

Influencia de la dieta en el síndrome de disfunción cognitiva

Autor: **Gary Landsberg** DVM, DACVB, DECAWBM Vice President, CanCog Technologies; Head, Fear Free Research; Practice Certification Veterinarian



El síndrome de disfunción cognitiva (SDC) es un trastorno neurodegenerativo que aparece en perros y gatos geriátricos y que se caracteriza por un deterioro cognitivo gradual y progresivo. El avance de la patología cerebral se manifiesta a través de signos relacionados con el aprendizaje, la memoria, la percepción, la consciencia, las interacciones sociales, el sueño y la actividad.

El diagnóstico de DSC se basa en los signos clínicos descritos por el acrónimo DISH (en inglés) que representa la desorientación (*Disorientation*), las interacciones sociales (*Social interactions*), los ciclos de sueño-vigilia (*Sleep-wake cycles*) y la eliminación inapropiada (*housesoiling*) (y otras conductas aprendidas) ^{21,25}. Además, si bien la actividad puede disminuir con la edad ¹, se observa un aumento en la actividad espontánea a medida que se incrementa la gravedad del SDC ^{34,38,39}. El aumento de la ansiedad y de la agitación

también se asocia con el SDC que va del 46 % en perros con SDC al 4 % en perros no afectados ¹¹. Por lo tanto, el acrónimo DISHAA también incluye ansiedad y actividad alterada (*Anxiety and Altered activity*).

Aunque el deterioro de la capacidad de aprendizaje y de la memoria pueden ser los signos distintivos, la mascota puede mostrarse muy poco afectada hasta que la disfunción se vuelve grave. De hecho, aunque los propietarios suelen comenzar a informar de los cambios asociados con el deterioro cogniti-

vo cuando su mascota tiene 11 años o más, mediante pruebas neuropsicológicas se ha demostrado que los déficits visuoespaciales (*delayed not-matching to position*, DNMP) aparecen ya desde los seis años de edad^{5,36,41}. Aunque los signos clínicos de SDC tienden a ser paralelos a un empeoramiento en el rendimiento en estas tareas, aún no se ha establecido una correlación directa⁴⁷.

Gran parte de la investigación inicial sobre el envejecimiento cerebral y el deterioro cognitivo en perros se ha realizado en beagles en condiciones de laboratorio. Un programa que comenzó en la Universidad de Toronto y se trasladó a CanCog Technologies se ha centrado en establecer protocolos estandarizados para evaluar el deterioro cognitivo y los efectos de las intervenciones terapéuticas. En una etapa inicial se entrena a los perros para encontrar una recompensa de comida en recipientes de comida abiertos y luego se les enseña a desplazar un solo objeto que cubre el recipiente para recuperar el alimento. A continuación se les presentan a los perros dos objetos distintos y solo uno de ellos está asociado con una recompensa de comida. Esta tarea, conocida como aprendizaje por discriminación de objetos, proporciona una medida inicial de la capacidad de aprendizaje de los perros.

Las habilidades cognitivas cambian con la edad de una manera que varía con los sujetos y la tarea. Si bien el aprendizaje de discriminación simple muestra relativamente pocos cambios con la edad, el rendimiento se deteriora cuando los objetos son más similares o implican un aprendizaje más complejo, como la discriminación de tamaño, la memoria de trabajo (DNMP), la función ejecutiva (aprendizaje inverso) y la atención⁴⁷.

El cuidado de la salud cognitiva de animales de compañía sénior

La edad es el principal factor de riesgo para el SDC de modo que la prevalencia y la gravedad de los signos aumentan con la edad²¹. En un estudio de la Universidad de California-Davis, el 28 % de los perros de 11 a 12 años tenían al menos una categoría de DISH y el 10 % tenía dos o más categorías, mientras que en los perros de 15 a 16 años, el 68 % tenía una categoría y el 36% tenía dos o más²⁵. En un estudio reciente, a lo largo de seis meses, el 42 % de los perros sin deterioro progresó hacia un deterioro leve, y el 24 % con deterioro leve progresó a uno moderado. A lo largo de un año, el 71 % pasó de ningún deterioro a uno leve, y el 50 % de moderado a grave²¹. También se ha demostrado que la dieta es un factor de riesgo en perros alimentados con alimentos caseros o comerciales de baja calidad que tienen un riesgo 2,8 veces mayor que los perros alimentados con alimentos comerciales de calidad diseñados para su edad, tamaño o estado de salud¹⁹.

Como los signos iniciales del deterioro cognitivo pueden ser sutiles o leves, la mayoría de los casos no se diagnostican hasta que los signos son lo suficientemente problemáticos para la mascota o el dueño³⁶. En un estudio con 479 perros mayores de ocho años, el 14,2 % se diagnosticaron de SDC pero solo el 1,9 % había sido diagnosticado³⁶. Además, dado que los síntomas subyacentes pueden causar signos de SDC, el cuidado de

las mascotas mayores debería incluir exámenes dos veces al año con cuestionarios de evaluación de la salud y el comportamiento, y pruebas de laboratorio para descartar posibles causas médicas de los comportamientos observados, así como para detectar anomalías subclínicas.

Evaluación de los efectos terapéuticos en el laboratorio y en la clínica

El estrés oxidativo y la inflamación crónica son factores de riesgo para el envejecimiento cerebral acelerado y la enfermedad de Alzheimer (EA) en los seres humanos, y existe una evidencia creciente de que son factores que también se producen en los perros^{5,16,22,31,43,45}. Otros factores de riesgo podrían incluir la deficiencia de ácido docosahexaenoico (ADH)⁶, niveles altos de homocisteína²⁴, bajos de vitamina B6, vitamina B12 y ácido fólico⁷ y presión arterial alta¹⁰. Las estrategias para el manejo y tratamiento del SDC podrían centrarse en reducir el estrés oxidativo, corregir los cambios metabólicos asociados con el deterioro cognitivo y mejorar la función mitocondrial y la salud neuronal mediante terapias nutricionales que aborden estos factores de riesgo^{14,15}. En los seres humanos, las dietas que contienen frutas, verduras, semillas, legumbres, frutos secos y aceites de pescado, como la dieta mediterránea, pueden mejorar la función cognitiva, mientras que las dietas que contienen frutas y extractos vegetales junto con antioxidantes y cofactores mitocondriales (ácido alfa-lipoico y l-carnitina) han demostrado mejorar la función cognitiva en perros^{12,15}. Los efectos beneficiosos también se ven con el ejercicio. En perros de edad avanzada, después de realizar ejercicio tanto "agudo" (24 h) como "crónico" (14 días) en una cinta, se observó una mejora del rendimiento cognitivo y de la consolidación de la memoria⁴⁰. Sin embargo, la combinación de enriquecimiento conductual y nutrición fue más efectiva para retardar la progresión del SDC y mejorar sus signos clínicos en perros²². De manera similar, en mujeres mayores, la combinación de triglicéridos de cadena media (TCM) y ejercicio aeróbico fue más cetogénica que el ejercicio o los TCM por sí solos, y el ejercicio mejoró la tasa metabólica de los cuerpos cetónicos pero no de la glucosa en el cerebro^{5,44}.

La reducción de la capacidad del cerebro para metabolizar la glucosa es una característica común del envejecimiento en animales

Utilización de una Combinación de Nutrientes Neuroprotectores (CNN) en perros sénior

Se ha desarrollado un compuesto elaborado con una mezcla de aceite de pescado, arginina, vitaminas B y antioxidantes seleccionados (*Combinación de Nutrientes Neuroprotectores* o CNN) para abordar los factores de riesgo asociados con el en-

vejecimiento cerebral y la demencia ^{29,31}. El aceite de pescado [ácido docosahexaenoico (ADH) y ácido eicosapentaenoico (AEP)] podría mejorar la función cognitiva corrigiendo las deficiencias de ADH y proporcionando beneficios antiinflamatorios ^{6,46}. La arginina puede mejorar la síntesis de óxido nítrico, que se ha relacionado con la circulación sanguínea, el control de la presión arterial y la cognición ⁸. Las vitaminas B podrían mejorar la función cognitiva al corregir las deficiencias y minimizar el riesgo de que se eleven los niveles de homocisteína ^{31,7}. Los antioxidantes, como las vitaminas E, C y el selenio, ofrecen protección contra el daño oxidativo y el daño inducido por la inflamación tanto en el tejido cerebral como en los vasos sanguíneos ¹³.

Se ha desarrollado un compuesto elaborado con una mezcla de aceite de pescado, arginina, vitaminas B y antioxidantes seleccionados (Combinación de Nutrientes Neuroprotectores o CNN) para abordar los factores de riesgo asociados con el envejecimiento cerebral y la demencia

Se utilizaron 24 beagles (9,1-11,6 años, 12 machos y 12 hembras) en el estudio. En primer lugar los perros recibieron una batería de pruebas cognitivas para distribuirlos en dos grupos equivalentes. Después, se evaluó a los perros durante ocho meses, comenzando con una tarea de discriminación con referencias, de siete a 99 días (donde el perro aprende a localizar la recompensa en la marca más cercana al punto de referencia), seguido de un aprendizaje de discriminación egocéntrica (donde el perro aprende a localizar comida debajo de los objetos en referencia a los lados de su propio cuerpo) y aprendizaje inverso (donde los lados están invertidos). El grupo de perros que había tomado la combinación de nutrientes neuroprotectores (CNN) mostró un rendimiento significativamente mejor que los controles en el segundo componente (punto de referencia-1) de la tarea de discriminación con referencias (punto de referencia 1 cm desde la marca) y en el aprendizaje inverso de una tarea de discriminación egocéntrica. La CNN produjo un aumento significativo de arginina, ácidos grasos omega-3 y alfa-tocoferol. Estos resultados son consistentes con un estudio previo en el que la CNN mejoró la función cognitiva y las tareas de aprendizaje y memoria en gatos adultos y sénior ²⁹. De manera similar, una combinación con una elevada cantidad de ácidos grasos omega-3 y vitaminas B redujo el deterioro cognitivo en personas con deterioro cognitivo leve ²⁷.

El uso de Triglicéridos de Cadena Media (TCM) en perros sénior

La reducción de la capacidad del cerebro para metabolizar la glucosa es una característica común del envejecimiento en animales y puede contribuir al deterioro cognitivo. En los

perros, el metabolismo de la glucosa en el cerebro se reduce significativamente a los 6 años de edad en comparación con el metabolismo que tiene el animal con 1 año de edad. Esta es la edad en la que los déficits visuoespaciales se demuestran por primera vez en los perros ^{20,41}. También se observa una reducción del metabolismo de la glucosa en el cerebro de los ancianos y en la enfermedad de Alzheimer (Hoyer 1991). El suministro de cetonas como fuente alternativa de energía cerebral, en forma de TCM, podría contrarrestar los efectos de los déficits en el metabolismo de la glucosa cerebral ^{28,32}. La suplementación dietética con TCM aumenta los niveles en sangre del cuerpo cetónico beta-hidroxibutirato (BHB) ^{28,32}. Los TCM también pueden mejorar la función cognitiva al aumentar las concentraciones de ácidos grasos poliinsaturados en el cerebro de los perros ⁴².

En esta prueba, se repartieron 24 beagles de 7,5 a 11,6 años, en dos grupos cognitivamente equivalentes en función de una batería de pruebas de referencia. Los grupos se trataron durante ocho meses con una dieta complementada con un 5,5 % de TCM. Se llevaron a cabo pruebas de discriminación espacial con referencias (*landmark test* o prueba topográfica) (días 7 a 92) para el aprendizaje y la función visuoespacial, seguidas de pruebas egocéntricas y una prueba variable de rareza (*od-dity*) para evaluar la atención (en la que el perro debe elegir un objeto entre 2 o más distractores). El grupo que recibió el suplemento con TCM tuvo un rendimiento significativamente mejor en las tareas más difíciles, que incluyeron el punto de



referencia 1 y el 2, el aprendizaje egocéntrico e inverso, y la tarea de discriminación con múltiples distractores. Las mejoras más pequeñas, que no fueron significativas, se observaron en el punto de referencia 0, la discriminación egocéntrica y la discriminación de objetos. En promedio se observaron mejoras a las dos semanas en la adquisición de la tarea de discriminación con referencias con una mejora significativa después de 30 días. El grupo con suplementación con TCM tenía niveles significativamente elevados de BHB ²⁸.

Los beneficios de la dieta con TCM al 6,5 % combinada con la CNN son, probablemente, el resultado de la combinación de ingredientes que actúan juntos

Evaluación clínica de una dieta suplementada con Triglicéridos de Cadena media (TCM) + la Combinación de Nutrientes Neuroprotectores (CNN) en perros sénior con SDC

Más recientemente, Nestle Purina evaluó los efectos de una dieta suplementada con TCM combinada con la CNN en un ensayo clínico en perros que presentaban signos de DISHAA. La razón para el uso selectivo y la eficacia potencial de estos ingredientes se ha discutido anteriormente. A la hora de escoger el cuestionario, el último cuestionario "validado" ²¹ identificó 17 ítems correspondientes a DISH para la detección del deterioro cognitivo en perros. En ese estudio los autores eliminaron categorías de ansiedad y actividad. Sin embargo, los estudios han documentado un aumento de la ansiedad (del 4 % de los perros mayores sin signos al 46 % de los perros con SDC) y un aumento de la actividad locomotora sin objetivo o repetitiva al intensificarse el SDC. Por lo tanto, el cuestionario para este estudio incluyó estas dos categorías, junto con las preguntas de todos los cuestionarios publicados previamente utilizados en estudios de prevalencia y los ensayos terapéuticos, y así asegurar una sensibilidad suficiente para identificar signos de todas las etapas de declive cognitivo ^{11,36,34,39}. Posteriormente, con el análisis estadístico se redujo el número de preguntas y se modificó el cuestionario según la consistencia interna, el análisis factorial, la confiabilidad de las pruebas y las correlaciones entre las preguntas y las categorías.

En este ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, los perros recibieron una dieta complementada con un 6,5 % de TCM y CNN (Purina® Pro Plan® Veterinary Diets NC Neurocare™), una dieta de control o una dieta que contenía un 9 % de TCM y CNN. De los 100 perros que se incluyeron según los cuestionarios de selección inicial y el examen físico, después de la prueba de laboratorio se excluyeron 13 perros adicionales debido a problemas médicos subyacentes que incluyeron problemas renales, hepáticos, Cushing e infecciones del tracto urinario. Por lo tanto, se reclutaron 87 perros (48 machos y 39 hembras) de 52 razas diferentes, y se asignaron 29 a cada grupo.

Al concluir el ensayo de 90 días, las seis categorías de DISHAA mejoraron significativamente en el grupo de 6,5 % MCT + CNN (23/26 mejoraron o no progresaron) y la mejora más grande se dio en la categoría de interacciones sociales. A los 30 días, 5 de las 6 categorías (todas excepto el sueño) habían mejorado significativamente. En comparación, para el grupo de control a los 90 días, 4 de 6 categorías mejoraron significativamente pero no la desorientación ni las interacciones sociales. A los 30 días mejoraron 3 de 6 categorías. Si bien la mejora en el grupo con la dieta de control pudo haber sido un efecto placebo (expectativa de efecto), la dieta de control también contenía algunos de los ingredientes de la CNN (aparte de DHA, EPA y vitaminas C y E) que estaban por encima de los requisitos de la AAFCO, que podrían haber contribuido al beneficio terapéutico.

Para la dieta del 9 % no hubo mejoría significativa en la mayoría de los signos. Este grupo tuvo una mayor tasa de abandono y, por lo tanto, un tamaño de muestra más pequeño, probablemente debido a una menor aceptación de la dieta por parte de los perros. Si bien ambas dietas de prueba dieron como resultado un aumento de ADH y EPA, los niveles en la dieta del 9 % fueron significativamente más bajos, lo que indica que el cumplimiento de la alimentación fue más deficiente ³⁰.

Los beneficios de la dieta con TCM al 6,5 % combinada con la CNN son, probablemente, el resultado de la combinación de ingredientes que actúan juntos, incluidos los niveles más altos de antioxidantes y vitaminas B, el aumento de los ácidos grasos omega-3 para corregir las deficiencias y disminuir la inflamación, un nivel óptimo de arginina para mejorar la circulación sanguínea y la función cognitiva, y TCM para proporcionar cetonas como fuente alternativa de energía para el cerebro.

Nutrición adicional para el cerebro del perro sénior

Otras opciones dietéticas y nutricionales que se han evaluado para mejorar la función cognitiva incluyen: una dieta complementada con ácidos grasos, antioxidantes (vitaminas C y E, betacaroteno, selenio, flavonoides, carotenoides) y ácido dl-alfa-lipoico y l-carnitina que fue más efectivo en combinación con el enriquecimiento ambiental ^{4,22}; un suplemento que combina fosfatidiserina, ginkgo biloba, resveratrol, vitamina E y B6 (Senilife®) ^{3,26}; una combinación de fosfadilserina, ácidos grasos omega-3, vitaminas E y C, l-carnitina, ácido alfalipoico, coenzima Q y selenio (Activait®) ¹⁷; S-adenosilmetionina (SAME, Novifit®) ^{2,33} y una proteína que se encuentra en las medusas que actúa como un tampón de calcio (Neutricks®) ²³. En otro estudio de tres meses de duración, una dieta complementada con extracto de cúrcuma, extracto de té verde, N-acetil cisteína, ácido alfa lipoico y extracto de pimienta negra provocó una mejora significativa en la atención espacial en perros de edad avanzada ¹⁴.

En conclusión, como se demostró en el laboratorio y en los casos clínicos, la nutrición puede ayudar al cerebro de edad avanzada. 🐾

Referencias

- Alexander GE, Chen K, Pietrini P, et al. Longitudinal PET Evaluation of Cerebral Metabolic Decline in Dementia: A Potential Outcome Measure in Alzheimer's Disease Treatment Studies. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 738-745.
- Araujo JA, Faubert ML, Brooks ML et al. Novifit (NoviSAME) tablets improve executive function in aged dogs and cats: implications for treatment of cognitive dysfunction syndrome. *Int J Appl Res Vet Med* 2012; 10:91-8
- Araujo J, Landsberg GM, Milgram NW et al. Improvement of short term memory performance in aged beagles by a nutraceutical supplement containing phosphatidylserine, Ginkgo biloba, vitamin E and pyroxidine. *Can Vet J* 2008; 49: 379-85
- Araujo JA, Studzinski CM, Head E et al. Assessment of nutritional interventions for modification of age-associated cognitive decline using a canine model of human aging. *AGE*. 2005; 27: 27-37.
- Castellano CA, Paquet N, Dionne IJ et al. A 3-month aerobic training program improve brain energy metabolism in mild Alzheimer's disease: Preliminary results from a neuroimaging study. *J Alz Dis* 2017; 56:1459-1468.
- Cole GM, Ma QL, Frautschy SA. Omega-3 fatty acids and dementia. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2009; 81: 213-221.7.
- De Jager CA, Oulhaj A, Jacoby R et al. Cognitive and clinical outcome of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr. Psychiatry*. 2011; 27: 592-600.
- Dong JY, Qin LQ, Zhang Z et al. Effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized, doubleblind, placebo-controlled trials. *Am Heart J* 2011; 162: 959-965
- Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H, et al. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:1104-1113.
- Duron E, Hanon O Hypertension, cognitive decline and dementia. *Arch Cardiovasc Dis* 2008; 101, 181-189.
- Fast, R, Schutt T, Toft N et al. An observational study with long-term follow-up of canine cognitive dysfunction: clinical characteristics, survival, and risk factors. *J Vet Int Med* 2013; 27:822-829
- Feart C, Samieri C & Barberger-Gateau P (2010) Mediterranean diet and cognitive function in older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 13, 14-18.
- Frank B, Gupta S (2005) A review of antioxidants and Alzheimer's disease. *Ann Clin Psychiatry* 17, 269-286.
- Head E, Murphey HL, Dowling AL, et al. A combination cocktail improves spatial attention in a canine model of human aging and Alzheimer's disease. *J Alz Dis* 2012; 32:1029-1042.
- Head E, Nukala VN, Fenoglio KA et al. Effects of age, dietary, and behavioral enrichment on brain mitochondria in a canine model of human aging. *Experimental neurology*. 2009; 220, 171-176
- Head E, Liu J, Hagen TM, et al: Oxidative damage increases with age in a canine model of human brain aging. *J Neurochem* 82:375-81, 2002.
- Heath SE, Barabas S, Craze PG. Nutritional supplementation in cases of canine cognitive dysfunction - a clinical trial. *Appl Anim Behav Sci* 2007; 105: 274-83
- Henderson S. Ketone bodies as a therapeutic for Alzheimers disease. *Neurotherapeutics* 2008; 5, 470-80
- Katina S, Farbakova J, Madari A, et al. Risk factors for canine cognitive dysfunction syndrome in Slovakia. *Acta Vet Scand* 2016; 58: 17 doi: <http://dx.doi.org/10.1186%2Fs13028-016-0196-5>
- London ED, Ohata M, Takei H, et al. Regional cerebral metabolic rate for glucose in beagle dogs of different ages. *Neurobiol Aging* 1983; 4: 121-126
- Madari A, Farbakova J, Katina S et al. (2015) Assessment of severity and progression of canine cognitive dysfunction syndrome using the Canine Dementia Scale (CADES). *Appl Anim Behav Sci* 17: 138-145
- Milgram NW et al. Long term treatment with antioxidants and a program of behavioural enrichment reduces age-dependant impairment in discrimination and reversal learning in beagle dogs. *Exp Gerontol* 2004; 39: 753-765
- Milgram NW, Landsberg GM, Merrick D et al. A Novel Mechanism for Cognitive Enhancement in Aged Dogs with the use of a Calcium Buffering Protein. *J Vet Behav* 2015; 10: 217-222
- Miller JW, Green R, Ramos MI et al. Homocysteine and cognitive function in the Sacramento Area, Latino Study on Aging. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 441-47
- Neilson JC, Hart BL, Cliff KD, et al. Prevalence of behavioral changes associated with age-related cognitive impairments in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 18: 1987-91.
- Osella, MC, Re G, Odore R, et al. Canine cognitive dysfunction syndrome: prevalence, clinical signs and treatment with a neuroprotective nutraceutical. *Appl Anim Behav Sci* 2007; 105: 297-310
- Oulhaj A, Jernerén F, Refsum H, et al. Omega-3 fatty acid status enhances the prevention of cognitive decline by B vitamins in mild cognitive impairment. *J Alz Dis* 2016; 50: 547-57
- Pan Y, Larson B, Araujo JA et al. Dietary supplementation with medium-chain TAG has long-lasting cognition-enhancing effects in aged dogs. *Br J Nutr* 2010; 103: 1746-54
- Pan Y, Araujo JA, Burrows J, et al. Cognitive enhancement in middle-aged and old cats with dietary supplementation with a nutrient blend containing fish oil, B vitamins, antioxidants and arginine. *British J Nutr* 2012; 10, 1-10
- Pan Y, Landsberg G, Mougeot I et al. Efficacy of a therapeutic diet on dogs with clinical signs of cognitive dysfunction syndrome (CDS); a double blinded placebo controlled study. *Proc ACVIM, Washington D.C.*, 2017
- Pan Y, Kennedy AD, Jönsson TJ et al. Cognitive enhancement in old dogs from dietary supplementation with a nutrient blend containing arginine, antioxidants, B vitamins and fish oil, *Br J Nutr* 2018 doi: [org/10.1017/S0007114517003464](https://doi.org/10.1017/S0007114517003464)
- Reger MA, ST, Hale C, et al. Effects of beta-hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults. *Neurobiol Aging* 2004; 25: 311-314
- Rème CA, Dramard V, Kern L et al. Effect of S-adenosylmethionine tablets on the reduction of age-related mental decline in dogs: a double-blind placebo-controlled trial. *Vet Ther* 2008; 9: 69-82
- Rosado B, Gonzalez-Martinez P, Pesini P et al. Effect of age and severity of cognitive dysfunction on spontaneous activity in pet dogs- Part I. Locomotor and exploratory behaviour. *Vet J* 2012; 194: 189-95.
- Salvin HE, McGreevy PD, Sachdev PS et al. The canine cognitive dysfunction rating scale (CCDR): a data-driven and ecologically relevant assessment tool. *Vet J* 2011; 188: 331-336
- Salvin HE et al. Under diagnosis of canine cognitive dysfunction; a cross-sectional survey of older companion dogs. *Vet J* 2010; 184, 277-81
- Selhub J, Bagley LC, Miller J, et al. B vitamins, homocysteine, and neurocognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 614S-620S
- Siwak CT, Tapp PD, Zicker SC, et al. Locomotor activity rhythms in dogs vary with age and cognitive status. *Behav Neurosci* 2003; 117: 813-24
- Siwak CT, Tapp PD, Milgram NW Effect of age and level of cognitive function on spontaneous and exploratory behaviours in the Beagle dog. *Learn Mem* 2001; 8: 65-70.
- Snigdha S, de Rivera C, Milgram NW et al. Exercise enhances memory consolidation in the aging brain. *Front Aging Neurosci*. 2014 Feb 3;6:3. doi: 10.3389/fnagi.2014.00003
- Studzinski CM, Christie LA, Araujo JA et al. Visuospatial function in the beagle dog: an early marker of cognitive decline in a model of human aging and dementia. *Neurobiol Learn Mem* 2006; 86: 197-204
- Taha AY, Henderson ST, Burnham WM. Dietary enrichment with medium chain-triglycerides (AC-1203) elevates polyunsaturated fatty acids in the parietal cortex of aged dogs; implications for treating age-related cognitive decline. *Neurochem Res* 2009; 34: 1619-25
- Taupin P. A dual activity of ROS and oxidative stress on adult neurogenesis and Alzheimer's disease. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry* 2010; 10: 16-21.
- Vandenbergh C, Castellano CA, Maltais M et al. A short-term intervention combining aerobic exercise with medium-chain triglyceride (MCT) is more ketogenic than either MCT or aerobic exercise alone: A comparison of normoglycemic and pre-diabetic older women. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2018 doi: 10.1139/apnm-2018-0367. [Epub ahead of print]
- Weninger SC, Yankner BA. Inflammation and Alzheimer disease: the good, the bad, and the ugly. *Nature Medicine* 2001; 7: 527-28.
- Yurko-Mauro K. Cognitive and cardiovascular benefits of docosahexaenoic acid in aging and cognitive decline. *Curr Alzheimer Res*. 2010;7:190-6.
- Zanghi BM, Araujo JA, Milgram NW. Cognitive domains in the dog: independence of working memory from object learning, selective attention and motor learning. *Anim Cogn* 2015; 18: 789-800

PURINA
PRO PLAN
VETERINARY
DIETS

NC NEUROCARE

LA NUTRICIÓN QUE CAMBIARÁ SU MENTE

Combinación específica de nutrientes neuroprotectores que clínicamente ha demostrado ayudar a mejorar la función cerebral canina ^{1,2}



PRIMERA Y ÚNICA
FÓRMULA CANINA CON
6,5% TCM*



TCM



FUNCIÓN
COGNITIVA



FUNCIÓN
CEREBRAL

Canine NC Neurocare® es la única fórmula cetogénica con un 6,5% de TCM (Triglicéridos de Cadena Media) que proporciona una fuente de energía alternativa para el cerebro^{3,4}. También contiene una combinación específica de nutrientes que ha demostrado ayudar en el declive de la función cognitiva relacionado con la edad.⁵

Para más información contacta con nosotros: info@info.purina.es

References:

1. Pan Y. Enhancing brain functions in senior dogs: a new nutritional approach. *Top Companion Anim Med* 2011;26:10-16.
2. Studzinski CM, MacKay WA, Beckett TL et al. Induction of ketosis may improve mitochondrial function and decrease steady-state amyloid-beta precursor protein (APP) levels in the aged dog. *Brain Res* 2008;1226:209-217.
3. Law TH, Davies ES, Pan Y, Zanghi B, Want E, Volk HA. A randomised trial of a medium-chain TAG diet as treatment for dogs with idiopathic epilepsy. *Br J Nutr* 2015;114:1438-1447.
4. Packer RM, Law TH, Davies E, Zanghi B, Pan Y, Volk HA. Effects of a ketogenic diet on ADHD-like behavior in dogs with idiopathic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2016;55:62-68.
5. Pan Y. Efficacy of a Therapeutic Diet on Dogs with Signs of Cognitive Dysfunction Syndrome. 2017. *ACVIM Forum* (National Harbor, Maryland)

*Basado en la cantidad de TCM declarada en la composición

PURINA Su Bienestar, Nuestra Pasión.™