

Factores del estilo de vida y riesgo de pérdida cognoscitiva, demencia y enfermedad de Alzheimer

Lifestyle factors and risk of cognitive decline, dementia, and Alzheimer's disease

ERIC B. LARSON • SEATTLE, WASHINGTON (E.U.)

Introducción

La segunda mitad del siglo XX fue testigo del surgimiento de las enfermedades relacionadas con la edad. Esto coincidió con el hecho de que ahora, más que nunca, en toda la historia de la humanidad las personas viven más largo tiempo. Mientras más personas han alcanzado una edad avanzada, más importante se ha vuelto el mantener la función cognoscitiva. La discapacidad debida a la pérdida de la función cognoscitiva como en la enfermedad de Alzheimer (EA) es actualmente reconocido como problemáticas de la salud pública. Y la mayoría de las personas le temen más a esta discapacidad que a cualquier otra enfermedad relacionada con la edad.

La segunda mitad del siglo XX también presencié el interés creciente en el papel que juegan los distintos estilos de vida como factores de riesgo de las enfermedades crónicas, tales como enfermedad coronaria, accidente cerebro-vascular y cáncer. Este es un fenómeno relativa-

mente reciente, ya que las palabras “estilo de vida” (*lifestyle*) ni se mencionaban en el diccionario Merriam-Webster's Collegiate Dictionary de 1965; ahora se define como “la forma de vida integrada, consistente de un individuo” y “las actitudes típicas que reflejan la manera de vivir, preferencias, etc., de un individuo o grupo de personas”. Es la forma como vivimos. Hoy en día hay mucho interés en cómo el estilo de vida puede afectar la salud, las enfermedades y el envejecimiento - tanto a nivel de los individuos como de la salud pública en general.

El objetivo de este artículo es revisar cuáles factores relacionados con el estilo de vida pueden afectar la pérdida cognoscitiva relacionada con la edad, la demencia en general, y la EA, que es la forma de demencia que más

Dr. Eric B. Larson: MPH, MACP. Director, Grupo del Centro para Estudios de la Salud. Profesor, Servicios de Medicina y Salud, Universidad de Washington. Seattle, Washington E.U.

prevalece. Voy a considerar una serie de factores que se han descrito recientemente en la literatura médica: exposición en época temprana de la vida, educación y actividad profesional, redes sociales, actividad física y especialmente actividades durante el tiempo libre (tanto físicas como no físicas).

Factores relacionados con el estilo de vida en épocas tempranas de la vida y el riesgo de contraer la enfermedad de Alzheimer

El nivel socio-económico de las personas al comienzo de la vida, afecta el crecimiento y el desarrollo, y se ha demostrado que influye en el riesgo que tienen de contraer otras enfermedades. La madurez del cerebro es continua desde la gestación hasta la adolescencia. El hipocampo, las asociaciones intracorticales y el retículo son los que más tiempo necesitan para madurar y los que muestran los signos más precoces de EA. La hipótesis es que las características al comienzo de la vida, asociadas con un entorno socio-económico bajo y, por lo tanto, con menos estímulo cerebral aumentarían el riesgo posterior de contraer la EA. (1, 2).

En una serie de artículos (1, 2), una estudiante de pregrado de la Universidad de Washington en Seattle, llamada Victoria Mocerí, determinó las variables en épocas tempranas de la vida, de las historias médicas de los pacientes sacadas de los registros del censo de Estados Unidos, usando casos y controles del Registro de Pacientes con Enfermedad de Alzheimer, en un proyecto conjunto con la Cooperativa de Salud de Grupo. Mocerí encontró que el hecho de nacer en áreas más prósperas (es decir en los barrios residenciales) era un factor protector. La relación (OR) = 0.45 (95% CI 0.25-0.82). Las familias numerosas estaban asociadas con mayor riesgo de contraer la EA. Cada hijo adicional aumentaba la relación (OR) de EA en 1.08 (95% CI=1.02-1.15). Si la persona nacía en una familia en la que el padre, cuyo único trabajo consistía en oficios manuales, esto estaba asociado con una relación (OR)=1.8 (95% CI) 1.19-2.73). Mientras más personas hubiera en el hogar mayor riesgo de adquirir la EA posteriormente durante la vida. La presencia de apolipoproteína E4, un factor de riesgo genético conocido de EA, multiplica el riesgo: El tener el genotipo E4, además de vivir en un hogar con más de siete personas, y teniendo un padre trabajando en oficios manuales, estaba asociado con una OR=14.8 (95% CI 4.9-46). Una persona sin el alelo ApoE4 nacida en una familia en la el padre se desempeñaba en oficios manuales no tenía un aumento de riesgo asociado.

Mocerí y otros han llegado a la conclusión de que los factores de estilos de vida relacionados con mejores o peores condiciones socio-económicas al comienzo de la vida aparentemente afectan el riesgo de contraer la EA. Esto vale la pena observarlo de una manera especial, e inclusive puede estar restringido únicamente a las perso-

nas con mayor riesgo genético, una, así llamada, interacción entre los genes y el entorno. Estos hallazgos son consistentes con la hipótesis de la reserva cerebral. Esta hipótesis propone que el riesgo de aparición de la demencia está relacionado con la cantidad de capacidad cerebral o reserva que se logra durante el desarrollo y la tasa a la cual disminuye esta reserva con el envejecimiento o con agresiones al cerebro. Una vez que se cruza en forma vertical un umbral crítico del cerebro, el desequilibrio cognoscitivo (demencia) se vuelve aparente.

Factores del estilo de vida (educación, ocupación, y actividades durante el tiempo libre) y la vitalidad cognoscitiva con el envejecimiento

Los cambios que ocurren en el sistema cognoscitivo relacionados con edad son bastante complejos. Un resumen general y tal vez demasiado simplista es que las habilidades, basadas en el conocimiento, tales como verbales y de comprensión, generalmente se mantienen o se mejoran. Las habilidades que fluyen, basadas en los procesos, (como el razonamiento, la velocidad, y otras que no dependen de la experiencia) muestran deterioros relacionados con la edad. Estos cambios están relacionados con los que ocurren con el envejecimiento en la función cerebral, especialmente la memoria. La función de las regiones pre-frontales de cerebro es la que más cambia con la edad, y las regiones temporal y parietal cambian menos (3, 4).

Hay algunos hallazgos bastante consistentes en la literatura sobre los “factores de los estilos de vida” y la vitalidad cognoscitiva con el envejecimiento. En general, de los estudios que son característicos, tales como el “Seattle Longitudinal Aging Study” y el de “MacArthur Foundation Network on Successful Aging”, sabemos que altos niveles de educación tienen efectos protectores contra el deterioro de la vitalidad cognoscitiva relacionado con la edad. Esta asociación puede estar mediada por el tamaño del campo dendrítico del cerebro, que es mayor si la persona tiene un nivel de educación más alto. Además, la complejidad de la ocupación de las personas influye en la vitalidad cognoscitiva; y esto es especialmente evidente a medida que la gente envejece. Y, un así llamado “estilo de vida comprometido”, con actividades cognoscitivas que estimulen las actividades de recreación, está asociado con niveles de función más elevados. Estas asociaciones son más fuertes aún; esto es muy interesante, en los obreros (o los así llamados trabajadores de overol) que con los que pertenecen a las élites académicas (3).

Hay tres hipótesis excelentes para explicar estos hallazgos:

- De la psicología cognoscitiva viene la hipótesis de que la educación ayuda a compensar, de una manera específica a la ocupación, el deterioro subyacente que ocurre con el envejecimiento.

- De la neuropatología y la neuro-imagenología surge la hipótesis de que las actividades complejas y estimulantes promueven la capacidad de reserva cerebral por medio de efectos neurológicos protectores: la educación protege contra la neurodegeneración y (en animales) puede promover neurogenesis, que puede ser transitoria o duradera.
- La tercera hipótesis es que la experiencia, la práctica y el entrenamiento pueden por sí mismos, moderar el deterioro, según evidencia de estudios con mecanógrafos y jugadores de golf y ajedrez de edad avanzada (3).

¿Cuerpo sano, mente sana? Influencia del buen estado físico en la función cognoscitiva del cerebro

Existe mucha literatura desde las diferentes disciplinas, que tratan de describir la influencia del entrenamiento y el buen estado físico en la función cognoscitiva y cerebral. En relación con el envejecimiento, los resultados son generalmente inconsistentes. Un reciente meta-análisis hecho por Kramer y sus colegas ofrece un buen resumen de los estudios de intervención del buen estado físico, publicados entre 1996 y 2001 (3); también tratan de la plasticidad del cerebro con el envejecimiento. Ese meta-análisis encontró que entrenar para un buen estado físico, especialmente si son tareas que incluyen control de la ejecución, afectaba la función cognoscitiva en las personas mayores. Kramer especuló que el entrenamiento y buen estado físico mejoran la función cognoscitiva en las personas mayores porque aumentan el factor de crecimiento de la insulina – 1 (FCI-1).

El mismo grupo que hizo el meta-análisis, recientemente publicó uno de los estudios más interesantes para responder específicamente este interrogante (5). Examinaron la relación general entre el buen estado cardiovascular y la "salud" del cerebro envejeciendo. Este estudio transversal con 55 adultos mayores relacionó el mapeo del cerebro basado en resonancia magnética con los niveles de buen estado cardiovascular, medido con la prueba de "treadmill" para determinar el consumo máximo de oxígeno (VO₂ max). Encontraron que el buen estado cardiovascular estimado le brinda un efecto profiláctico a la integridad funcional del cerebro que está envejeciendo (5, 6).

Aquí presento las conclusiones a las que llegaron Kramer y sus colegas en su meta-análisis de la función cognoscitiva y la plasticidad del cerebro durante el envejecimiento:

- Investigaciones recientes... ofrecen un cuadro optimista pero con cautela, en relación con la posibilidad de modificar los cambios que ocurren con la edad en la función cognoscitiva y subyacente del cerebro.
- Entre los factores de mayor influencia están el estilo de vida, la ocupación, la experiencia, y el buen estado físico. Pero la relación sigue abierta a interrogantes. Y

éste meta-análisis trata el asunto: ¿Qué pasa con la relación entre el estilo de vida, el desarrollo de la demencia y la EA (6)?

Afortunadamente, existe otro meta análisis, publicado en el 2004 por Laura Fratiglioni y sus colegas (7) del Instituto Karolinska. Su artículo titulado "Un estilo de vida activo y socialmente integrado" puede proteger contra la demencia en épocas posteriores de la vida, clasificó los factores relacionados con el estilo de vida en tres categorías basándose en estudios longitudinales del envejecimiento, empezando con personas no dementes:

- Redes sociales (se sabe que afectan la salud en general, la mortalidad y la enfermedad coronaria).
- Actividades de recreación (se sabe que afectan la sobrevivencia en general).
- La actividad física (se sabe que influye en la mortalidad, enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades crónicas tales como la diabetes y la osteoporosis).

Identificaron 13 estudios describiendo poblaciones en Europa, Norte América y el Japón. Doce de las trece poblaciones evaluadas por lo menos tres años después de haber ingresado al estudio y en el décimo-tercer año, con un rango de uno a siete años de seguimiento. Cinco de los estudios se enfocaron en la demencia en general, tres en EA, y cinco en las dos, demencia y EA (8).

Siete redes sociales fueron el foco de seis estudios longitudinales: dos en Suecia, dos en Francia y las otras en Estados Unidos y Alemania. En cada uno se midieron las redes sociales de manera diferente. En general todas mostraron una relación inversa entre la fortaleza de las redes sociales y la incidencia de la demencia. Sin embargo, notan que el deterioro de la red social, en lugar de representar un factor de riesgo de pre-morbilidad también podría ser una manifestación temprana de demencia.

Fratiglioni y sus colegas identificaron siete estudios que observaron la asociación de tiempo libre, no necesariamente dedicado a la actividad física, y la demencia, EA, o las dos. Cuatro de Estados Unidos, dos de Suecia y uno de Francia. De nuevo, las medidas fueron muy variables, y en algunos estudios combinaron las actividades cognoscitiva y física en los análisis. Algunos incluyeron actividades individuales y otros usaron un puntaje numérico para categorizar el nivel de actividad durante el tiempo libre. En general, las actividades individuales y una mayor actividad física o actividad cognoscitiva durante el tiempo libre estaban asociadas con menor riesgo de EA y de demencia.

Fratiglioni y sus colegas describieron nueve estudios que examinaron la asociación entre actividad física y demencia. De nuevo las medidas de actividad física presentaron muchas variaciones (algunas fueron en términos de minutos, otras por cuartiles, y otras simplemente por tipo de actividad). Los estudios fueron de Estados Unidos (4), Canadá (2), Suecia, Japón y Francia. En general, los resultados fueron confusos. Cuatro de los nueve estudios

reportaron que no había asociación, y otros cuatro reportaron que una mayor actividad estaba asociada con menos riesgo de EA. En el noveno estudio, sólo el baile estuvo asociado con un menor riesgo.

Fratiglioni (7) resumió los resultados en una gráfica de barras comparando la cantidad de estudios que reportaron una asociación con los que reportaron que no había tal asociación de EA, demencia y en general el aspecto cognoscitivo. La mayoría de los estudios reportaron una asociación favorable entre el ejercicio físico, la actividad mental y la red social- siendo la red social la más equívoca.

Estudios más recientes sobre la relación entre la actividad física y el riesgo de EA y demencia

Desde que Fratiglioni y Kramer publicaron su meta-análisis, nosotros y otros autores hemos publicado una serie de estudios (9-12), que están comenzando a desarrollar una evidencia más sólida sobre la asociación de la actividad física y el riesgo de EA y demencia. En enero del 2006, publicamos los resultados de nuestro estudio: "Cambios de pensamiento de los Adultos" (CPA), mirando una cohorte de 1.740 personas de más de 65 años de edad, cuyos puntajes estaban por encima de 25% en una prueba de tamizaje cognoscitivo sacada de una cohorte de personas sin demencia, incluídas en 1994 y 1996, y con un seguimiento promedio de 6.2 años. La incidencia de demencia específica a la edad fue de 13.0 por cada 1.000 personas-año en los individuos que hacían ejercicio físico tres o más veces a la semana, comparadas con 19.7 por cada 1.00 personas-años que ejercitaban menos de tres veces por semana (HR = 0.62, 95% CI – 0.44-0.86). Las personas con el puntaje de desempeño más bajo tenían un mayor riesgo de reducción. Y los resultados fueron similares para el sub-grupo de personas dementes que desarrollaron EA.

Otros estudios recientes también han reportado hallazgos similares: Laurin y colaboradores (13) demostraron que el ejercicio físico estaba asociado con menos riesgo de deterioro cognoscitivo y cualquier tipo de demencia, en el Estudio Canadiense de Envejecimiento y Salud. Abbott y colaboradores (14) encontraron que el caminar estaba asociado con una reducción del riesgo de EA y demencia en Norteamericanos-Japoneses en Hawai. Y Podewils (10), en el Estudio de Salud Cardiovascular de los Estados Unidos, encontró que realizar numerosas actividades físicas estaba asociado a una reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares, especialmente en las personas que no eran portadoras del alelo ApoE4. De manera que cada vez hay mayor consenso en el sentido de que los estudios observacionales recientes muestren una clara asociación entre la actividad física y un retraso en la aparición de la demencia.

Finalmente, recientemente publicamos los resultados

de un estudio que creemos estableció una conexión entre la mente y el cuerpo. Llamado "Funcionamiento físico y futura demencia en las personas mayores", el cual incluyó 2.288 personas de la población CPA sin demencia en el momento de ser incluídas en el estudio de 1994 a 1996. Se les hizo un seguimiento desde 1996 hasta 2003. El objetivo era determinar si la función física estaba asociada con la incidencia de demencia y de EA.

Medimos la función cognoscitiva y física de la línea base. Medimos la función física con una escala de función de desempeño físico con base en el desempeño en cuatro pruebas diferentes: medida del tiempo caminando 10 pies, levantarse y sentarse en forma repetitiva, fuerza de agarre, y una medida del equilibrio de pie. El puntaje varió de 0 a 16 puntos. La incidencia de demencia específica de la edad fue de 53.1 por 1.000 personas-año para la función de desempeño físico con puntaje de 10 o menos (el cuartil más bajo de la población en el momento de ingresar) comparado con 17.4 por 1.000 personas-año para la gente con puntajes de función de desempeño físico por encima de 10. Por cada punto de incremento de la función de desempeño físico hubo un cambio en la relación al azar (RA) de 0.92 para demencia y de 0.94 para EA. Las gráficas de las distribuciones para la función de desempeño físico y los cálculos de demencia hechos según Kaplan-Meier muestran una clara separación con base en los puntajes iniciales de la Función de Desempeño Físico.

Así, la línea base de la función física en la gente sin demencia estaba asociada con la función cognoscitiva. Las personas con una baja función física en la línea base estaban en mayor riesgo de desarrollar demencia y EA. La función de desempeño físico en general, velocidad de la marcha, y equilibrio, estaba asociada con futura demencia en las personas con los puntajes más altos de función cognoscitiva. Y, la fuerza de agarre (posiblemente un signo posterior de riesgo de pre-morbilidad) estaba asociado con demencia futura en las personas con puntajes de desempeño cognoscitivo normales pero un poco más bajos.

Estos hallazgos sustentan la noción de que un deterioro de la función física puede preceder a la aparición de la demencia y de la EA y, que mayores niveles de función física pueden estar asociados con un retraso en la aparición. Esto puede explicar la asociación del ejercicio físico con un riesgo reducido de demencia: A través de la conexión cuerpo-mente entre la función física y la función cognoscitiva, el ejercicio puede beneficiar la función cognoscitiva al mejorar la función física.

Conclusión

Estos hallazgos sugieren que los factores del estilo de vida, y más recientemente, los ejercicios físicos habituales, pueden modular el riesgo de demencia y de EA en épocas posteriores de la vida. Hay tres hipótesis que establecen la posibilidad biológica de un efecto preventivo:

- La hipótesis de la reserva cognoscitiva.
- La hipótesis vascular.
- La llamada hipótesis de estrés.

Estas hipótesis no se excluyen mutuamente (3, 4).

Manton y colaboradores (16) recientemente han especulado sobre la disminución de la prevalencia de discapacidad crónica en Estados Unidos, entre 1982 y 1999, la cual puede reflejar una disminución general en la tasa de trastorno cognoscitivo severo. (La prevalencia en la población de Medicare disminuyó de 5.7% a 2.9%). Manton cree que esto se debe a una disminución en las tasas de demencia mixta, lo que a su vez refleja tres factores:

- Una mayor proporción de personas con más educación entre los ancianos de más edad.
- Disminución en la cantidad de eventos cerebro vasculares debido al tratamiento de la hipertensión arterial.
- Factores neuroprotectores.

Además, artículos recientes publicados en *Science* (17-20) describen fuerzas de evolución selectivas que actúan en un periodo de tiempo relativamente corto, favoreciendo la supervivencia de los genes que causan un aumento en el tamaño del cerebro y mayor densidad microglial.

Habiendo dicho esto, la evidencia reciente sustenta la noción de que las tasas más bajas de deterioro cognoscitivo relacionado con la edad y el riesgo de demencia y EA están asociados con cambios simples en el estilo de vida y los efectos medioambientales. Estos han sido accidentales ya que nadie consideró los cambios en el sentido de que fueran protectores. Aparecían naturalmente.

La magnitud de cada efecto no es muy grande; pero, si las observaciones especulativas de Manton son correctas, podrían tener un efecto profundo en la discapacidad y la salud pública de una sociedad que envejece. También es interesante especular cómo estos cambios pueden estar relacionados con una selección natural a largo plazo actuando a niveles genéticos.

Referencias

1. Mocerri VM, Kukull WA, Emmanuel I, van Belle G, Larson EB. Early life risk factors and the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2000;**54**:415-20.
2. Mocerri VM, Kukull WA, Emanuel I, van Belle G, Starr JR, Schellenberg GD, McCormick WC, Bowen JD, Teri L, Larson EB. Using census data and birth certificates to reconstruct the early-life socioeconomic environment and the relation to the development of Alzheimer's disease. *Epidemiology* 2001;**12**:4383-9.
3. Kramer AF, Bherer L, Colcombe SJ, Dong W, Greenough WT. Environmental influences on cognitive and brain plasticity during aging. *J Gerontol: Medical Sciences* 2004;**59A**(9):940-57.
4. Sapolsky RM. Why stress is bad for your brain. *Science* 1996;**273**(9):749-50.
5. Colcombe SJ, Erickson KI, Raz N, Webb AG, Cohen NJ, McAuley E, Kramer AF. Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *J Gerontol: Medical Sciences* 2003;**58A**(2):176-80.
6. Larson EB, Wang L. Exercise, aging and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004;**18**(2):54-6.
7. Fratiglioni L, Paillard-Barg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004;**3**:343-53.
8. Fratiglioni L, Wang HX, Ericsson K, Maytan M, Winblad B. Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet* 2000;**355**:1315-19.
9. Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, Kukull W. Exercise associated with reduced risk of incident dementia among people aged 65 and older. *Ann Intern Med* 2006;**144**:73-81.
10. Podewils LJ, Guallar E, Kuller LH, Fried LP, Lopez OL, Carlson M, Lyketsos CG. Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: findings from the cardiovascular health cognition study. *Am J Epidemiol* 2005;**161**:639-51.
11. Lytle ME, Vander Bilt J, Pandav RS, Dodge HH, Ganguli M. Exercise level and cognitive decline: The MoVIES project. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004;**18**:57-64.
12. Kayser JJ. Does late-life physical activity or exercise prevent or minimize disablement? A critical review of the scientific evidence. *Am J Prev Med* 2003;**25**(3Sii):129-36.
13. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001;**58**:498-504. [PMID: 11485502]
14. Abbott RD, White LR, Ross GW, Masaki KH, Curb JD, Petrovitch H. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA* 2004;**292**:1447-53. [PMID: 15383515]
15. Wang Li, Larson EB, Bowen JD, van Belle G. Performance-based physical function and future dementia in older people. *Arch Intern Med* 2006;**166**:1115-20.
16. Manton KG, Gu XL, Ukraintseva SV. Declining prevalence of dementia in the U.S. elderly population. *Adv Gerontol* 2005;**16**:30-7.
17. Balter M. Are human brains still evolving? Brain genes show signs of selection. *Science* 2005;**309**:1662-3.
18. Hayakawa T, Angata T, Lewis A, Mikkelsen JS, Varki NM, Varki A. A human-specific gene in microglia. *Science* 2005;**309**:1693.
19. Evans PD, Gilbert SL, Mekel-Bobrov N, Vallender EJ, Anderson JR, Vaez-Azizi LM, Tishkoff SA, Hudson RR, Lahn BT. *Microcephalin*, a gene regulating brain size, continue to evolve adaptively in humans. *Science* 2005;**309**:1717-20.
20. Mekel-Bobrov N, Gilbert SL, Evans PD, Vallender EJ, Anderson JR, Hudson RR, Rishkoff SA, Lahn BT. Ongoing adaptive evolution of ASPM, a brain size determinant in *Homo sapiens*. *Science* 2005;**309**:1720-2.