la nutrición relacionados con el deterioro cognitivo. Las investigaciones en esta área han sido intensas durante la última década, y los resultados indican que deficiencias subclínicas de nutrientes esenciales (antioxidantes como vitaminas C, E y b-caroteno, vitamina B₁₂, vitamina B₆, folato) y desórdenes relacionados con la nutrición, como hipercolesterolemia, hipertriglicerolemia, hipertensión y diabetes podrían ser factores de riesgo relacionados con la nutrición, los cuales pueden estar presentes por largo tiempo antes de que el deterioro cognitivo se convierta en evidente.^{3,11,13}

Desde la década del ochenta, existen evidencias epidemiológicas que han mostrado una correlación entre los bajos niveles de ingestión o bioquímicos de las vitaminas con la disminución de las funciones neurocognitivas en los adultos mayores (cuadro 1).^{13,17-25}

Goodwin y otros,¹⁷ fueron los primeros que mostraron en 260 adultos mayores de 60 años saludables con bajos niveles en sangre o baja ingestión de folato, B₁₂, vitamina C y riboflavina promedios pobres en los *tests* de memoria y pensamiento abstracto, y así sucesivamente se han observado estos resultados en diversos estudios.¹⁸⁻²⁵

VITAMINAS DEL COMPLEJO B Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La homocisteína, un aminoácido azufrado derivado del metabolismo de la metionina, ha mostrado en diversos estudios ser un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares y accidentes vasculares encefálicos cuando su concentración en plasma es ligeramente elevada.^{26,27}

También investigaciones recientes sugieren que niveles elevados de homocisteína en plasma pueden contribuir a la disminución de la función neurocognitiva y a la enfermedad de Alzheimer.²⁸⁻³⁰

Muchas vitaminas del complejo B están involucradas en el metabolismo de la homocisteína (fig.). La vitamina B₆ (PLP) interviene en la interconversión de la serina-glicina y

CUADRO 1. Evidencias epidemiológicas que correlacionan la ingestión o niveles bioquímicos de las vitaminas con las funciones cognitivas en la población de la tercera edad

| Referencia | Población de estudio | Principales resultados |
|---|--|--|
| - Goodwin J y otros (1983) ¹⁷ | 260 adultos mayores saludables de 60 años y más. | Correlación entre bajas concentraciones de vitamina C, B ₁₂ , B ₂ y ácido fólico con promedios pobres en los <i>tests</i> de memoria y pensamiento abstracto. |
| - Tucker D y otros (1990) ¹⁸ | 28 adultos mayores saludables de 60 años y más. | Relación significativa entre altas concentraciones de B ₁ , B ₂ , ácido fólico, vitamina C, caroteno y vitamina A y respuestas satisfactorias a los <i>tests</i> cognitivos. |
| - Riggs K y otros (1996) ¹⁹ | 70 sujetos hombres de 54 - 81 años. | Correlación entre concentraciones altas de homocisteína y concentraciones bajas de folato y B ₁₂ con habilidades cognitivas pobres. Concentraciones altas de B ₆ se asociaron con mejores resultados de los <i>tests</i> de memoria. |
| - La Rue A y otros (1997) ²⁰ | 137 adultos mayores de 66 - 90 años. | Asociación significativa entre mejor pensamiento abstracto con altos niveles bioquímicos y dietéticos de B ₁ , B ₂ , niacina y ácido fólico. Relación significativa entre el estado nutricional pasado (vitaminas A, E, B ₆ , B ₁₂) y la función cognitiva. |
| - Lindeman R y otros (2000) ²¹ | 795 adultos mayores de 65 años y más. | Asociación significativa entre concentración sérica de folato y mediciones de función cognitiva. |
| - Lee L y otros (2001) ²² | 449 adultos mayores de 60 años y más. | Mujeres que tenían función cognitiva pobre tenían ingesta baja de vitamina A, B ₁ , B ₂ y niacina comparadas con las que tenían un puntaje cognitivo normal. |
| - Ortega R y otros (2002) ²³ | 120 adultos mayores de 65-91 años. | Sujetos con una ingestión de vitamina E por debajo del 50 % de la recomendada y tenían mayor número de errores en el <i>test</i> neurocognitivo en comparación con los de mayor ingestión de vitamina E. |
| - Requejo A y otros (2003) ²⁴ | 168 adultos mayores de 65-90 años. | Sujetos con adecuada capacidad cognitiva mostraron tener una ingestión más alta de vitaminas implicadas en la correcta función del cerebro (tiamina, ácido fólico, vitamina C). |
| - Kado D y otros (2005) ²⁵ | 499 adultos mayores de 70-79 años. | Aquellos con más bajas ingesta de ácido fólico tenían mayor riesgo de deterioro cognitivo y niveles elevados de homocisteína. |

como cofactor de la cistationina beta sintasa, la enzima que irreversiblemente convierte la homocisteína a cistationina. La vitamina B₁₂ es cofactor de la metionina sintasa, la cual participa en la metilación de la homocisteína para formar metionina. El folato en la forma de 5-metiltetrahydrofolato dona el grupo metil en esta reacción. El flavín adenín dinucleotido (FAD), la forma coenzimática de la riboflavina (B₂), actúa como un grupo prostético de la metileno-tetrahydrofolato reductasa la cual interviene en uno de los pasos de reciclaje, para resintetizar el 5-metiltetrahydrofolato.^{3,13}

Adicionalmente, las deficiencias de folato, vitamina B₁₂ y en una menor extensión la de vitamina B₆ han sido asociadas al incremento de las concentraciones de homocisteína en plasma, a tal punto que la hiperhomocisteinemia ha sido

propuesta como indicador de inadecuados niveles de esas vitaminas.^{13,29-31}

Aunque la riboflavina se ha ignorado por largo tiempo, recientemente su estado nutricional ha sido también propuesto como modulador de las concentraciones de homocisteína en plasma en adultos saludables especialmente en sujetos homocigóticos para la mutación común de la methylenetetrahydrofolato reductasa.³² Una baja ingestión dietética y bajas concentraciones de riboflavina en plasma se asocian con elevadas concentraciones de homocisteína.^{33,34}

Se han desarrollado algunas posibles interpretaciones bioquímicas para explicar la relación entre el déficit de vitaminas, elevadas concentraciones de homocisteína en plasma y pérdida de la función neurocognitiva. Niveles inadecuados

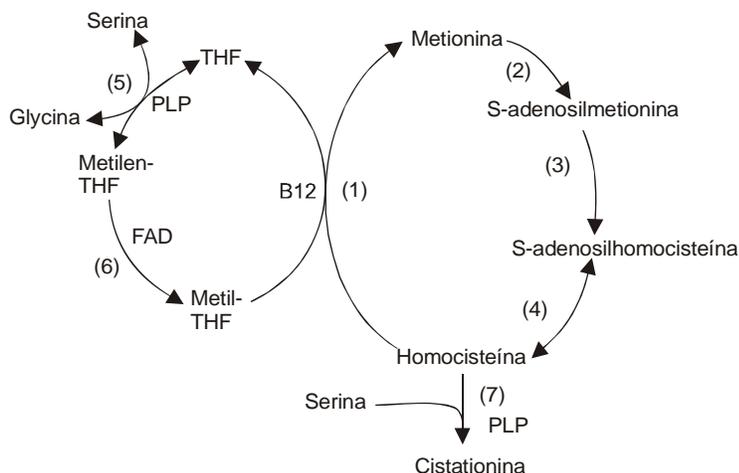


FIG. Metabolismo de la homocisteína. (1): metionina sintasa; (2): L-metionina adenosiltransferasa; (3): metiltransferasa; (4): S-adenosilhomocisteína cisteinasa; (5): serina hidroximetiltransferasa; (6): metileno tetrahidrofolato reductasa; (7): cistationina beta sintasa.

cuados de esas vitaminas pueden conducir a una insuficiente metilación de homocisteína a metionina y a su vez a una síntesis reducida de S-adenosilmetionina, donador universal de grupos metilos, los cuales en cambio podrían restringir la disponibilidad de los grupos metilos que son esenciales para el metabolismo de la mielina, neurotransmisores y membrana de fosfolípidos. Esta hipometilación podría alterar algunas vías metabólicas específicas del cerebro, responsables del deterioro cognitivo.^{13,35}

El exceso de homocisteína tiene un efecto dañino sobre las paredes de los vasos sanguíneos.^{13,35} En la EA y en la demencia vascular se han encontrado concentraciones elevadas de homocisteína.^{26,27,35,36} El Nun Study, encontró en autopsias asociaciones entre casos histológicamente confirmados de EA e infartos cerebrales. Así, hiperhomocisteinemia y EA podrían estar relacionados por los accidentes vasculares encefálicos o enfermedades vasculares.³⁶

Otra línea de discusión abarca directamente a la homocisteína como agente dañino, neurotóxico en cultivo de células, que induce influxo de calcio y estrés oxidativo, amplifica la toxicidad neuronal, y conduce a daño del desoxiribonucleico (DNA) y finalmente a la apoptosis.^{37,38}

Bajas concentraciones séricas o plasmáticas de ácido fólico y B₁₂ se encontraron asociadas a la EA en un gran número de estudios.^{13,29,30,35,39,40}

Algunos estudios informan sobre los bajos niveles en plasma o de ingestión de las vitaminas B₂, B₆ y niacina,⁴¹⁻⁴³ en relación con la EA, mientras esas asociaciones han estado ausentes en otros,^{44,45} por lo cual se requieren más estudios que confirmen el papel de estas vitaminas en la enfermedad.

Especial atención fue dedicada a la tiamina en los años noventa, en relación con esta enfermedad. Se han encontrado la actividad reducida de enzimas dependientes de tiamina como: transcetolasa, el complejo piruvato deshidrogenasa y el complejo alfa-cetoglutarato deshidrogenasa en individuos con EA.^{46,47} Concentraciones bajas en sangre de tiamina están asociadas a la EA.^{48,49} Sin embargo, otros estudios no han encontrado ninguna asociación.^{44,45} Se ha probado que la deficiencia de tiamina en ratas y ratones produce neurodegeneración con características de la EA.⁵

La tiamina se ha usado en dosis farmacológicas en el tratamiento de la enfermedad. Los resultados sugieren que puede tener un ligero efecto beneficioso en el tratamiento.^{51,52}

VITAMINAS ANTIOXIDANTES Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El sistema nervioso central es particularmente vulnerable al daño por radicales libres debido al alto consumo de oxígeno del cerebro, al abundante contenido de ácidos grasos poliinsaturados y a la relativa escasez de enzimas antioxidantes en comparación con otros tejidos.^{53,54}

Existen numerosas evidencias que sugieren 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.^{53,55}

Estudios *in vitro* y en animales sugieren también que varios compuestos con capacidad antioxidante pueden atenuar el estrés oxidativo inducido por la proteína b amiloide (proteína que se acumula en el cerebro de individuos con EA) de ahí que, teniendo en cuenta estos hallazgos las vitaminas (A, E, C y los carotenoides) por sus propiedades antioxidantes han sido objeto de varios estudios en relación con la enfermedad de Alzheimer.^{56,57}

Las concentraciones séricas de las vitaminas E y b-caroteno fueron más bajas significativamente en pacientes con EA, demencia multi-infarto comparada con los sujetos controles. Los niveles de la vitamina A solo fueron significativamente bajos en los pacientes con EA.⁵⁸

En un estudio en 44 pacientes con EA y 37 controles los niveles de la vitamina E en fluido cerebro espinal y en suero fueron significativamente más bajos en los individuos enfermos.⁵⁹

Riviere y otros encontraron que pacientes con EA tenían niveles significativamente más bajos de vitamina C en comparación con los controles, a pesar de que la ingestión

era similar, mientras que los niveles de la vitamina E permanecieron estables.⁶⁰

En un estudio en 4 809 adultos mayores mexicano-americanos los niveles séricos de vitamina E por unidad de colesterol tuvieron una asociación positiva significativa con los resultados de pobre memoria después de un ajuste de todos los factores de riesgo; sin embargo los niveles séricos de las vitaminas A, C, b-caroteno y selenio no se asociaron a los resultados de déficit de memoria.⁶¹

En otro estudio en 25 individuos con probable EA, 17 con probable demencia vascular y 41 controles, los niveles plasmáticos de la vitamina C fueron significativamente más bajos en los sujetos con demencia vascular comparados con los controles, pero no se encontraron diferencias significativas entre estos y los individuos con EA. Los niveles de la vitamina E fueron significativamente más bajos en los sujetos con EA comparado con los controles, mientras que los niveles de b-caroteno eran similares, pero significativamente elevados en aquellos con demencia vascular.⁶²

Se estudió la dieta y algunos marcadores de estrés oxidativo en un grupo de 23 adultos mayores saludables y 20 con la EA. No se encontró diferencia significativa entre ambos grupos en la ingestión dietética de energía, proteínas y micronutrientes tales como carotenos, retinol y a-tocoferol. Las medias de las concentraciones plasmáticas de a-tocoferol y retinol eran más bajas en aquellos con EA que en controles y las medias de las concentraciones de malondialdehído en plasma eran más altas en aquellos con EA.⁶³

Un estudio prospectivo de 6 años en 5 395 holandeses con edades mayores o iguales a 55 años mostró que aquellos individuos con una alta ingestión de vitaminas C y E tenían menor riesgo de tener la EA.⁵³

De manera similar, otro estudio prospectivo durante 7 años en 815 individuos mayores de 65 años estudió la relación entre la ingestión de nutrientes antioxidantes (vitamina E, C y b-caroteno) con la incidencia de EA y encontró que aquellos que tenían una ingestión mayor de vitamina E proveniente de los alimentos tenían un menor riesgo de desarrollar la enfermedad.⁶⁴

Sin embargo en otros dos estudios realizados con el mismo objetivo, uno de ellos en 980 adultos mayores americanos que fueron seguidos durante 4 años, la ingestión de carotenos, vitamina C o vitamina E, ya sea proveniente de suplementos o de la dieta, no estuvo asociada a un riesgo disminuido de la EA.⁶⁵ En otro estudio en 2 459 hombres japoneses-americanos, la ingestión de β -caroteno, flavonoides, y vitaminas E y C no se asoció al riesgo de demencia o sus subtipos.⁶⁶

Los niveles plasmáticos de las vitaminas: C, A, E y los carotenoides: luteína, zeaxantina, betacriptoxantina,

licopeno y α -caroteno con la excepción de β -caroteno fueron significativamente más bajos en enfermos con EA y demencia vascular comparado con los controles.⁶⁷

Quinn y otros, no encontraron diferencias significativas de los niveles de las vitaminas antioxidantes y marcadores relacionados en el fluido cerebro espinal o plasma entre 10 pacientes con EA y 10 controles.⁶⁸

En otro estudio en 93 adultos mayores institucionalizados con edades mayores a 65 años, donde 43 estaban dementes,¹⁵ con EA y 28 con demencia senil y 50 individuos con ningún deterioro cognitivo, se halló que los sujetos controles tenían concentraciones de vitamina C en plasma significativamente más altas que los pacientes con demencia ($p < 0,05$), a pesar de tener similares ingestiones dietéticas. Los niveles de la vitamina estuvieron positivamente asociados con el *test* cognitivo. No se encontraron diferencias entre los grupos ya sea en valores plasmáticos o dietéticos de la vitamina E.⁶⁹

Aunque en algunos estudios estas vitaminas no han estado asociadas a la enfermedad o al deterioro cognitivo, gran parte de los resultados han demostrado que ellas están en menores concentraciones en individuos enfermos con respecto a sanos, indicando que han sido consumidas como resultado de una excesiva producción de radicales libres, por lo que su ingestión proveniente de la dieta o de suplementos vitamínicos puede ejercer un efecto protector ante el deterioro cognitivo y la EA.

SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINAS

Teniendo en cuenta que las vitaminas tanto del complejo B como las antioxidantes pueden ejercer su influencia en la función cognitiva, éstas han sido utilizadas como suplemento en el mejoramiento de las funciones cognitivas y en el tratamiento a las demencias. En el cuadro 2 aparecen los resultados de algunos estudios en este último quinquenio.⁷⁰⁻⁷⁸ En algunos estudios los resultados han sido positivos mientras en otros no. El uso de la vitamina E (2 000 UI/día) y de la selegilina, inhibidor de la monoaminooxidasa (10 mg/día), parecen muy prometedores al demostrarse en un estudio⁷⁹ su efectividad en demorar la progresión de la EA a estadios más avanzados. Los resultados no son concluyentes y se requieren más estudios confirmatorios en este campo.

Las vitaminas juegan un papel importante en el deterioro cognitivo y en la EA, y aunque se requieren más estudios que sigan confirmando su rol en la etiología de la enfermedad, así como los mecanismos mediante los cuales actúan, es destacable que son micronutrientes (ya sean provenientes de la dieta o de suplementos) importantes a tener en cuenta tanto en la prevención como en el tratamiento del deterioro cognitivo y de la EA.

CUADRO 2. Estudios que muestran la influencia del uso de los suplementos vitamínicos sobre la función cognitiva

| Referencia | Población de estudio | Principales resultados |
|---|---|---|
| - Masaki K y otros (2000) ⁷⁰ | 3 385 hombres edad de 71-93. | Significativo efecto protector fue encontrado para demencia vascular y para quienes tomaban ambos suplementos: vitaminas E y C. |
| - Peacock J y otros (2000) ⁷¹ | 12 187 individuos de 48-67 años. | No se encontró asociaciones consistentes entre la ingestión de vitaminas antioxidantes de la dieta o uso de suplementos vitamínicos y mejor función cognitiva |
| - Chandra R (2001) ⁷² | 96 sujetos > 65 años | El grupo suplementado con vitaminas y minerales por 1 año mostró un mejoramiento significativo en todos los <i>tests</i> cognitivos ($p < 0,001$). |
| - Van Asselt D y otros (2001) ⁷³ | 16 individuos | Resultados de <i>tests</i> cognitivos resultaron ser mejores después de inyecciones intramusculares con cobalamina durante 5 meses. |
| - Bryan J y otros (2002) ⁷⁴ | 211 mujeres 56 de 20-30 años 80 de 45-55 años 75 de 65-92 años | Suplementación con ácido fólico 750 µg, 15 mg vitaminas B ₁₂ y 75 mg B ₆ diario por 35 días tuvo un efecto positivo sobre algunas mediciones de la memoria. |
| - Abyad A y otros (2002) ⁷⁵ | 56 sujetos | 40 de 56 pacientes tuvieron mejoramiento cognitivo después de un mínimo de 12 meses con terapia con cobalamina. |
| - Grodstein F y otros (2003) ⁷⁶ | 14 968 mujeres > 70 años | Las mujeres que tenían uso corriente de vitaminas C y E tenían significativamente resultados mejores en los <i>tests</i> cognitivos que aquellas mujeres que nunca habían usado el suplemento vitamínico. |
| - Planas M y otros (2004) ⁷⁷ | 44 pacientes con EA ligero | Después del suministro de suplemento que contenía vitaminas E, C, B ₁₂ , folato y algunos minerales durante 6 meses no se encontraron diferencias significativas en la función cognitiva entre ambos grupos. |
| - Zandi P y otros (2004) ⁷⁸ | 4 740 individuos > 65 años | Aquellos individuos que usaban suplementos de vitaminas E y C combinados se asociaban con una reducida prevalencia e incidencia de la EA. |

SUMMARY: Neurocognitive impairments associated to dementia and particularly Alzheimer's disease (AD) are reaching epidemic levels worldwide, being the cause of morbidity and of a high number of deaths in the elderly. Of the various risk factors of this disease, adequate nutrition seems to play a protective role. It is well known the essential function of some complex B vitamins in brain functioning. There are many epidemiological pieces of evidence in older people that show the association of low biochemical levels of intake of several vitamins with decline in cognitive abilities. Recent research studies suggest that hyperhomocysteinemia related to insufficient levels of some complex B vitamins may contribute to cognitive deterioration and to AD. Some studies show the role of vitamin B₁ in the pathophysiology of AD. Because of their antioxidant role, vitamins A, E, C and carotene are considered as protectors against this disease. Vitamins have been used to treat cognitive deterioration and AD in a number of studies that demonstrate that vitamins are a factor to be taken into account in the prevention and treatment of Alzheimer's disease.

Key words: alzheimer's disease, complex B vitamins, hyperhomocysteinemia, antioxidant vitamins, dietary supplements.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- García O. Prevalencia del deterioro cognoscitivo en personas mayores de sesenta y cinco años de un centro de salud rural. Factores asociados. *Salud Rural* 2002;14(16):1-7.
- Lopes M, Bottino C. Prevalencia de demencia em diversas regioes do mundo. Análise dos estudos epidemiológicos de 1994 a 2000. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60(1):61-9.
- González-Gross M, Marcos A, Pietrzik K. Review article. Nutrition and cognitive impairment in the elderly. *Br J Nutr* 2001;86(3):313-21.
- Cummings J, Cole G. Alzheimer Disease. *JAMA* 2002;287(18):2335-8.
- Clark C, Karlawish J. Alzheimer disease: current concepts and emerging diagnostic and therapeutic strategies. *Ann Intern Med* 2003;138(5):400-10.
- Alzheimer's Disease and Related Disorders Association. General Statistics Sitio de internet [Acceso el 13-5-2002] [1 pantalla]. Disponible en: <http://www.alz.org/>.
- McDowell I. Alzheimer's disease: insights from epidemiology. *Aging (Milano)* 2001;13(3):143-62.
- Juan D, Zhou D, Li J, Wang J. A 2-year follow-up study of cigarette smoking and risk of dementia. *Eur J Neurol* 2004;11(4):277-82.
- Luchsinger J, Tang M, Siddiqui M, Shea S. Alcohol intake and risk of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(4):540-6.
- Fernstrom J. Can nutrient supplements modify brain function?. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl):1669 S-73S.
- Morley J. Food for thought. *Am J Clin Nutr* 2001;74:567-8.
- Bowman B, Russell R, eds. *Conocimientos actuales sobre nutrición*. 8 ed. Washington DC: OPS;2003. p. 201-76.
- Selhub J, Bagley L, Miller J, Rosenberg I. B vitamins, homocysteine, and neurocognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2000;71 (Suppl):614S-20S.
- Solfrizzi V, Panza F, Capurso A. The role of diet in cognitive decline. *J Neural Trans* 2003;110(1):95-110.
- Flood K, Carr D. Nutrition in the elderly. *Curr Opin Gastroenterol* 2004;20(2):125-9.
- Nelson J, Moxness K, Jenson M, Gastineau C. *Dietética y nutrición*. En: *Manual de Clínica Mayo*. 7. ed. Madrid: Harcourt Brace; 1996, p. 56-67.
- Goodwin JS, Goodwin JM, Garry PJ. Association between nutritional status and cognitive functioning in a healthy elderly population. *JAMA* 1983;270:2693-8.
- Tucker D, Penland J, Sandstead III, Milne D. Nutrition status and brain function in aging. *Am J Clin Nutr* 1990;52:93-102.
- Riggs K, Spiro III A, Tucker K, Rush D. Relations of vitamin B₁₂, B₆, folate, and homocysteine to cognitive performance in the Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr* 1996;63:306-14.
- La Rue A, Koehler K, Wayne S, Chiulli S. Nutritional status and cognitive functioning in a normally aging sample: a 6-y reassessment. *Am J Clin Nutr* 1997;65:20-9.
- Lindeman R, Romero L, Koehler K, Chi H. Serum Vitamin B₁₂, C and folate concentrations in the New Mexico Elder Health Survey: correlations with cognitive and affective functions. *J Am Coll Nutr* 2000;19(1):68-76.
- Lee L, Kang SA, Lee HO, Lee BH. Relationships between dietary intake and cognitive function level in Korean elderly people. *Public Health* 2001;115(2):133-8.
- Ortega R, Requejo A, Lopez-Sobaler A, Andres P. Cognitive function in elderly people is influenced by vitamin E status. *J Nutr* 2002;132(7):2065-8.
- Requejo A, Ortega R, Robles F, Navia B. Influence of nutrition on cognitive function in a group of elderly, independently living people. *Eur J Clin Nutr* 2003;57(Suppl1):S54-7.
- Kado D, Karlamangla A, Huang M, Troen A. Homocysteine versus the vitamins folate, B₆ and B₁₂ as predictors of cognitive function and decline in older high-functioning adults: MacArthur Studies of Successful Aging. *Am J Med* 2005;118(2):161-7.
- Blanco F. Hiperhomocisteinemia asociada a múltiples enfermedades, desde la aterotrombosis al Alzheimer: ¿casualidad o causalidad?. *Clin Invest Arterioscl* 2003;15:69-72.
- Brattström L, Wilcken D. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect?. *Am J Clin Nutr* 2000;72:315-23.
- Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques P. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346:476-83.
- Ellinson M, Thomas J, Patterson A. A critical evaluation of the relationship between serum vitamin B, folate and total homocysteine with cognitive impairment in the elderly. *J Hum Nutr Diet* 2004;17:371-83.
- Quadri P, Fragiaco C, Pezzati R, Zanda E. Homocysteine, folate, and vitamin B₁₂ in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia. *Am J Clin Nutr* 2004;80:114-22.
- Ubbink J, Van Der Merwe A, Delport R, Allen R. The effect of a subnormal vitamin B₆ status on homocysteine metabolism. *J Clin Invest* 1996;98(1):177-84.
- Powers H. Riboflavin (vitamin B₂) and health. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1352-60.
- Jacques P, Bostom A, Wilson P, Rich S. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort. *Am J Clin Nutr* 2001;73:613-21.
- McNulty H, McKinley M, Wilson B. Impaired functioning of thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase is dependent on riboflavin status: implications for riboflavin requirements. *Am J Clin Nutr* 2002;76:436-41.
- Nourashémi F, Gillette-Guyonmet S, Andrieu S, Ghisolfi A, et al. Alzheimer disease: protective factors. *Am J Clin Nutr* 2000;71 (Suppl):643S-9S.
- Snowdon D, Greiner L, Mortimer J, Riley K. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: The Nun Study. *JAMA* 1997;277:813-17.
- Ho P, Collins S, Dhitarat S, Ortiz D. Homocysteine potentiates beta-amyloid neurotoxicity: role of oxidative stress. *J Neurochem* 2001;78:249-53.
- Kruman II, Culmsee C, Chan S, Kruman Y. Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *J Neurosci* 2000;20:6920-6.
- Campbell A, Jagist W, Murgas D, Miller J. Low erythrocyte folate, but not plasma vitamin B₁₂ or homocysteine, is associated with dementia in elderly Latinos. *J Nutr Health* 2005;9(1):39-43.
- Malaguarnera M, Ferri R, Bella R, Alagona G. Homocysteine, vitamin B₁₂ and folate in vascular dementia and in Alzheimer disease. *Clin Chem Lab Med* 2004;42(9):1032-5.
- Miller J, Green R, Mangas D, Reed B. Homocysteine, vitamin B₆, and vascular disease in AD patients. *Neurology* 2002;58(10):1471-5.
- Otsuka M, Yamaguchi K, Ueki A. Similarities and differences between Alzheimer's Disease and Vascular Dementia from the viewpoint of nutrition. *Ann N Y Acad Sci* 2002;977:155-61.
- Morris M, Evans D, Bienias J, Scherr P. Dietary niacin and the risk of incident Alzheimer's disease of cognitive decline. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2004;75:1093-99.
- Agbayewa M, Bruce V, Siemens V. Pyridoxine, ascorbic acid and thiamine in Alzheimer and comparison subjects. *Can J Psychiatr* 1992;37(9):661-2.
- Renval M, Spindler A, Ramsdell J, Paskvan M. Nutritional status of free-living Alzheimer's patients. *Am J Med Sci* 1989;298:20-7.
- Heroux M, Raghavendra R, Lavoie J, Richardson J. Alterations of thiamine phosphorylation and of thiamine-dependent enzymes in Alzheimer's disease. *Metab Brain Dis* 1996;11(1):81-8.
- Mastrogiovanni F, Bergeron C, Kish S. Brain alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex activity in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1993;61(6):2007-14.
- Gold M, Hauser R, Chen M. Plasma thiamine deficiency associated with Alzheimer's disease but not Parkinson's disease. *Metab Brain Dis* 1998;13(1):43-53.

49. Molina J, Jimenez-Jimenez F, Hernanz A, Fernandez-Vivancos E. Cerebrospinal fluid levels of thiamine in patients with Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2002;109(7-8):1035-44.
50. Frederikse PH, Farnsworth P, Zigler JS. Thiamine deficiency in vivo produces fiber cell degeneration in mouse lenses. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;258(3):703-7.
51. Mimori Y, Katsuoka H, Nakamura S. Thiamine-therapy in Alzheimer's disease. *Metab Brain Dis* 1996;11(1):89-94.
52. Meador K, Loring D, Nichols M, Zamrini E. Preliminary findings of high -dose thiamine in dementia of Alzheimer's Type. *J Geriatr Psychiatr Neurol* 1993;6:222-9.
53. Engelhart M, Geelings M, Ruitenbergh A, van Swieten J. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer Disease. *JAMA* 2002;287(24):3223-29.
54. Bassett C, Montine T. Lipoproteins and lipid peroxidation in Alzheimer's disease. *J Nutr Aging* 2003;7(1):24-9.
55. Christen Y. Oxidative stress and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71(2):621S-29S.
56. Esposito E, Rotilio D, Di Matteo V, Di Giulio C. A review of specific dietary antioxidants and the effects on biochemical mechanisms related to neurodegenerative processes. *Neurobiol Aging* 2002;23(5):719-35.
57. Pratico D, Delanty N. Oxidative injury in diseases of the central nervous system: focus on Alzheimer's disease. *Am J Med* 2000;109(7):577-85.
58. Zaman Z, Roche S, Fielden P, Frost P. Plasma concentrations of vitamins A and E and carotenoids in Alzheimer's disease. *Age Ageing* 1992;21(2):91-4.
59. Jiménez-Jiménez F, Bustos F de, Molina J, Benito-Leon J. Cerebrospinal fluid level of alpha-tocopherol (Vitamin E) in Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 1997;104(6-7):703-10.
60. Riviere S, Birlouez-Aragon I, Nourashemi F, Vellas B. Low plasma vitamin C in Alzheimer patients despite an adequate diet. *Int J Geriatr Psychiatr* 1998;13(11):749-54.
61. Perkins A, Hendrie H, Callahan C, Gao S. Association of antioxidants with memory in a multiethnic elderly sample using the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 1999;150(1):37-44.
62. Sinclair A, Bayer A, Johnston J, Warner C. Altered plasma antioxidant status in subjects with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Int J Geriatr Psychiatr* 1998;13(12):840-5.
63. Bourdel-Marchasson I, Delmas-Beauvieux M, Peuchant E, Richard-Harston S. Antioxidant defences and oxidative stress markers in erythrocytes and plasma from normally nourished elderly Alzheimer patients. *Age and Ageing* 2001;30:235-41.
64. Morris M, Evans D, Bienias J, Tangney C. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA* 2002;287(24):3230-37.
65. Luchsinger J, Tang M, Shea S, Mayeux R. Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003;60(2):203-8.
66. Laurin D, Masaki K, Foley D, White L. Midlife dietary intake of antioxidant and risk of late-life incident dementia: the Honolulu-Asia Study. *Am J Epidemiol* 2004;159(10):959-67.
67. Polidori M, Mattioli P, Aldred S, Cecchetti R. Plasma antioxidant status, immunoglobulin G oxidation and lipid peroxidation in demented patients: relevance to Alzheimer disease and vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;18(3-4):265-70.
68. Quinn J, Suh J, Moore M, Kaye J. Antioxidants in Alzheimer's disease-vitamin C delivery to a demanding brain. *J Alzheimer's Dis* 2003;5(4):309-13.
69. Charlton K, Rabinowitz T, Geffen L, Dhansay M. Lowered plasma vitamin C, but not vitamin E, concentrations in dementia patients. *J Nutr Health Aging* 2004;8(2):99-107.
70. Masaki K, Losonezy K, Izmirlian G, Foley D. Association of vitamin E and C supplement use with cognitive function and dementia in elderly men. *Neurology* 2000;55(6):901-2.
71. Peacock J, Folsom A, Knopman D, Mosley T. Dietary antioxidant intake and cognitive performance in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study investigators. *Public Health Nutr* 2000;3(3):337-43.
72. Chandra R. Effect of vitamin and trace- element supplementation on cognitive function in elderly subjects. *Nutrition* 2001;17(9):709-12.
73. van Asselt D, Pasman J, van Lier H, Vingerhoets D. Cobalamin supplementation improves cognitive and cerebral function in older, cobalamin- deficient persons. *J Gerontol Biol Sci Med Sci* 2001;56(12):M775-9.
74. Bryan J, Calvaresi E, Hughes D. Short-term folate, vitamin B₁₂ or vitamin B₆ supplementation slightly affects memory performance but not mood in women of various ages. *J Nutr* 2002;132(6):1345-56.
75. Abyad A. Prevalence of vitamin B₁₂ deficiency among demented patients and cognitive recovery with cobalamin replacement. *J Nutr Aging* 2002;6(4):254-60.
76. Grodstein F, Chen J, Willett W. High-dose antioxidant supplements and cognitive function in community-dwelling elderly women. *Am J Clin Nutr* 2003;77:975-84.
77. Planas M, Conde M, Audivert S, Perez-Portabella C. Micronutrient supplementation in mild Alzheimer disease patients. *Clin Nutr* 2004;23(2):265-72.
78. Zandi P, Anthony J, Khachaturian A, Stone S. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements. *Arch Neurol* 2004;61:82-8.
79. Sano M, Ernesto C, Thomas R, Klaubler M. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1997;336(17):1216-22.

Recibido: 16 de mayo de 2005. Aprobado: 17 de junio de 2005.
Yeneisy Lanyau Domínguez. Infanta No. 1158, CP 10300. Ciudad de La Habana. Cuba. E-mail: vitamB@sinha.sld.cu o lanyau@yahoo.com