

TRABAJO DE FIN DE GRADO



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

“Efectos de la Dieta Mediterránea en la enfermedad de Parkinson”

AUTOR: JAVIER NAVAJAS MARÍN

TUTORA: YOLANDA BAYÓN PRIETO

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	4
a) Enfermedad de Parkinson.....	4
b) Dieta Mediterránea.....	9
c) Relación entre Dieta Mediterránea y Enfermedad de Parkinson.....	11
2. OBJETIVOS.....	13
3. METODOLOGÍA.....	14
4. RESULTADOS OBTENIDOS.....	15
a) La dieta mediterránea y menor riesgo de la enfermedad de Parkinson.....	15
I. Menor riesgo de padecer Enfermedad de Parkinson.....	15
II. Menor progresión de la Enfermedad de Parkinson.....	17
III. Relación de la Dieta Mediterránea con la duración de la enfermedad.....	17
b) Mecanismos neuroprotectores de la Dieta Mediterránea.....	18
I. Aceite de oliva y vino.....	18
II. Grasas de la dieta.....	22
III. Efecto de la Dieta Mediterránea en biomarcadores de neurodegeneración	22
IV. Eje intestino-cerebro.....	25
c) Dieta Mediterránea en la disminución de complicaciones y mejora del estilo de vida de los pacientes de Parkinson.....	28
5. DISCUSIÓN.....	30
6. CONCLUSIONES.....	31
7. BIBLIOGRAFÍA.....	32

ABREVIATURAS

DM: Dieta Mediterránea

EP: Enfermedad de Parkinson

SN: Sustancia negra (cerebro)

MAO: Monoaminoxidasa B

OLE: Oleuropeína

HT: Hidroxitirisol

GABA: ácido γ aminobutírico

LPS: Lipopolisacáridos

ROS: Especies reactivas de oxígeno

N2a: Neuroblastoma

RSV: Resveratrol

API: Apigenina

PKA: Proteína quinasa A

GSK-3: Glucógeno Sintasa Quinasa-3

SOCS: Proteínas supresoras de señalización de citocinas

PUFA: Ácidos grasos poliinsaturados

BuChE: Butirilcolinesterasa

AChE: Acetilcolinesterasa

LOX: Lipoxigenasa

SNC: Sistema nervioso central

SCFA: Ácidos grasos de cadena corta

Snpc: Sustancia negra pars compacta

αSyn: α sinucleína

CFC: Cuestionario de frecuencia de consumo

GI: Gastrointestinal

SIRT1: Sirtuína-1 desacetilasa dependiente de NAD

Ach: Acetilcolina

IMC: índice de Masa Corporal

RESUMEN

La Enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa crónica cuya tasa de incidencia está aumentando constantemente. Asimismo, hay indicios de que la DM puede tener efectos beneficiosos sobre esta enfermedad, por lo que resulta de utilidad y de interés investigar el papel neuroprotector que desempeña la Dieta Mediterránea en estos pacientes. Para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica on line de artículos de investigación que estudian la relación entre ellas. En este trabajo se observó que existe una asociación entre la adherencia a la DM y el menor riesgo de padecer EP y que la alimentación bajo el patrón alimentario de la DM ayuda a tener un mejor control de la enfermedad, disminuyendo las complicaciones y dando protección al sistema neuronal. En conclusión, la DM puede ayudarnos a prevenir y controlar la EP, tanto por su efecto antiinflamatorio y neuroprotector, como por sus cambios en el microbioma; aunque se necesita realizar más ensayos “in vivo” y seguir investigando acerca de los mecanismos involucrados.

PALABRAS CLAVE

Dieta Mediterránea (DM), Enfermedad de Parkinson (EP), neuroprotección.

ABSTRACT

Parkinson's disease is a chronic neurodegenerative disease whose incidence rate is constantly increasing. Likewise, there are indications that DM may have beneficial effects on this disease, so it is useful and interesting to investigate the neuroprotective role played by the Mediterranean Diet in these patients. For this, an online bibliographic search of research articles that study the relationship between them was carried out. In this work, it was observed that there is an association between adherence to DM and a lower risk of suffering from PD and that eating according to the DM eating pattern helps to have better control of the disease, reducing complications and giving protection to the patient. neural system. In conclusion, DM can help us prevent and control PD, both because of its anti-inflammatory and neuroprotective effect, and because of its changes in the microbiome; although it is necessary to carry out more “in vivo” tests and continue investigating the mechanisms involved.

KEY WORDS

Mediterranean Diet (DM), Parkinson Disease (EP), neuroprotection.

1. INTRODUCCIÓN

a) PARKINSON

La enfermedad de Párkinson es el trastorno neurodegenerativo relacionado con la motilidad más común en el mundo. Este trastorno se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra pars compacta, y depósitos de α -sinucleína con fallos en su plegado, denominados cuerpos de Lewy. La prevalencia en la población general de EP es de 0,3%, pero conforme envejecemos, va aumentando; siendo la prevalencia en mayores de 60 años del 1%, y en mayores de 80 años del 3%.

Las neuronas dopaminérgicas son el conjunto de células cerebrales del sistema nervioso cuya función principal es segregar dopamina. La liberación de este neurotransmisor activa ciertas zonas encefálicas que posibilitan funciones varias (funciones cognitivas, movimiento, motivación, etcétera). La dopamina (figura 1) se forma en el citoplasma neuronal (en el soma de la neurona), y por los axones viaja a través de las células gracias a vías constituidas por neuronas interconectadas. La dopamina es una catecolamina que activa los receptores de las vías dopaminérgicas, para que sea liberada y recaptada a través de estas mismas vías para activar funciones cognitivas.

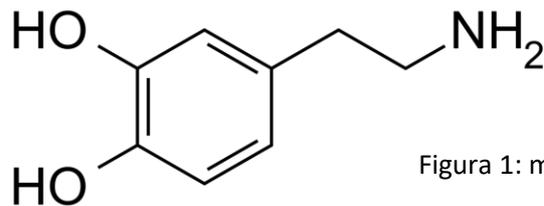


Figura 1: molécula de dopamina

Hay ocho vías dopaminérgicas, pero en cuanto a la importancia en el desarrollo de sus funciones, destacan cuatro (figura 2): **(1)**

1. Vía mesocortical: la dopamina se transporta desde la zona tegmental ventral hasta la corteza frontal. Los daños en esta vía están relacionados con el deterioro cognitivo.
2. Vía tuberoinfundibular: la dopamina se transporta desde el hipotálamo hasta la hipófisis, donde influye en importantes hormonas como la prolactina.
3. Vía mesolímbica: la dopamina se transporta desde la zona tegmental ventral hasta el núcleo accumbens.
4. Vía nigroestriatal: la dopamina se transporta desde la sustancia negra hasta el cuerpo estriado, y esta vía es la que nos interesa especialmente en el Parkinson ya que una de las principales funciones de esta vía es el control motor.

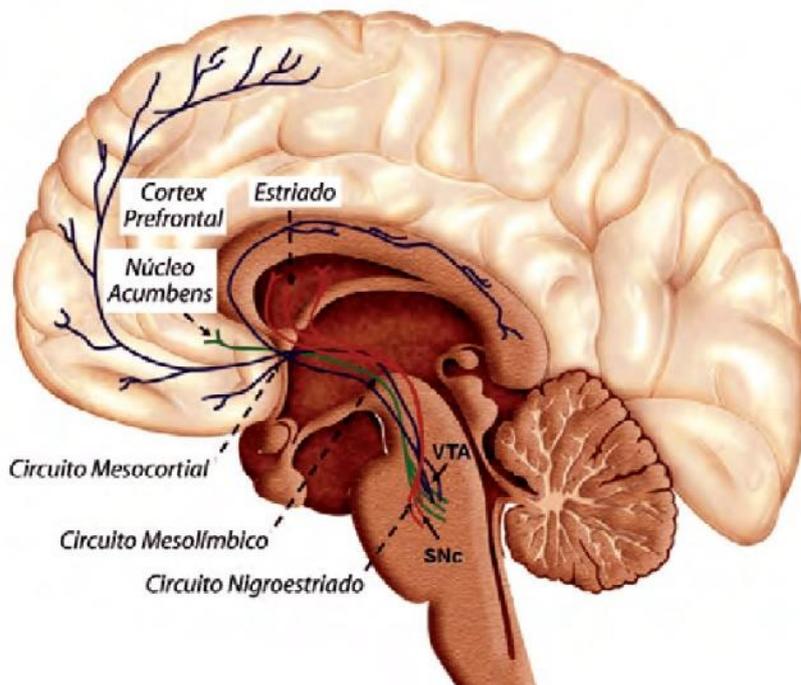


Figura 2: Principales vías dopaminérgicas, siendo VTA la zona tegmental ventral, y SNc a la sustancia negra. Vía https://www.researchgate.net/figure/Figura-1-Vias-dopaminergicas-en-el-cerebro-humano_fig1_328368322

Las funciones principales de las neuronas dopaminérgicas son: **(1)**

1. Regulan procesos cognitivos: en los lóbulos frontales del cerebro tienen gran importancia en procesos de desarrollo y procesos cognitivos como la atención, la habilidad de resolución de problemas o la memoria. Aquí la liberación de la dopamina está relacionada con el flujo de información, ya que actúa como mediador. Por ello, cuando se lesionan estas regiones aparecen enfermedades como el Parkinson.
2. Posibilitan el movimiento: la dopamina está directamente relacionada con el movimiento controlado. Como consecuencia de lesiones en estas neuronas, obtenemos los síntomas más característicos de esta enfermedad, los síntomas motores.
3. Regulan la motivación y la sensación de placer.

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

El envejecimiento es el mayor factor de riesgo para padecer EP. Por otra parte, algunas formas de EP están causadas por factores ambientales o por mutaciones genéticas. Las mutaciones genéticas se suelen asociar a una herencia autosómica recesiva, y son más comunes en pacientes menores de 40 años; siendo la mutación más común es en el gen de parkina, ya que lo vemos en la mitad de los casos familiares y en más del 10% de los casos esporádicos.

Entre los factores ambientales más comunes que aumentan el riesgo de padecer EP encontramos los traumatismos craneoencefálicos repetidos y la exposición a químicos como pesticidas. Sin embargo, se ha demostrado la capacidad protectora de otros factores ambientales (en cantidades apropiadas) tales como la cafeína, el alcohol o el consumo de antiinflamatorios.

La prevalencia de la EP se estima aproximadamente en el 0,3% de la población general; mientras que la incidencia estimada es de 8-18 por cada 100.000 habitantes por año. La prevalencia y la incidencia de la EP es casi el doble en hombres que en mujeres, además de ser más del 98% de los pacientes mayores de 60 años. **(2)**

FISIOPATOLOGÍA

En cuanto a la fisiopatología de la EP, como se comenta anteriormente, se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas que posteriormente deriva en la despigmentación de la sustancia negra pars compacta y la presencia de cuerpos de Lewy. Se estima que en el momento del diagnóstico aproximadamente el 60% de estas neuronas se han perdido.

Los cuerpos de Lewy son inclusiones intraneuronales compuestos principalmente por α -sinucleína y ubiquitina, además de otras proteínas. La α -sinucleína tiene tendencia a plegarse, lo que causaría que se vuelva insoluble y forme agregados de amiloide que se acumulan formando inclusiones. Como intermediarios de este proceso se encuentran los tóxicos que deterioran la función de las mitocondrias o dañan las membranas biológicas; produciéndose un mayor cúmulo de esta α -sinucleína.

La α -sinucleína tiende a propagarse a través de las neuronas, comenzando en el núcleo motor dorsal de los nervios glosofaríngeo y vago y el núcleo olfatorio anterior, siguiendo por el tronco encefálico hasta la mesocorteza, allocorteza y finalmente neocórtex. Algunos estudios sugieren que la agregación de α -sinucleína puede comenzar en plexos del intestino y a partir de ahí extenderse, lo que lo relacionaría con el microbioma intestinal. **(3)**

CLÍNICA

En cuanto a la clínica, encontramos características tanto motoras, como no motoras; sin embargo, todos los pacientes tienen que responder a una clínica central común que desaparezca tras la aplicación de una terapia dopaminérgica, que consiste en la aplicación de análogos sintéticos de dopamina, con el fin de ver si existe una mejora en los síntomas motores, y poder realizar el diagnóstico. (Figura 3)

En la clínica central, encontramos entre los síntomas motores más comunes el temblor, la hipocinesia, la rigidez asimétrica, la bradicinesia, la inestabilidad postural, las alteraciones en la marcha y en el habla, la hipomimia, la alteración del parpadeo, etcétera. Para el diagnóstico, estos síntomas motores son determinantes si continúan tras la terapia dopaminérgica (de la que hablaremos a continuación).

Respecto a los síntomas no motores encontramos la hiposmia, demencia, síntomas genitourinarios (mayormente la frecuencia con la que se orina), síntomas gastrointestinales (vaciado gástrico, estreñimiento, etcétera), disfagia, alteraciones del sueño y la vigilia, síntomas psiquiátricos (depresión, ansiedad, apatía, psicosis) y síntomas vasculares (valoraciones de la presión arterial). **(4)**



Figura 3: Esquema de síntomas de EP

Las fases de la enfermedad de Parkinson son: **(45)**

-Fase prediagnóstica: los pacientes con síntomas parkinsonianos, que no cumplen estrictamente los criterios diagnósticos.

-Fase premotora: pacientes con síntomas no motores como disociación del olfato, estreñimiento, etcétera.

-Fase preclínica: cambios fisiológicos detectables utilizando biomarcadores.

-Fase pre fisiológica: no tienen evidencia de enfermedad de Parkinson, pero algunos estudios (genéticos, por ejemplo) los convierten en población de alto riesgo de desarrollarla.

La fase prodrómica es aquella donde aparecen señales que preceden a la enfermedad de Parkinson. Estos síntomas aparecen antes del desarrollo de la propia enfermedad.

TIPOS DE PARKINSON

La EP puede clasificarse de varias formas, en torno a sus síntomas, al tiempo desde que aparece la enfermedad, etcétera. La clasificación más común es la que se hace en base a sus causas: **(5)**

1. Parkinson primario. Puede ser de origen genético, esporádico o asociado a otros procesos degenerativos u otros trastornos.
2. Parkinson secundario. Tiene su origen en otras causas. Las más comunes son el traumatismo craneal repetido, la ingesta de toxinas o medicamentos, o a causa de otras enfermedades infecciosas o metabólicas.

En este trabajo prestaremos especial atención al Parkinson secundario.

TRATAMIENTO

En cuanto al tratamiento de la EP, encontramos que no hay tratamientos modificadores de la enfermedad, si no que se centran principalmente en el abordaje de síntomas, predominantemente en la vía dopaminérgica.

Los tratamientos más destacados son: **(6)**

1. Levodopa (Figura 4): es el tratamiento principal para los síntomas motores. Esta cruza la barrera hematoencefálica y se convierte en dopamina en las neuronas no afectadas de la sustancia negra pars compacta (SNpc). Este tratamiento puede tener efectos secundarios, y se sigue estudiando la forma de su administración para evitar las fluctuaciones motoras.
2. Agonistas de la dopamina: estimulan directamente los receptores de dopamina. No son tan eficaces para abordar síntomas motores como el Levodopa, pero se relacionan directamente con un riesgo reducido de discinesia. Tiene efectos secundarios similares al Levodopa.
3. Inhibidores de la monoaminoxidasa B (MAO-B) y safinamida: su potencial terapéutico viene dado por la disminución del metabolismo de la dopamina, por lo tanto, prolonga y potencia la acción dopaminérgica. Se utiliza en la EP precoz, ya que no es tan potente como el Levodopa, pero tampoco tiene tantas complicaciones.

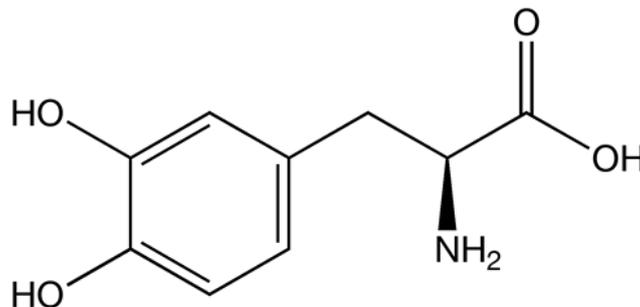


Figura 4: Molécula de Levodopa

b) DIETA MEDITERRÁNEA

La dieta mediterránea es el modo de alimentación saludable basado en la cocina tradicional de la cuenca mediterránea. Actualmente, la UNESCO reconoce esta pauta alimentaria como uno de los elementos de la Lista Representativa del Patrimonio Cultural Inmaterial de la Humanidad.

La dieta mediterránea además de ser una pauta nutricional, rica y saludable, es una herencia cultural que representa formas de cocinar, productos típicos incluso costumbres de la cuenca Mediterránea. **(7)**

PATRÓN ALIMENTARIO

La dieta mediterránea recomienda la ingesta de 1 o 2 raciones de pan, pasta, arroz u otros en cada comida, siendo estos a poder ser integrales, ya que muchos nutrientes como el magnesio, fósforo y fibra, se pueden perder durante el procesado. Además, en cada ingesta añadir 2 o más raciones de verduras y 1 ración de frutas mínimo.

Diariamente, se recomienda el consumo de 2 raciones de lácteos, y 1 o 2 raciones de frutos secos o semillas. Respecto al consumo semanal, indica que es apropiado la ingesta de 2 raciones semanales de carne blanca, al igual que de pescado y de legumbres que pueden llegar a ser 3 raciones/semana. Respecto a los huevos, se consumirán entre 2 y 4. Respecto a la carne roja debemos consumir 1 ración semanal, al igual que la procesada. Los alimentos dulces intentaremos consumir esporádicamente, siendo el máximo semanal 2 raciones.

Además de estas recomendaciones dietéticas, se aconseja beber el vino con moderación, realizar actividad física diaria, tener un descanso adecuado, consumir productos tradicionales, locales y que respeten el medio ambiente. (figura 3). **(7)**

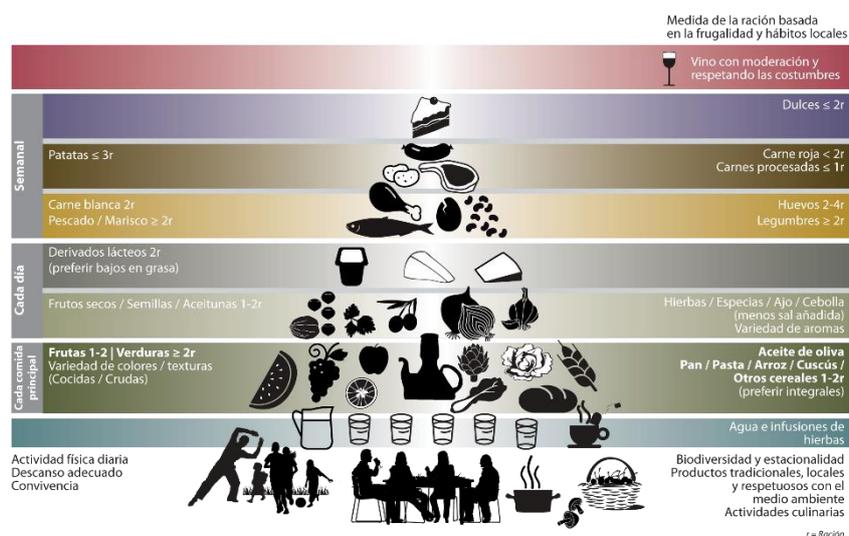


Figura 3: pirámide oficial de la Dieta Mediterránea. **(7)**

BENEFICIOS GENERALES DE LA DIETA MEDITERRÁNEA

1. Alto consumo de alimentos de origen vegetal (frutas, verduras, legumbres, champiñones y frutos secos):
Estos alimentos son la principal fuente de vitaminas, minerales y fibra de la dieta, y además son ricos en agua y normalmente frescos (evitando procesados). Además, el alto consumo de alimentos ricos en antioxidantes naturales, junto con la fibra, sirven para prevenir varias enfermedades, entre las que destacan las cardiovasculares.
2. Fruta fresca como postre habitual, dejando los postres azucarados y/o dulces para un consumo esporádico.
3. El pan y los cereales al ser consumidos diariamente nos dan la cantidad de hidratos de carbono necesarias para obtener la energía que necesitamos. Evitando así problemas de malnutrición, enlazándolo con la actividad física diaria.
4. Consumir preferiblemente alimentos poco procesados, al consumirlos frescos, podemos ingerir alimentos como las frutas y verduras con la mayor densidad nutricional posible; evitándonos además aditivos u otros componentes no saludables añadidos durante el procesado.
5. El consumo diario de lácteos nos aporta proteínas de un alto valor biológico, además de los minerales y vitaminas contenidos en estos productos. Asimismo, el consumo de lácteos fermentados como el yogur está asociado con una mejora en la flora intestinal, debido a que contienen microorganismos vivos capaces de darnos estos beneficios.
6. La carne roja debe consumirse con moderación y a poder ser como ingrediente en guisos u otros preparados culinarios, reduciendo así el riesgo de enfermedades (principalmente coronarias).
7. Consumir pescado en abundancia, principalmente el pescado azul, debiendo consumirse 2 raciones semanales para garantizar el beneficio de las grasas (mayoritariamente poliinsaturadas) de estos animales. Además, es rico en vitamina A, vitamina D y omega 3.
8. El aceite de oliva se utiliza como principal grasa de adición, ya que tiene un perfil lipídico muy favorable para nuestra salud. Se propone que estas grasas sean las únicas ingeridas siguiendo un patrón dietético mediterráneo.

Además de todos estos importantes beneficios, tenemos en los que se centra principalmente este trabajo, la respuesta antiinflamatoria y el efecto neuroprotector.

c) RELACIÓN ENTRE DIETA MEDITERRÁNEA Y ENFERMEDAD DE PARKINSON

La alimentación es una de las variables más importantes para una vida sana. La Dieta Mediterránea, a parte de todos los efectos cardiovasculares positivos que tiene, tiene un gran carácter neuroprotector. La EP es una de las enfermedades neurodegenerativas con más prevalencia, por lo tanto, es de especial interés ver cómo afecta la alimentación en el proceso de esta enfermedad.

Varios estudios observacionales en los últimos 5 años evalúan la capacidad de la DM de protegernos del deterioro cognitivo y demencia, concluyendo que efectivamente están correlacionados, además de favorecer la salud cerebral. Esto puede ocurrir ya que mecánicamente, los polifenoles vegetales pueden activar vías moleculares similares a las de las dietas de restricción calórica, como por ejemplo la cetogénesis, que consiste en la obtención de energía a partir de los ácidos grasos. En el cerebro, los cuerpos cetónicos parecen presentar efectos neuroprotectores al aumentar la producción de ATP mitocondrial, de glutamato, de NADPH (cofactor involucrado en la síntesis de dopamina) y de GABA (ácido γ -aminobutírico). Por otra parte, este efecto protector se ve potenciado por el alto consumo de fibra dietética, un correcto perfil dietético, y sustancias antiinflamatorias del aceite de oliva como los estilbenos, que previenen la translocación nuclear de NF- κ B y, por tanto, la consiguiente liberación de citocinas proinflamatorias. **(8)(11)**

Además, el aceite de oliva se propone en la DM como principal fuente de grasas y de energía en nuestra alimentación, tanto por su perfil lipídico como por sustancias exclusivas del olivo que concede al aceite de oliva este potencial terapéutico. El olivo tiene la capacidad de sintetizar compuestos fenólicos (localizados mayormente en las hojas), que utiliza para autoprotgerse frente a hongos y otros microorganismos. Los fenoles son los principales antioxidantes encontrados en el AOVE. Entre las principales actividades biológicas de los fenoles encontramos: interfieren en la homeostasis bioquímica, están involucrados en la respuesta antiinflamatoria y modulan la capacidad y el estado redox tras la acción directa sobre enzimas, proteínas y diferentes vías de señalización. **(8)(9)** Las principales subclases fenólicas son los ácidos fenólicos, los flavonoides, los alcoholes fenólicos, los lignanos y los secoiridoides. El contenido de polifenoles, además, es el responsable del sabor en las diferentes variedades de aceite de oliva: mientras el hidroxitirosol determina el sabor amargo, el escozor a nivel de faringe con la ingesta de AOVE se debe al oleocantal, tal y como es descrito por Beauchamp et al., en 2005.

El tejido cerebral tiene unos altos requerimientos de oxígeno y tasa metabólica; además, sus células tienen poca protección frente al estrés oxidativo (tienen pocas defensas antioxidantes). El estrés oxidativo ocurre cuando hay un desequilibrio entre la producción y eliminación de radicales libres, que nos lleva a una producción anormal de especies reactivas de oxígeno (ROS). Numerosos estudios han afirmado que los antioxidantes del AOVE tienen la capacidad de contrarrestar el estrés oxidativo en el tejido cerebral. La oleuropeína y el hidroxitirosol son capaces de captar directamente radicales libres, además el hidroxitirosol y el oleocantal son potentes inhibidores de ciclooxigenasas. La oleuropeína también tiene la capacidad de contrarrestar las oxidaciones de lipoproteínas como las LDL. Todas estas afirmaciones han sido realizadas en estudios in vitro, in vivo su concentración es baja para justificar su capacidad para retener ROS. Se necesitan más ensayos clínicos para proporcionar una visión más clara de su potencial terapéutico. **(9)**

Paralelamente, la importancia del microbioma en la salud cerebral cada vez es más estudiada, apoyando la tesis de que un correcto microbioma puede mediar en una buena salud cerebral a

través del eje microbioma-intestino-cerebro. La DM es uno de los patrones dietéticos que más favorece un correcto desarrollo de la microbiota intestinal, ya que los microorganismos de la misma se alimentan de fibra dietética (nutriente muy rico en este tipo de dietas). Esto supondría un gran avance, ya que es más fácil intervenir sobre el sistema digestivo que sobre el propio cerebro. **(10)**

Evaluar la importancia de todos estos factores de la DM en la EP podría tener un impacto económico, reduciendo los gastos sanitarios, además de profundizar en el conocimiento de la enfermedad y, de esta manera, poder tratarla de forma efectiva (actualmente los tratamientos son mayormente sintomáticos). Asimismo, como los métodos de curación existentes no son efectivos, es necesario identificar objetivos para la prevención, como la DM.

2. OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica con el fin de conocer los efectos que produce la Dieta Mediterránea en pacientes con Enfermedad de Párkinson o con riesgo de padecerla.

Los objetivos específicos son:

- Evaluar la disminución en el riesgo de padecer enfermedad de Parkinson con la Dieta Mediterránea.
- Evaluar los mecanismos neuroprotectores de la Dieta Mediterránea.
- Estudiar si la Dieta Mediterránea disminuye las complicaciones de la enfermedad de Parkinson y mejora la calidad de vida de los pacientes.

3. METODOLOGÍA EMPLEADA

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica on line de artículos que tuviesen como temática principal los efectos de la dieta Mediterránea en la enfermedad de Párkinson; ya sea para prevenir la aparición de esta enfermedad neurodegenerativa, o para frenar la progresión y los síntomas de la propia enfermedad. Todos estos artículos se buscaron en la base de datos de pubmed: (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

Tras realizar una primera búsqueda en la que se seleccionaron los artículos que contenían las palabras “Mediterranean diet” y “parkinson” en el título y resumen, encontramos 78 artículos, evidenciando así que pese a ser una temática bastante especializada, se han realizado numerosos estudios acerca de ella. Decidimos centrarnos en los artículos con la información más actualizada, por lo que se seleccionaron los artículos que habían sido publicados en los últimos 6 años. De esta manera, la búsqueda dio por resultado 58 artículos. De estos 58, descartamos 17 artículos ya que no tratan de la Dieta Mediterránea “in situ”, si no del patrón dietético en general. De estos 41 artículos descartamos 4 debido a que tratan sobre otras enfermedades distintas al párkinson como el ELA o la colitis ulcerosa. Tras descartar estos 21 artículos, analizamos los efectos de la dieta Mediterránea en la enfermedad de Párkinson en los 37 artículos restantes.

4. RESULTADOS OBTENIDOS

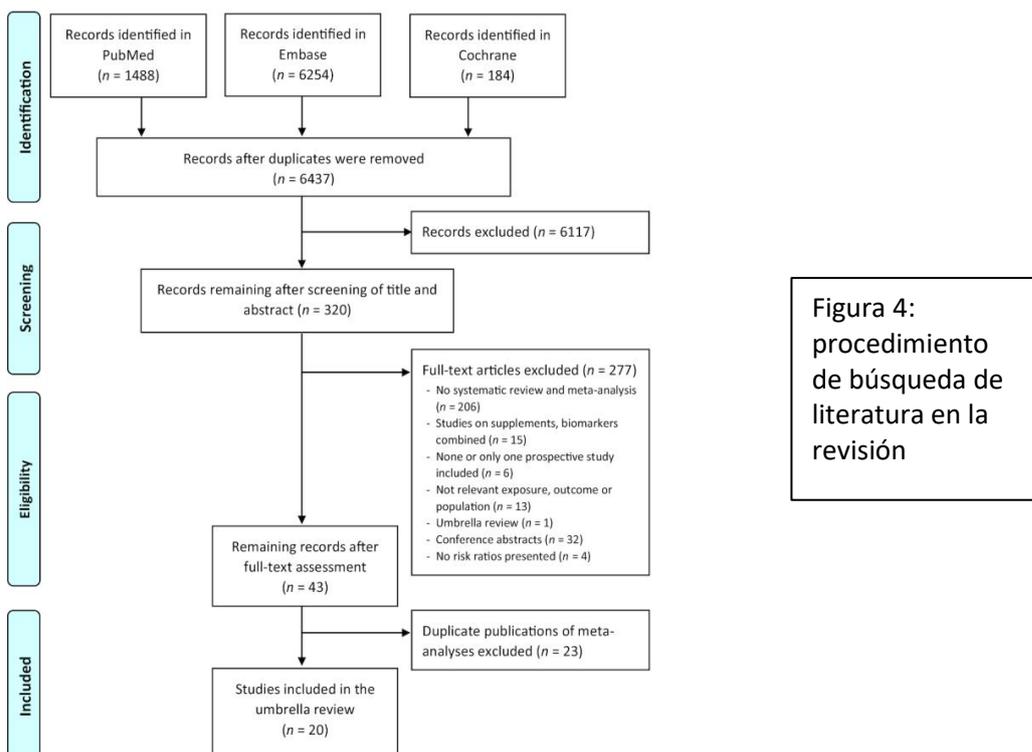
a) La dieta mediterránea y menor riesgo y progresión de la enfermedad de Parkinson

I. MENOR RIESGO DE PADECER ENFERMEDAD DE PARKINSON

En los últimos 5 años se han realizado numerosos estudios que apuntan a que la adherencia a la DM se relaciona con un menor riesgo y progresión de la enfermedad.

Muchos de estos estudios se basan en una investigación de cohortes sueca, donde se estudió a la población femenina del país (más de 47.000 mujeres), que a través de un cuestionario de frecuencia de consumo (CFC), se evaluó su adherencia a esta dieta, estudiando también los factores de confusión como el IMC (Índice de Masa Corporal) (<25, ≥25 y <30,2), los años de educación (0–10, 11–13 y >13), nivel de actividad física (muy bajo, bajo, moderado, alto y muy alto), tabaquismo, antecedentes de diabetes (sí/no), antecedentes de hipertensión (sí/no) e ingesta total de energía (kJ/día), ya que se cree que todos influyen en el curso de la EP. Este estudio concluyó que individuos con una buena adherencia a la DM pueden llegar a reducir aproximadamente 30% el riesgo de padecer EP. **(12)**

En 2020, se llevó a cabo una revisión general de metaanálisis donde tras estudiar numerosos artículos minuciosamente según los criterios mostrados en la figura 4, se evaluó la importancia de la DM y se concluyó que ésta disminuía el riesgo de EP. **(14)** En abril de 2021, se realizó un estudio en el que se entregaba un CFC (cuestionario de frecuencia de consumo) a 167 pacientes de EP y a 119 controles para evaluar la influencia de la dieta en la enfermedad. Se centró mayormente en la dieta MIND (dieta que consiste en un “híbrido” entre la DM y la dieta DASH para la hipertensión), pero se realizaron dos versiones para la DM. Se concluye que la DM se asocia significativamente con un inicio más tardío de la enfermedad, siendo necesario un estudio más exhaustivo para localizar los mecanismos involucrados. **(13)**



La tesis de que la DM disminuye el riesgo de EP es apoyada por numerosos estudios bibliográficos que relacionan la adherencia a esta dieta con el riesgo de EP. **(15)(16)** En 2019, se utilizaron datos de un estudio de cohortes en Grecia basado en la Investigación Longitudinal Hellenic sobre el Envejecimiento y la Dieta, por el cual, a partir de cuestionarios de frecuencia de consumo, se podía calcular la adherencia a la DM. Para evaluar la probabilidad de EP prodrómica, se utilizaron los criterios de investigación de la Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento. Se observó una menor probabilidad de padecer esta enfermedad en los grupos que mayor adherencia tuvieron a la dieta mediterránea, todo esto influenciado principalmente por marcadores no motores como la depresión, el estreñimiento, la disfunción urinaria y la somnolencia diurna. Los participantes en el cuartil más alto de adherencia a la DM, se asociaron con una probabilidad 21% menor de EP prodrómica con respecto a los de menor adherencia; siendo la fase prodrómica la fase en la que algunos de los síntomas y signos están presentes pero no son suficientes para el diagnóstico de la enfermedad. **(15)(45)**

En un análisis sistemático bibliográfico que analizó estudios hasta 2018 se corrobora que una correcta alimentación se relaciona directamente con el progreso de la enfermedad, y numerosos mecanismos demuestran que la DM tiene un efecto protector; siempre evaluando los factores de riesgo y protectores no genéticos relacionados con la aparición de la EP. Se realizó de tal manera que se obtuviera la mayor veracidad y cantidad de información posible, siguiendo el diagrama de flujo mostrado en la figura 5. **(17)**

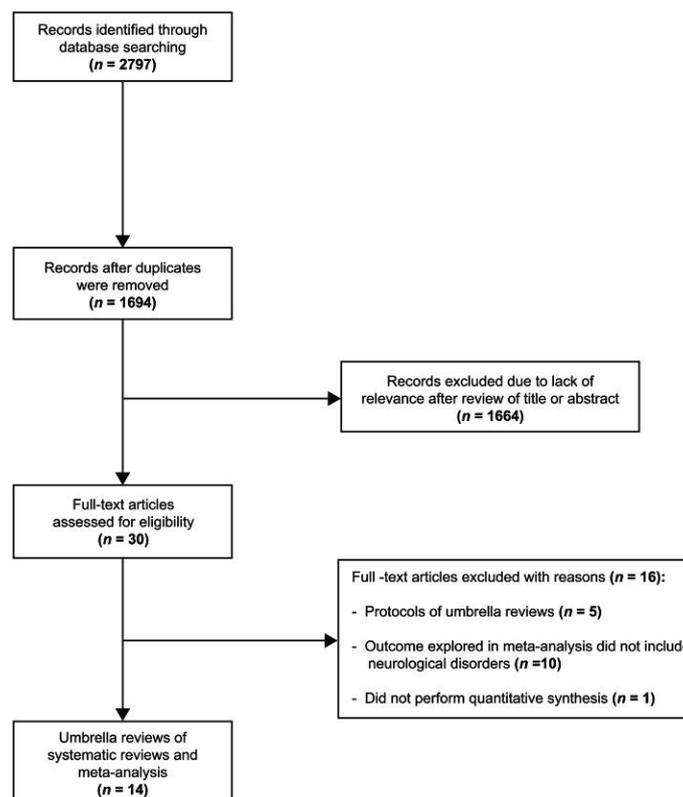


Figura 5: Procedimiento llevado a cabo en la búsqueda de literatura

II. MENOR PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Respecto a la progresión de la enfermedad, se realizaron también varios estudios que evalúan la importancia de la DM, sobre todo durante la vejez. En 2018, se llevó a cabo una investigación sobre 706 participantes del Proyecto de Memoria y Envejecimiento de 59 a 97 años de edad que no padecían EP al principio del estudio. El parkinsonismo se evaluó a través de evaluaciones clínicas anuales, realizadas por las enfermeras utilizando una versión modificada de la United Parkinson's Disease Rating Scale, pero evaluando únicamente cuatro signos parkinsonianos: la bradicinesia, la rigidez, los temblores y la marcha parkinsoniana. Tras el estudio podemos ver que la DM se asocia con una reducción de la progresión de la EP. **(18)**

En febrero de 2022, se realizó un ensayo clínico aleatorizado, cuyo objetivo era investigar los efectos de la DM sobre la capacidad antioxidante total sérica (TAC) y la gravedad de la propia enfermedad. En el estudio se analizaron los resultados sobre 70 pacientes con EP, donde se concluyó que, aunque haga falta más estudios acerca del tema, la DM aumentó significativamente el TAC sérico y ralentizó la progresión de la EP; ya que los antioxidantes presentes en la DM tienen un gran efecto antiinflamatorio y neuroprotector. **(19)**

III. RELACIÓN DE LA DIETA MEDITERRÁNEA CON LA DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Además de los numerosos estudios que relacionan la DM con el riesgo y la progresión de la EP, en Italia se realizó un estudio que relacionaba esta dieta con la propia duración de la enfermedad y los trastornos en la deglución. Tras estudiar a 600 pacientes con EP y 600 controles, se concluyó que no existe relación entre ellas. **(20)**

b) MECANISMOS NEUROPROTECTORES DE LA DM

I. ACEITE DE OLIVA Y VINO

El aceite de oliva tiene numerosos componentes con carácter neuroprotector, útiles para el manejo de la EP. Destacamos los siguientes:

OLEUROPEÍNA DEL ACEITE DE OLIVA

-Oleuropeína (OLE) (Figura 7): es un glucósido secoiridoide esterificado con un alcohol fenilpropanoide que lleva a cabo varios mecanismos neuroprotectores como la inducción a la apoptosis y autofagia, la mejora en la reserva antioxidante del cerebro y la disminución de liberación innecesaria de citoquinas proinflamatorias (desactivación de células de la microglía). La ingesta regular de la OLE está relacionada con la disminución del riesgo de trastornos neuronales, así como reduce el riesgo de ansiedad, depresión, etcétera. **(21)(22)**

Además, los derivados de oleuropeína de los extractos de olivo reducen la fibrilación de α -sinucleína y la toxicidad de sus oligómeros. La agregación de esta sustancia está directamente relacionada con la EP. En enero de 2017, se realizó un ensayo clínico donde se examinó compuestos de la oliva que puedan tener un efecto neuroprotector sobre la fibrilación de esta sustancia. Hay una variedad de la misma que tiene una capacidad antioxidante y de agregación más efectivas, la variedad Koroneiki, que combinó una potente inhibición en la nucleación y fibrilación de fibrillas α Syn (α sinucleína). Koroneiki identificó la oleuropeína como clave en este proceso ya que, al dirigir los monómeros de α Syn a pequeños oligómeros de α Sn con menor toxicidad evitó el crecimiento de estas fibrillas. **(23)**

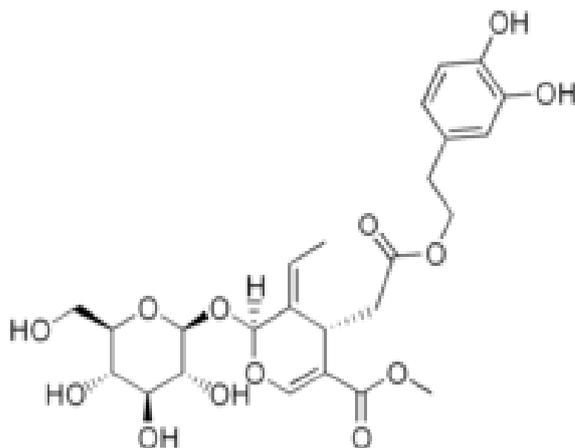


Figura 7: molécula de oleuropeína

COMPUESTOS FENÓLICOS DEL ACEITE DE OLIVA

Hidroxitirisol (HT) (Figura 8):

Para valorar el potencial terapéutico de estos polifenoles de la forma menos costosa, se realizaron varios ensayos sobre un modelo de organismo invertebrado (*C. Elegans*). El HT y la OLE consiguieron aumentar la supervivencia de estos nematodos después del estrés por medio de calor, pero solo el HT pudo prolongar su vida útil sin estrés. Además, mejoraba la psicomotricidad de estos nematodos en organismos envejecidos que sufren de expresión de α -sinucleína en los músculos o exposición a rotenona. **(24)(25)**

Asimismo, se comprobó que reducen la acumulación de α -sinucleína en las células musculares y, por lo tanto, previenen la neurodegeneración, lo cual tendría potencial terapéutico en la EP. Las causas subyacentes de estos beneficios pueden ser: **(24)(25)**

-La hormesis*: se hablará al final del apartado.

-Capacidad antioxidante

-Aumento en la actividad del proteosoma

-Enzimas desintoxicantes

Un estudio realizado en 2019 analizó la capacidad del HT de disminuir la activación microglial inducida por LPS y α -sinucleína in vitro, analizando este efecto en cultivos celulares de la línea BV2 microglial murina. Se concluyó que el HT es capaz de prevenir, total o parcialmente, la mayoría de las alteraciones inmunes inducidas por el LPS. Por lo tanto, la activación microglial, la expresión de la NADPH oxidasa y de la MAPK, la producción de ROS y la activación del inflammasoma inducida por LPS fueron reducidas o prevenidas. **(24)**

Un estudio in silico en Julio de 2021, estudió el HT como molécula anti parkinsoniana debido a su capacidad para inhibir la MAO-B y mantener los niveles de dopamina en la EP. Se realizaron estudios de simulación de dinámica molecular donde se comprobó la naturaleza estable de la interacción HT-MAO-B. En un estudio in vivo en ratones de EP, se comprobó que aumentó la dopamina con una disminución de sus metabolitos (tras tratamiento con HT); además, se evitó la pérdida de neuronas y se vieron beneficios en la capacidad motora de los ratones, lo que corrobora que el HT es un inhibidor potencial de MAO-B. **(26)**

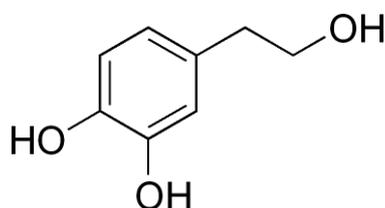


Figura 8: molécula de hidroxitirisol

Resveratrol y apigenina

Estudios realizados en los últimos seis años apuntan a que, aunque el potencial antioxidante es una de las principales funciones de los polifenoles, se ha demostrado que poseen también un efecto beneficioso contra la agregación de proteínas o péptidos en ensamblajes amiloides, reduciendo así la carga de los depósitos de estos. **(23)(27)**

Un ensayo clínico en julio de 2018 con células de ratones mostró datos en células de neuroblastoma (N2a) donde se comprobó que la ingesta de resveratrol (RSV) y apigenina (API) pueden inducir a la diferenciación neuronal y favorecer la neurogénesis (figura 9). Así, individuos tratados con RSV y API tienen células N2a diferenciadas caracterizadas por la presencia de dendritas y axones. Estos cambios morfológicos demuestran que RSV y API desencadenan una diferenciación neuronal que ayuda a la formación de nuevas neuronas. Estos micronutrientes se encuentran comúnmente en la dieta mediterránea. **(29)**

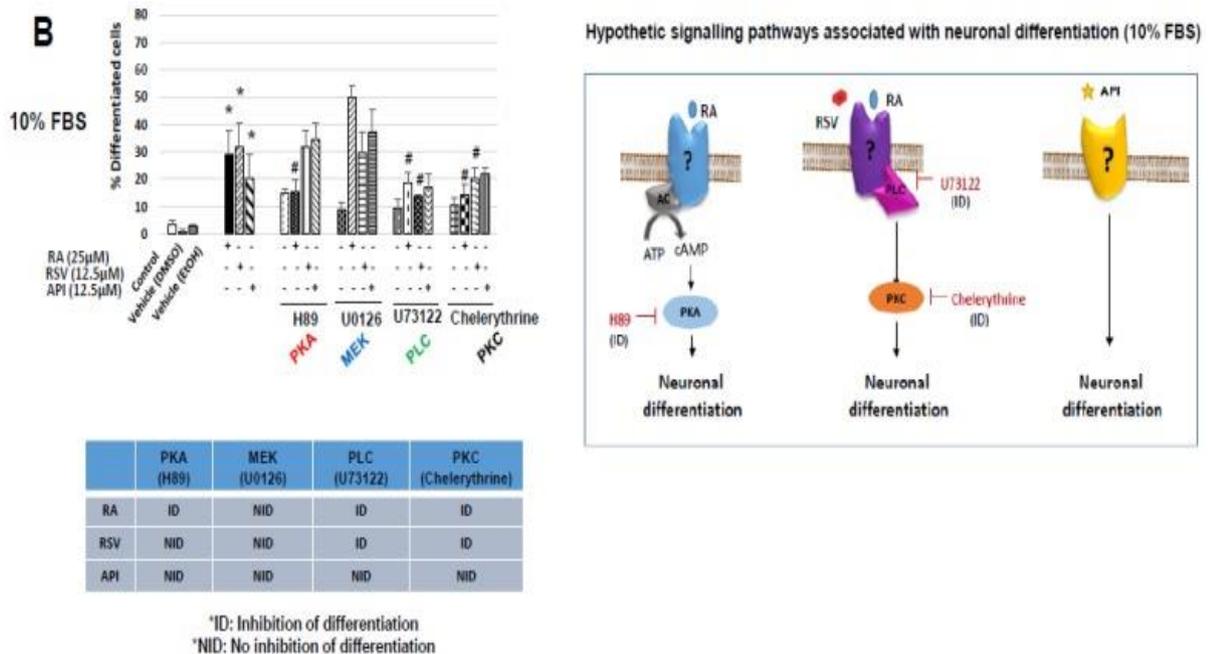


Figura 9: Imagen de las vías de señalización de la proteína quinasa A (PKA), fosfolipasa C /proteína quinasa C y MEK/ERK en la diferenciación neuronal inducida por resveratrol y apigenina de células N2a. **(29)**

ESTILBENOS DEL VINO

Un estudio realizado en octubre de 2018 analiza los beneficios de los estilbenos del vino (recomendado en la DM con un consumo moderado). Los estilbenos tienen importantes efectos antiinflamatorios, antiamiloidogénicos, etcétera; además de reducir los niveles de beta-amiloide intracelular e inhibir la formación de fibrillas. Los efectos de estos estilbenos dependerán de su biodisponibilidad y absorción. Además, el oxiresveratrol, ha mostrado efectos neuroprotectores contra la 6-OHDA, una de las neurotoxinas en pacientes con EP. Los estilbenos también sirven para prevenir la translocación nuclear del factor de transcripción NF- κ B y la consiguiente liberación de citocinas proinflamatorias. Cuando se produce un estímulo que favorece la inflamación, el inhibidor de κ B (I κ B) se fosforila por la kinasa de I κ B (IKK) y se degrada, liberándose los dímeros de NF- κ B, que se translocarán al núcleo regulando la expresión de numerosos genes diana. Los estilbenos resveratrol (RV) son importantes ya que inhiben la transcripción y expresión de NF- κ B, evitando la liberación de citoquinas proinflamatorias. Otros estilbenos como el piceatannol del vino, han demostrado su capacidad para prevenir la translocación de este factor de transcripción. **(21)**

Además, en esta revisión se estudiaron otras vías de inflamación: **(21)(24)**

- La vía de la NADPH oxidasa: la NADPH oxidasa es reconocida como la enzima más importante en la producción de ROS durante la inflamación. Los estilbenos, en esta vía, pueden influir protegiendo contra la activación provocada por A β oligomérico al inhibir la expresión de NADPH oxidasa.

- La vía de la sirtuína-1 desacetilasa dependiente de NAD (SIRT1) /AMPK consiste en que la enzima SIRT 1 inactiva NF- κ B, desacetilando el dímero RelA/P65 en la lisina 310. Un estudio in vivo mostró que el estilbeno RV indujo a la activación de la SIRT1, mejorando la neurogénesis en ratones.

-La vía de las proteínas supresoras de señalización de citocinas (SOCS), es otro mecanismo de inflamación. Su expresión está controlada por las cascadas de señalización MAPK y NF- κ B. El vínculo entre esta vía y las propiedades antiinflamatorias del RV se comprobó tras ver que con el pretratamiento de RV aumentaba la expresión de la proteína SOCS-3. La SOCS-3 funciona como un regulador negativo de las respuestas inducidas por citoquinas, suprimiendo la actividad de las citoquinas proinflamatorias.

-La vía de la Glucógeno Sintasa Quinasa-3 (GSK-3): La GSK-3 es una serina/treonina quinasa involucrada en numerosos procesos celulares (neurogénesis, movilidad y supervivencia); además, se ha demostrado que es un importante regulador de la microglía ya que promueve la migración y producción de citoquinas proinflamatorias (evitando la neurotoxicidad por inflamación). Se ha demostrado que si se inhibe la GSK-3, se reduce en un 70% la producción de IL-6 inducida por LPS. Además, la GSK-3 regula selectivamente la expresión de marcadores microgliales. Un estudio en ratas **(21)** observó que la RV produjo una inactivación notable de esta vía.

-La IL-10 es una citokina inmunorreguladora y antiinflamatoria capaz de inhibir citoquinas proinflamatorias después de la agresión con LPS. Estilbenos como el RV aumenta tanto los niveles de ARNm como de proteína IL-10, disminuyendo así la expresión de ARNm de citoquinas proinflamatorias. **(21)**

II. GRASAS DE LA DIETA

Las grasas de la dieta también influyen en la inflamación intestinal y en la inmunidad de las mucosas. Hay varios estudios de cohortes que mostraron que la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) estaba asociada con un riesgo reducido de EP. Los PUFA (como el ácido docosahexaenoico del ácido graso omega-3) tienen efectos antiinflamatorios. Estos inhiben la formación de prostaglandinas y leucotrienos proinflamatorios a través de la vía del ácido araquidónico. También inhiben la proliferación de células T, impidiendo su adhesión y su migración vascular, la angiogénesis, y respuestas inmunitarias adaptativas. Además, influyen en la estructura de la membrana celular e inhiben la activación del receptor tipo TLR-4, importante en la inflamación intestinal. Otros estudios acerca del tema recogieron el papel protector en la pérdida de células dopaminérgicas en el SN y en la mejora de los déficits motores. **(30)**

Otro estudio realizado en 2022 analiza la capacidad de las grasas de la dieta para modular la neuroinflamación en el modelo mucin 2 knock out de ratones que padecen colitis ulcerosa. Los ratones se dividieron al azar en 3 grupos, alimentados con dietas isocalóricas, donde la única diferencia estaba en la concentración de ácidos grasos. Posteriormente se midieron las concentraciones séricas cerebrales de citoquinas inflamatorias. Tres de las diez citoquinas empleadas se expresaron diferencialmente en los cerebros de estos animales, pero sus concentraciones no variaron entre los tres grupos de ratones. Posteriormente se evaluaron las funciones de la IL-2 a partir de experimentos in vitro, y aunque la IL-2 no tuvo efectos sobre la secreción de neurotoxinas y óxido nítrico por células de microglía en cultivo, se vio que aumentaba su actividad fagocítica e inhibía su producción de ROS (especies reactivas de oxígeno). Este mecanismo podría ser el que relacione la dieta y el riesgo de EP, pero se necesitan más ensayos clínicos, a poder ser en humanos, que apoyen esta tesis. **(33)**

Además de las grasas, un correcto aporte nutricional es esencial para evitar la pérdida funcional del cerebro. Numerosos estudios apuntan a que un Índice de Masa Corporal bajo o la resistencia a la insulina, están asociados a un mayor riesgo de padecer la enfermedad. Además, una alimentación rica en ácidos grasos omega-3, vitaminas, polifenoles, minerales esenciales y probióticos, tendrán efectos protectores frente a la neuroinflamación. **(31)(32)**

III. EFECTO DE LA DM EN BIOMARCADORES DE NEURODEGENERACIÓN

Para el estudio del potencial terapéutico de la DM se examina la asociación de esta con biomarcadores de neurodegeneración. Uno de los métodos más directos para examinar la función del SNC (sistema nervioso central) es la detección de proteínas en el líquido cefalorraquídeo, mientras in vivo, para evaluar la función cerebral se suele utilizar la tomografía por emisión de positrones, dándonos las llamadas imágenes tau-PET (figura 10). Aunque los estudios sean limitados, se ha podido comprobar que los individuos con mayor adherencia a la DM poseen cortezas más gruesas en regiones propias de enfermedades neurodegenerativas, además, se pudo observar que tienen mayor volumen de materia gris y blanca. **(34)**

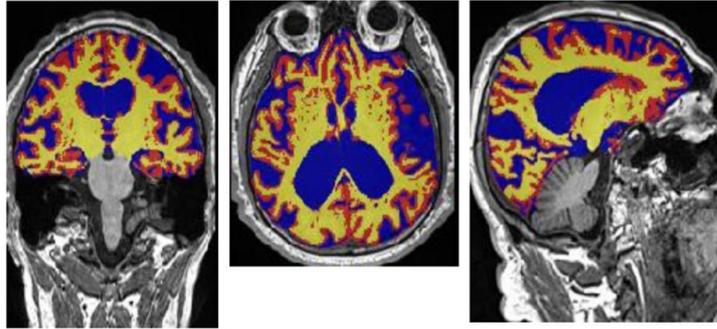


Figura 10: imagen de resonancia magnética cerebral que muestra una atrofia cerebral severa. (34)

Otro importante biomarcador es el nivel de acetilcolina (ACh) ya que la progresión de ciertos trastornos neurológicos está relacionada con una reducción en dichos niveles. Varias enzimas del SNC se encargan de hidrolizar la ACh, por lo tanto, inhibiendo estas enzimas, inhibiremos su hidrólisis. En un estudio realizado en abril de 2018, (28) se evaluó la capacidad de los fenoles del aceite de oliva de las variedades “Brava” y “Mansa” de inhibir estas enzimas. Los resultados de este estudio mostraron (figura 11):

-Inhibición de butirilcolinesterasa (BuChE): Ambos extractos la inhiben de forma dependiente de la dosis, aunque la variedad “Brava” se mostró más eficaz. El fármaco de referencia fue la galantamina.

-Inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE): La variedad “Mansa” no mostró actividad frente a la AChE hasta la concentración más alta probada, mientras el “Brava” fue capaz de inhibirla de forma dependiente de la concentración.

-Inhibición lipoxigenasa (LOX): Ambas variedades fueron capaces de inhibir esta enzima, aunque el efecto fue menor que el mostrado por el control positivo.

-Inhibición de la monoaminoxidasa (MAO): Ambas variedades tienen efecto inhibitorio dependiente de concentraciones.

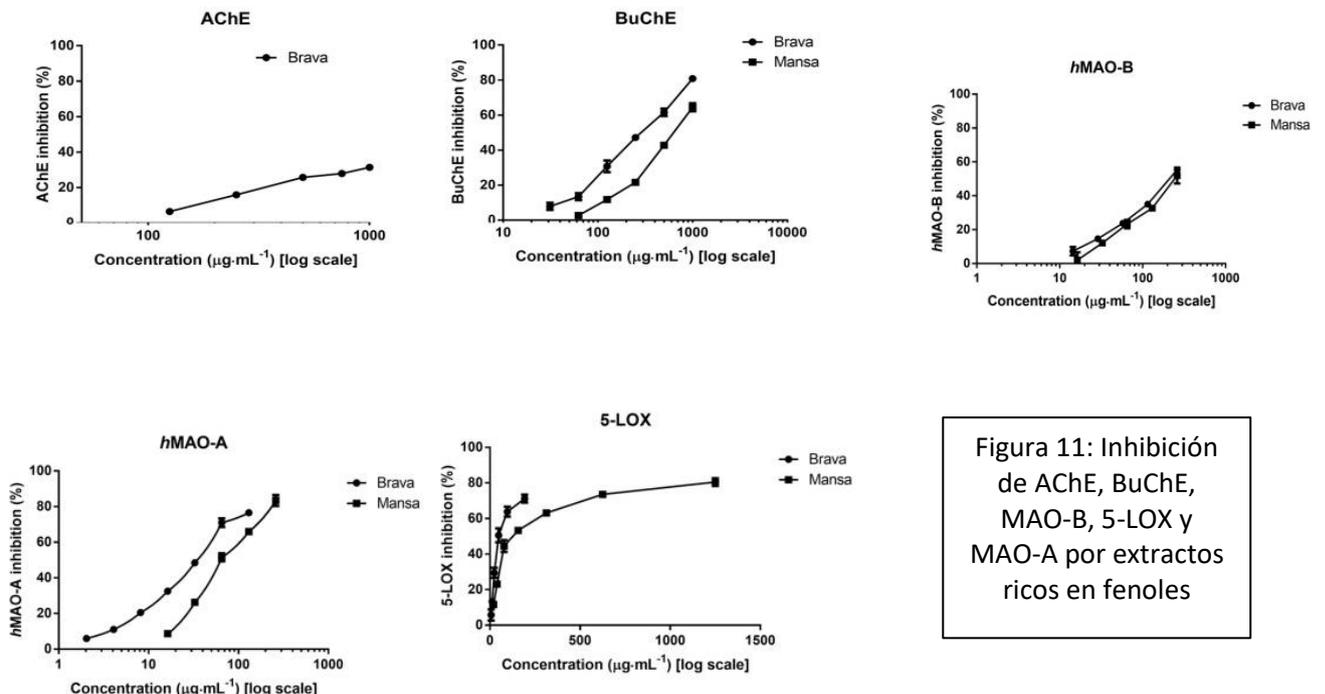


Figura 11: Inhibición de AChE, BuChE, MAO-B, 5-LOX y MAO-A por extractos ricos en fenoles

En resumen, ambos aceites fueron capaces de inhibir BuChE, 5-LOX, h MAO-A y h MAO-B. Asimismo, el “Brava” también mostró una doble inhibición frente a ambas enzimas colinesterasa. Los biomarcadores fueron evaluados mediante la prueba de correlación de Pearson, viéndose que los compuestos fenólicos con mayor influencia en la inhibición de BuChE, 5-LOX y hMAOs fueron algunos derivados secoiridoides, lignanos y ácido vanílico. Estos resultados no se pueden extrapolar a resultados in vivo, pero nos sirve para un primer enfoque. **(28)**

*LA HORMESIS

La hormesis es un concepto que respalda los beneficios de los polifenoles del aceite de oliva. Esta se define como cualquier proceso en una célula que se caracteriza por una respuesta a la exposición a grandes cantidades de un factor estresante. La respuesta de la hormesis es siempre bifásica; donde se producen efectos beneficiosos a dosis bajas, y se produce daño a dosis altas. Por eso es tan importante el estudio de las cantidades apropiadas para cada sustancia. (Figura 12)

Normalmente, cuando hay una exposición a un factor estresante no se produce daño celular a no ser que las dosis sean muy elevadas, si las dosis son bajas los factores estresantes se encontrarán en la zona hormética.

Numerosos estudios, como el realizado en 2020, habla acerca de este concepto diciendo que los polifenoles vegetales actúan como estresantes para nuestras células expuestas, lo que desencadena una respuesta biológica con reacciones destinadas a controlar la homeostasis proteostática y metabólica, el entorno redox y otros como la respuesta inflamatoria; obteniendo como resultado unas células más fuertes y protegidas. **(9)**

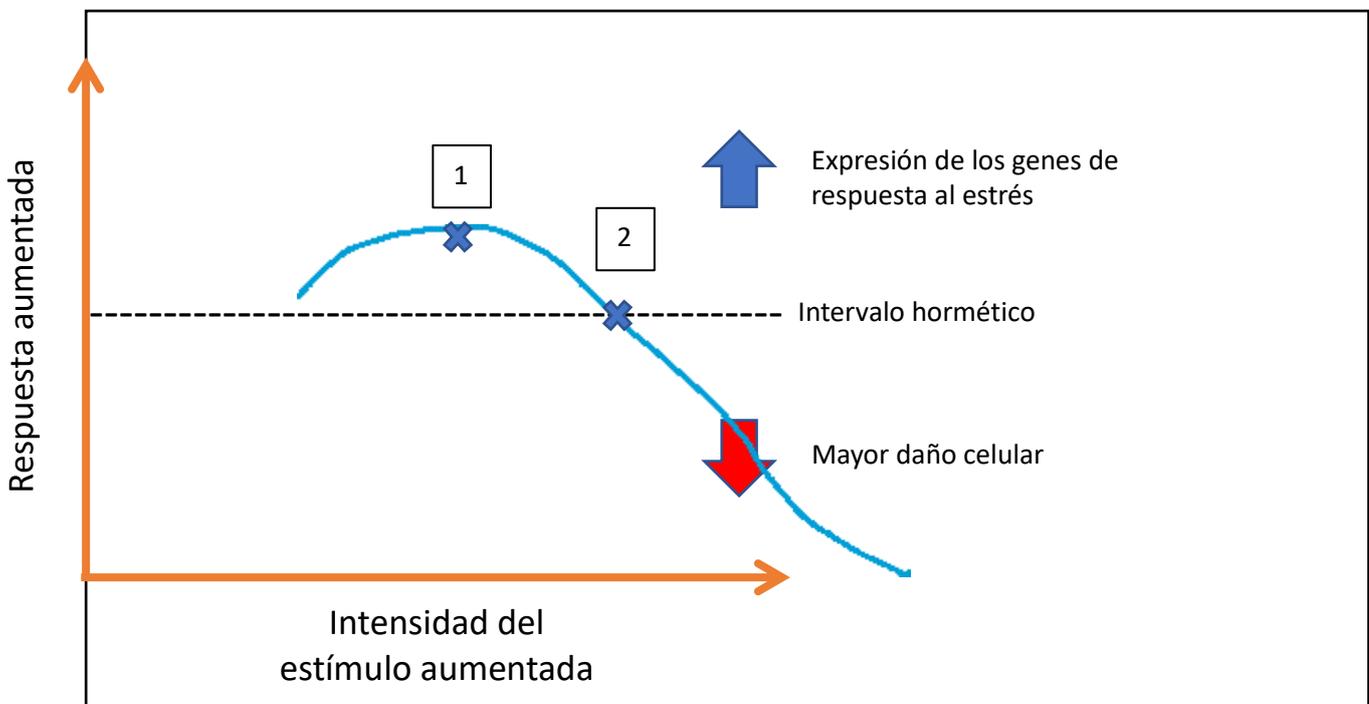


Figura 12: Esquema que representa la respuesta bifásica de la hormesis. Siendo el número 1 el momento de mayores beneficios, y el número 2 el momento sin efectos.

IV. EJE INTESTINO-CEREBRO

Actualmente, numerosas investigaciones estudian el modelo de regulación del eje microbiota-intestino-cerebro o el eje intestino-cerebro (figura 13). Este eje se refiere a una comunicación bidireccional entre el sistema nervioso central (SNC) y el entérico (SNE), donde se puede conocer más a fondo los sistemas neuroendocrino y neuroinmune. **(10)**

La actividad de la microbiota está relacionada directamente con el estado del sistema inmune del intestino, contribuyendo al mantenimiento de la integridad de la barrera epitelial. De esta forma, se permite que los microorganismos estén en el intestino y lleven a cabo sus funciones sin causar daños ni problemas que puedan alterar la homeostasis intestinal y la función del SNC a través de la liberación de neurotransmisores y citoquinas. Pese a que la microbiota incluye también hongos, arqueas y virus, los estudios más válidos y fundamentados son los que hablan acerca de los cambios en sus poblaciones bacterianas. **(10)(36)**

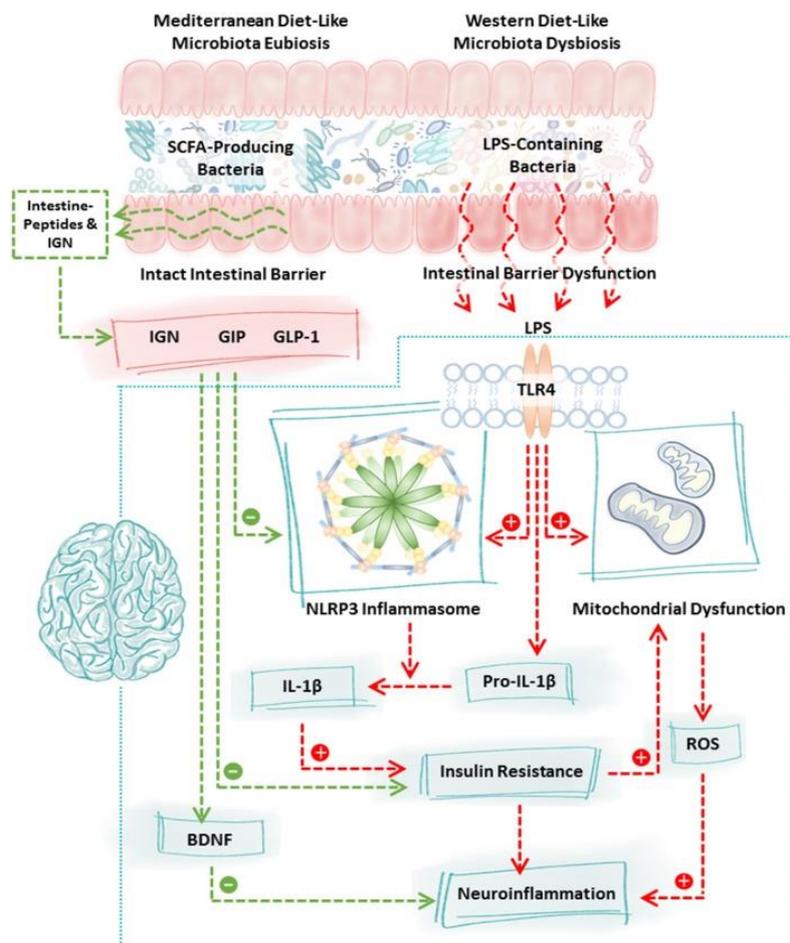


Figura 13: mecanismos de comunicación entre el microbioma intestinal y el cerebro. **(10)**

Un estudio publicado en 2019 sugiere que los receptores TLR tienen un papel fundamental en la liberación de citoquinas proinflamatorias, viendo que en pacientes con EP el número de estos receptores es mayor, lo que puede llevar más fácilmente a una reacción inflamatoria. Además, mostraron que los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) son también unos buenos mediadores, que tienen propiedades antiinflamatorias que afectan a la inmunidad de la mucosa del intestino. Concluyeron que en pacientes de Parkinson los niveles de SCFA en heces son menores (aunque la asociación de los SCFA con la inflamación no está del todo clara). **(36)** Al evidenciar esta relación entre el intestino y el cerebro, su investigación cobra mayor importancia, ya que es más fácil realizar un tratamiento sobre el intestino que sobre el propio cerebro.

Además, se llevó a cabo una revisión de estudios acerca del microbioma desregulado en la EP, incluida la disbiosis intestinal. En él se observó que los pacientes de EP tenían una disminución en el número de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta, y un aumento de los liposacáridos bacterianos (LPS), lo que podría contribuir al desarrollo o empeoramiento de la propia enfermedad. Además, se estudiaron otras posibles causas del desequilibrio como la resistencia a la insulina, la función mitocondrial o la señalización del nervio vago. **(36)**

Tras buscar la explicación a estos cambios en las poblaciones bacterianas intestinales, en los resultados de varios estudios se vio que la DM se relaciona con en este sistema ya que, con la gran cantidad de fibra consumida, se produce un cambio en las poblaciones bacterianas productoras de SCFA o que contienen LPS en el microbioma, contribuyendo así a la homeostasis intestinal. **(36)(38)** Otros estudios más actuales apoyan esta tesis, como el realizado en marzo de 2022. **(39)**

En los últimos años se han realizado numerosos estudios en pacientes de Parkinson, en los que se recogen muestras de heces y orina semanalmente para analizar la bioquímica y poder evaluar la función gastrointestinal (GI). Durante el proceso, los pacientes tenían que rellenar cuestionarios diarios y semanales. En los resultados podemos ver que una buena adherencia a la DM se relaciona con una pérdida de peso controlada, una reducción del estreñimiento y una mejora en la flora bacteriana intestinal. **(37)**

En uno de estos estudios se vio que, aunque la diversidad de la microbiota no varió durante el estudio, sí lo hicieron las proporciones de sus bacterias. Concretamente, las proporciones de *Bilophila* disminuyeron tras la intervención dietética, mientras que las de *Roseburia* aumentaron tras la semana 5 de tratamiento dietético. La *Roseburia* se encarga de la producción de butirato (ácido monocarboxílico que sirve como fuente de energía a las células de la pared intestinal) a partir de la fermentación de carbohidratos indigeribles y se ve reducida en la EP según distintos metaanálisis. La *Roseburia* se ve beneficiada por alimentos como nueces, tomate y legumbres, lo que puede explicar el aumento de la proporción de la misma tras implementar la DM en los pacientes. **(37)**

Otra de las preguntas a responder es a qué se debe la disbiosis en los pacientes de EP. Se cree **(38)** que la disbiosis puede impulsar el empeoramiento de la enfermedad por dos vías:

-A través de factores inflamatorios

-Aumento del plegamiento incorrecto de α -Syn: como resultado los agregados de α -Syn van al cerebro a través del nervio vago. A esto se le conoce como Hipótesis de Braak.

La causa más probable de esta relación disbiosis-EP es el factor de estilo de vida que afectan al microbioma (estrés, falta de sueño, sedentarismo, etcétera).

Hipótesis de Braak: conexión eje microbioma-cerebro

Braak et al. (38) propusieron que el proceso patológico por el cual se agregan proteínas comienza en el núcleo olfatorio y en los plexos de las células del SNE. Además, propone que existe un transporte retrógrado activo de α -syn desde el SNE al SNC a través del núcleo motor dorsal del nervio vago. La α -syn se cree que puede propagarse como un prion, traspasando la patología a otras células, tras promover su mal plegamiento. Se ha demostrado que la agregación y nucleación de estas proteínas pueden estar influenciadas por una proteína amiloide extracelular secretada por *Escherichia Coli*, induciendo el depósito neuronal de esta sustancia en el intestino y promoviendo la neuroinflamación. (Figura 14)

Sin embargo, incluso si hay evidencia a favor de una dirección intestino-cerebro, existen diferentes estudios que destacan la posibilidad de que el α -syn pueda tener un origen cerebral (dirección cerebro-intestino). Ambas posibilidades se siguen debatiendo ampliamente. No obstante, esta hipótesis es respaldada por datos en modelos experimentales en organismos no humanos (principalmente primates y roedores). (38)

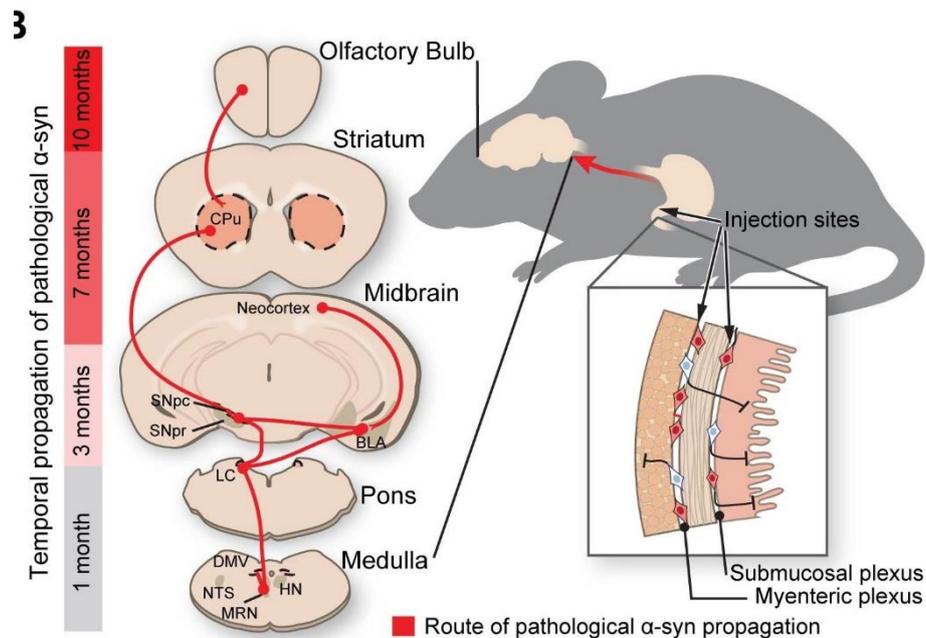


Figura 14: Ruta de la propagación de α -syn en la hipótesis de Braak (<https://www.hopkinsmedicine.org/international/espanol/news-releases/origen-del-parkinson-podra-estar-en-el-intestino>)

c) DIETA MEDITERRÁNEA EN LA DISMINUCIÓN DE COMPLICACIONES Y MEJORA DEL ESTILO DE VIDA DE LOS PACIENTES DE PARKINSON.

La EP es el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente, y viene acompañado de síntomas que empeoran la calidad de vida del paciente. Uno de los síntomas no motores más comunes en la EP es el deterioro cognitivo. Este deterioro cognitivo, se puede deber a la acumulación de beta-amiloide y tau, a la neuroinflamación o incluso al estrés oxidativo. El efecto neuroprotector y la capacidad antioxidante pueden ser los mecanismos que previenen el deterioro cognitivo o frenar su progresión.

Un ensayo clínico aleatorizado de un solo centro, publicado en mayo de 2020, estudió a 80 pacientes con EP idopática. A los pacientes se les asignó aleatoriamente a 2 grupos, en uno de ellos recibieron un plan dietético basado en la DM de 10 semanas, mientras que el otro grupo sería el de control. Tras evaluar la función ejecutiva, el lenguaje, la atención, la concentración y la memoria activa de los pacientes que acabaron el estudio, se concluyó que la puntuación de estas mejoró significativamente (aunque otras funciones como la capacidad visual espacial o de aprendizaje no mejoraron). **(40)** Anteriormente, en enero de ese mismo año, ya se realizó un estudio que relacionaba la DM con un retraso en la aparición de síntomas de deterioro cognitivo. **(41)**

Por otro lado, otro síntoma motor frecuente es la disfunción GI. En diciembre de 2021, se publicó un estudio en el que se propuso un patrón dietético mediterráneo de cinco semanas en 8 personas con EP. Al principio y al final de estas cinco semanas se recogieron muestras de heces y orina para analizar la bioquímica y poder evaluar la permeabilidad intestinal y el conjunto de comunidades microbianas encontrados en las heces. Durante el proceso, los pacientes tenían que rellenar cuestionarios diarios y semanales para realizar un seguimiento real de los síntomas GI. En los resultados de este estudio podemos ver que una buena adherencia a la DM se relaciona con una pérdida de peso controlada, una reducción del estreñimiento y una mejora en la flora intestinal (figura 15). Este análisis sistemático valora la influencia de la DM en el estreñimiento de pacientes de Parkinson en base a la puntuación del síndrome de estreñimiento "GSRS", respondiendo a tres preguntas con una puntuación del 1 al 7, siendo 1 ninguna molestia y 7 molestias muy graves. Las preguntas se referían a la existencia de heces duras, estreñimiento y evacuación incompleta. Los resultados muestran que la intervención de la DM puede influir directamente en la inflamación gastrointestinal, la microbiota y la permeabilidad, lo que deriva en un control mayor de los síntomas. **(37)**

Otros estudios, como el Estudio de Salud de Enfermeras y el Estudio de Seguimiento de Profesionales de la Salud, corroboran esta información tras realizar un seguimiento desde 1986 sobre casi 50.000 participantes con EP que siguen una DM, concluyendo que una correcta adherencia a esta dieta se asocia inversamente con la aparición de estreñimiento, depresión y somnolencia diurna. **(42)**

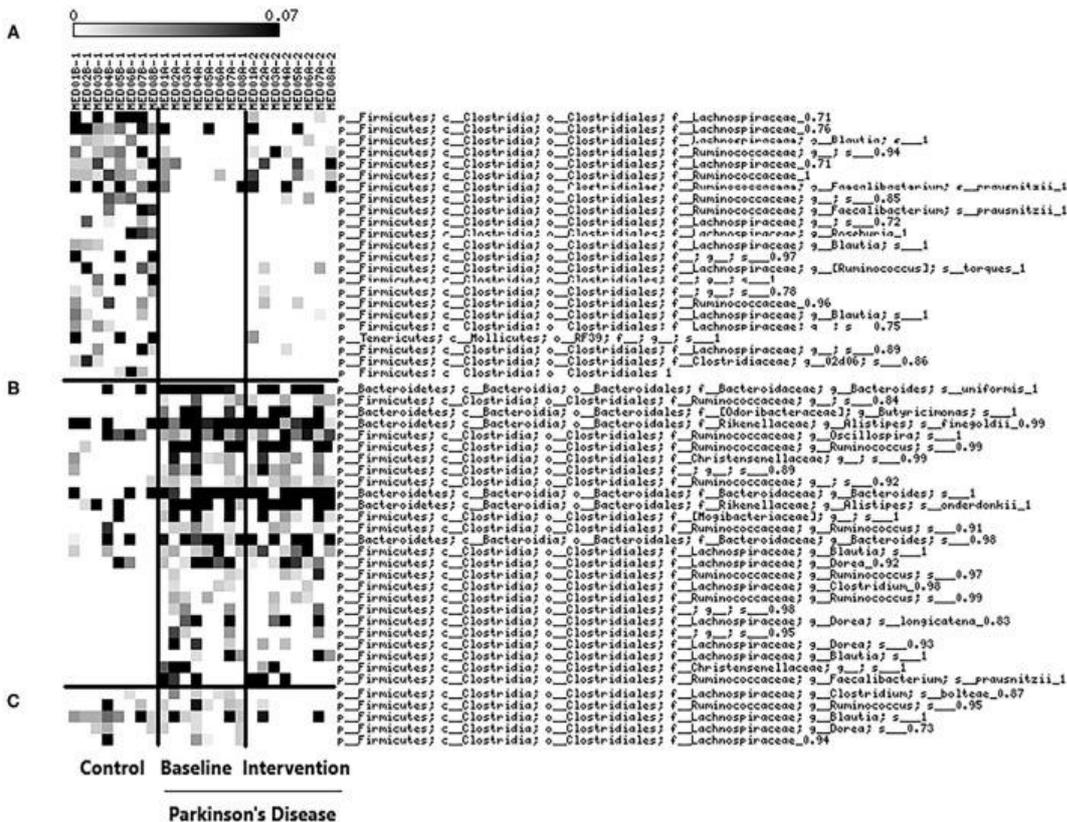


Figura 15: Mapa de calor de las Unidades Taxonómicas Operativas (OTU) bacterianas prevalentes determinadas por la puntuación z.

A: OTU que fueron más prevalentes en el grupo de control en comparación con el otro grupo al principio del estudio.

B: OTU que fueron más frecuentes en el otro grupo comparado con el grupo de control al inicio del estudio

C: UTO que disminuyeron tras la intervención de dieta mediterránea en el otro grupo. (37)

Por otro lado, la mayoría de los pacientes de Parkinson son mayores de 60 años, por lo tanto, deberemos tener en cuenta que el envejecimiento puede empeorar los síntomas de la propia enfermedad, además de empeorar el estilo de vida del paciente notablemente. Conforme se envejece, pueden aparecer diversos síndromes, sufriendo un envejecimiento patológico.

La fragilidad es uno de los síndromes biológicos que más se relaciona con la edad, además de las complicaciones que acompañan a los pacientes frágiles en múltiples sistemas (inmunológico, motor, etcétera). La demencia, el Parkinson, los accidentes cerebrovasculares, o la atrofia multisistémica son ejemplos de síndromes que pueden derivar de la fragilidad.

El pasado año (2022) se realizó un estudio para valorar si la DM es útil para el manejo de la fragilidad, concluyendo que, para intentar prevenirla, debemos ingerir las suficientes calorías diariamente; además de un correcto aporte de proteínas y de calcio. (43) Con la dieta mediterránea aseguramos un estilo de vida adecuado, además de obtener todo tipo de nutrientes a partir de los alimentos de la misma (vegetales frescos, frutas, lácteos, huevos, etcétera). (44)

5. DISCUSIÓN

La alimentación es una de las variables más importantes para una vida sana. La Dieta Mediterránea, estudiada a nivel mundial, tiene un gran carácter neuroprotector.

Varios estudios observacionales en los últimos años corroboran que la DM tiene la capacidad de protegernos del deterioro cognitivo y demencia, además de favorecer la salud cerebral. Esto ocurre ya que el aceite de oliva posee unos polifenoles naturales que pueden activar vías similares a las activadas por las rutas cetogénicas, presentando efectos neuroprotectores al aumentar la producción de ATP mitocondrial, de glutamato, de NADPH (cofactor involucrado en la síntesis de dopamina) y de GABA (ácido γ -aminobutírico). Además, algunos de estos polifenoles tienen la capacidad de captar radicales libres, previniendo al paciente del estrés oxidativo y los daños que conlleva. **(9)**

Por otra parte, el alto consumo de fibra dietética, un correcto perfil dietético en la dieta, y sustancias antiinflamatorias del aceite de oliva como los estilbenos, dan más fuerza a este efecto protector. **(8)** Además, el aceite de oliva se propone en la DM como principal fuente de grasas y de energía en nuestra alimentación (perfil lipídico más saludable que el de otros aceites refinados). Paralelamente, la importancia del microbioma en la salud cerebral cada vez es más estudiada, apoyando la tesis de que un correcto microbioma puede mediar en una buena salud cerebral (siendo la DM uno de los patrones dietéticos que más favorece un correcto desarrollo de la microbiota intestinal). **(10)(36)**

Otro tipo de estudios comparan la adhesión a la DM con un menor riesgo de padecer la enfermedad de párkinson, corroborando que una correcta alimentación se relaciona directamente con el proceso de la enfermedad, y como se explica anteriormente, numerosos mecanismos demuestran que la DM tiene un efecto neuroprotector.

Respecto a la progresión de la enfermedad, con un ensayo clínico aleatorizado que se llevó a cabo en 2022 podemos ver como la capacidad antioxidante total sérica (TAC) aumentó significativamente en pacientes que seguían la DM, además de verse una progresión más lenta de la enfermedad. **(40)** Además, en otros estudios realizados sobre pacientes ancianos, aunque no tenían EP al principio del estudio, se evaluaron signos parkinsonianos que fueron apareciendo, utilizando la United Parkinson's Disease Rating Scale; concluyendo que la DM se asocia con una reducción en la progresión de la EP. **(18)**

De la misma manera, todos los estudios apuntan a que la DM supone una mejora notable en el estilo de vida. Esto es importante tanto para el paciente de párkinson como para prevenir la enfermedad, ya que propone una correcta hidratación y nivel de actividad física, además de tratarse de una alimentación variada y equilibrada con gran efecto neuroprotector.

6. CONCLUSIONES

En este trabajo se realizó una revisión bibliográfica a partir de diferentes estudios que tratan acerca de la relación entre la Dieta Mediterránea y la enfermedad de Párkinson. Tras su lectura y análisis se concluyó que:

-La mayoría de los estudios observan un riesgo reducido de padecer Enfermedad de Parkinson en personas que siguen la Dieta Mediterránea.

-La Dieta Mediterránea es capaz de frenar y retrasar la progresión y la aparición de los síntomas de la enfermedad, aunque hay pocas investigaciones acerca de los mecanismos implicados.

-La Dieta Mediterránea tiene un efecto neuroprotector, que puede ayudar a prevenir y mejorar la salud nerviosa y por ende la propia enfermedad.

-La Dieta Mediterránea tiene efectos muy positivos sobre el estilo de vida de los pacientes, centrándose en la mejora de los síntomas de la enfermedad tales como: el estreñimiento, la depresión, la somnolencia nocturna, el deterioro cognitivo o incluso la fragilidad en los pacientes de la tercera edad.

Por este motivo, estudios adicionales están definitivamente justificados, y deberían centrarse principalmente en los mecanismos implicados, ya que se demuestra que tiene varios efectos beneficiosos a la hora de prevenir y ralentizar la progresión de la EP (antiinflamatorio, neuroprotector, etcétera), pero sigue habiendo muchas cuestiones acerca de los procesos involucrados en dicha protección. El conocimiento de dichos procesos supondría un ahorro en el gasto sanitario y permitiría profundizar en el conocimiento de la enfermedad, lo que permitiría tratarla de forma más efectiva.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Neuronas dopaminérgicas: características y funciones. (2018, 11 abril). <https://psicologiamente.com/neurociencias/neuronas-dopaminergicas>.
2. Martínez-Fernández, R., Gasca-Salas, C., Sánchez-Ferro, Á., & Obeso, J. A. (2016b). ACTUALIZACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(3), 363-379. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2016.06.010>
3. Balestrino, R., & Schapira, A. H. (2019). Parkinson disease. *European Journal of Neurology*, 27(1), 27-42. <https://doi.org/10.1111/ene.14108>
4. 10 Signos de Alerta Temprana. (s. f.). Parkinson's Foundation. <https://www.parkinson.org/espanol/10signos>
5. De Expertos En Ciencias De La Salud, E. (2022, 16 noviembre). Tipos de Parkinson y formas en las que ayudan las nuevas tecnologías. VIU España. <https://www.universidadviu.com/es/actualidad/nuestros-expertos/tipos-de-parkinson-y-formas-en-las-que-ayudan-las-nuevas-tecnologias>
6. Medtronic. (s. f.). Opciones de tratamiento de la enfermedad de Parkinson para el trastorno neurológico del movimiento. <https://www.medtronic.com/es-es/tu-salud/tratamientos-y-terapias/enfermedad-parkinson.html>
7. Dieta Mediterránea – 2021. (s. f.). FUNDACIÓN DIETA MEDITERRANEA. <https://dietamediterranea.com/>
8. Caplliure-Llopis, J., Peralta-Chamba, T., Carrera-Juliá, S., Cuerda-Ballester, M., Drehmer, E., López-Rodríguez, M. M., & De La Rubia Ortí, J. E. (2020). Therapeutic alternative of the ketogenic Mediterranean diet to improve mitochondrial activity in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): A Comprehensive Review. *Food Science and Nutrition*, 8(1), 23-35. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1324>
9. Leri, M., Scuto, M., Ontario, M. L., Calabrese, V., Calabrese, E. J., Bucciantini, M., & Stefani, M. (2020). Healthy Effects of Plant Polyphenols: Molecular Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4), 1250. <https://doi.org/10.3390/ijms21041250>
10. Milošević, M. V., Arsic, A., Cvetković, Z., & Vucic, V. (2021). Memorable Food: Fighting Age-Related Neurodegeneration by Precision Nutrition. *Frontiers in Nutrition*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.688086>
11. Dilmore, A. H., Martino, C., Neth, B. J., West, K. A., Zemlin, J., Rahman, G., Panitchpakdi, M., Meehan, M. J., Weldon, K. C., Blach, C., Schimmel, L., Kaddurah-Daouk, R., Dorrestein, P. C., Knight, R., & Craft, S. (2023). Effects of a ketogenic and low-fat diet on the human metabolome, microbiome, and foodome in adults at risk for Alzheimer's disease. *Alzheimers & Dementia*. <https://doi.org/10.1002/alz.13007>
12. Yin, W., Löf, M., Pedersen, N. L., Sandin, S., & Fang, F. (2021). Mediterranean Dietary Pattern at Middle Age and Risk of Parkinson's Disease: A Swedish Co-hort Study. *Movement Disorders*, 36(1), 255-260. <https://doi.org/10.1002/mds.28314>
13. Metcalfe-Roach, A., Yu, A. C., Golz, E., Cirstea, M., Sundvick, K., Kliger, D., Foulger, L. H., Mackenzie, M., Finlay, B. B., & Appel-Cresswell, S. (2021). MIND and Mediterranean Diets

Associated with Later Onset of Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 36(4), 977-984.
<https://doi.org/10.1002/mds.28464>

14. Barbaresko, J., Lellmann, A., Schmidt, A., Lehmann, A., Yaqoob, P., Egert, S., Schlesinger, S., & Nöthlings, U. (2020). Dietary Factors and Neurodegenerative Disorders: An Umbrella Review of Meta-Analyses of Prospective Studies. *Advances in Nutrition*, 11(5), 1161-1173. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa053>
15. Maraki, M. I., Yannakoulia, M., Stamelou, M., Cookson, M. R., Xiromerisiou, G., Kosmidis, M. H., Dardiotis, E., Hadjigeorgiou, G. M., Sakka, P., Anasta-siou, C. A., Simopoulou, E., & Scarmeas, N. (2018). Mediterranean diet adherence is related to reduced probability of prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 34(1), 48-57.
<https://doi.org/10.1002/mds.27489>
16. Fox, D. J., Park, S. J., & Mischley, L. K. (2022b). Comparison of Associations between MIND and Mediterranean Diet Scores with Patient-Reported Outcomes in Parkinson's Disease. *Nutrients*, 14(23), 5185. <https://doi.org/10.3390/nu14235185>
17. Mentis, A. A., Dardiotis, E., Efthymiou, V., & Chrousos, G. P. (2021). Non-genetic risk and protective factors and biomarkers for neurological disorders: a meta-umbrella systematic review of umbrella reviews. *BMC Medicine*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01873-7>
18. Agarwal, P., Wang, Y., Buchman, A. S., Holland, T., Bennett, D. P., & Morris, M. (2018). MIND Diet Associated with Reduced Incidence and Delayed Progression of Parkinsonism in Old Age. *Journal of Nutrition Health & Aging*, 22(10), 1211-1215.
<https://doi.org/10.1007/s12603-018-1094-5>
19. Paknahad, Z., Sheklabadi, E., Moravejolahkami, A. R., Chitsaz, A., & Hassan-zadeh, A. (2020). The effects of Mediterranean diet on severity of disease and serum Total Antioxidant Capacity (TAC) in patients with Parkinson's disease: a single center, randomized controlled trial. *Nutritional Neuroscience*, 25(2), 313-320.
<https://doi.org/10.1080/1028415x.2020.1751509>
20. Cassani E., Barichella M., Ferri V., Pinelli J., Iorio L., Bolliri C., Caroni S., Samanta A F., Mottolese A., Pusani C., Monajemi F., Pascua M., Lubisco A., Cereda E., Frazzitta G., Petroni M., Pezzoli G. (2017). Dietary habits in Parkinson's disease: Adherence to Mediterranean diet, 42, 40-46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28647435/>
21. Hornedo-Ortega, R., Cerezo, A. B., De Pablos, R. M., Krisa, S., Richard, T., García-Parrilla, M. C., & Troncoso, A. M. (2018). Phenolic Compounds Characteristic of the Mediterranean Diet in Mitigating Microglia-Mediated Neuroinflammation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00373>

22. Brunetti, G., Di Rosa, G., Scuto, M., Leri, M., Stefani, M., Schmitz-Linneweber, C., Calabrese, V., & Saul, N. (2020). Healthspan Maintenance and Prevention of Parkinson's-like Phenotypes with Hydroxytyrosol and Oleuropein Aglycone in *C. elegans*. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7), 2588. <https://doi.org/10.3390/ijms21072588>
23. Mohammad-Beigi, H., Aliakbari, F., Sahin, C., Lomax, C., Tawfike, A. F., Schafer, N. P., Amiri-Nowdijeh, A., Eskandari, H., Møller, I. M., Hosseini-Mazinani, M., Christiansen, G., Ward, J. L., Morshedi, D., & Otzen, D. E. (2019). Oleuropein derivatives from olive fruit extracts reduce α -synuclein fibrillation and oligomer toxicity. *Journal of Biological Chemistry*, 294(11), 4215-4232. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra118.005723>
24. Gallardo-Fernández, M., Hornedo-Ortega, R., Alonso-Bellido, I. M., Rodríguez-Gómez, J. A., Troncoso, A. M., García-Parrilla, M. C., Venero, J. L., Es-pinosa-Oliva, A. M., & De Pablos, R. M. (2019b). Hydroxytyrosol Decreases LPS- and α -Synuclein-Induced Microglial Activation In Vitro. *Antioxidants*, 9(1), 36. <https://doi.org/10.3390/antiox9010036>
25. Di Rosa, G., Brunetti, G., Scuto, M., Salinaro, A. T., Calabrese, E. J., Crea, R., Schmitz-Linneweber, C., Calabrese, V., & Saul, N. (2020). Healthspan Enhancement by Olive Polyphenols in *C. elegans* Wild Type and Parkinson's Models. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11), 3893. <https://doi.org/10.3390/ijms21113893>
26. Pathania, A., Kumar, R., & Sandhir, R. (2021). Hydroxytyrosol as anti-parkinsonian molecule: Assessment using in-silico and MPTP-induced Parkinson's disease model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 139, 111525. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111525>
27. Angeloni, C., Malaguti, M., Barbalace, M. C., & Hrelia, S. (2017). Bioactivity of Olive Oil Phenols in Neuroprotection. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(11), 2230. <https://doi.org/10.3390/ijms18112230>
28. Figueiredo-González, M., Reboredo-Rodríguez, P., González-Barreiro, C., Fernández-Gutiérrez, A., & Simal-Gandara, J. (2018). Nutraceutical Potential of Phenolics from 'Brava' and 'Mansa' Extra-Virgin Olive Oils on the Inhibition of Enzymes Associated to Neurodegenerative Disorders in Comparison with Those of 'Picual' and 'Cornicabra'. *Molecules*, 23(4), 722. <https://doi.org/10.3390/molecules23040722>
29. Namsi, A., Nury, T., Hamdouni, H., Yammine, A., Vejux, A., Vervandier-Fasseur, D., Jacob, C., Masmoudi-Kouki, O., & Lizard, G. (2018). Induction of Neuronal Differentiation of Murine N2a Cells by Two Polyphenols Present in the Mediterranean Diet Mimicking Neurotrophins Activities: Resveratrol and Apigenin. *Diseases*, 6(3), 67. <https://doi.org/10.3390/diseases6030067>
30. Kalampokini, S., Becker, A., Fassbender, K., Lyros, E., & Unger, M. M. (2019). Nonpharmacological Modulation of Chronic Inflammation in Parkinson's Disease: Role of Diet Interventions. *Parkinson's Disease*, 2019, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2019/7535472>
31. Kurowska, A., Ziemichód, W., Herbet, M., & Piatkowska-Chmiel, I. (2023). The Role of Diet as a Modulator of the Inflammatory Process in the Neurological Diseases. *Nutrients*, 15(6), 1436. <https://doi.org/10.3390/nu15061436>

32. Bianchi, V. E., Herrera, P. F., & Laura, R. (2021). Effect of nutrition on neuro-degenerative diseases. A systematic review. *Nutritional Neuroscience*, 24(10), 810-834. <https://doi.org/10.1080/1028415x.2019.1681088>
33. Wenzel T.J., Haskey N., Kwong E., Greuel B.K., Gates E.J., Gibson D.L., Klegeris A., Dietary fats modulate neuroinflammation in mucin 2 knock out mice model of spontaneous colitis. *Biochimica et biophysica acta. Molecular Basis of Disease*. 1618(3), 166336. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34973372/>
34. Gardener, H., & Caunca, M. R. (2018). Mediterranean Diet in Preventing Neurodegenerative Diseases. *Current Nutrition Reports*, 7(1), 10-20. <https://doi.org/10.1007/s13668-018-0222-5>
35. Jackson, A., Forsyth, C. B., Shaikh, M., Voigt, R. M., Engen, P. A., Ramirez, V., & Keshavarzian, A. (2019). Diet in Parkinson's Disease: Critical Role for the Microbiome. *Frontiers in Neurology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01245>
36. Uyar, G. Ö., & Yildiran, H. (2019). A nutritional approach to microbiota in Parkinson's disease. *BMFH*, 38(4), 115-127. <https://doi.org/10.12938/bmfh.19-002>
37. Rusch, C. T., Beke, M., Tucciarone, L., Nieves, C., Ukhanova, M., Tagliamonte, M. S., Mai, V., Suh, J. H., Wang, Y., Chiu, S. Y., Patel, B., Ramirez-Zamora, A., & Dahl, W. J. (2021). Mediterranean Diet Adherence in People With Parkinson's Disease Reduces Constipation Symptoms and Changes Fecal Microbiota After a 5-Week Single-Arm Pilot Study. *Frontiers in Neurology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.794640>
38. Salim, S., Ahmad, F., Banu, A., & Mohammad, F. (2022). Gut microbiome and Parkinson's disease: Perspective on pathogenesis and treatment. *Journal of Advanced Research*. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2022.10.013>
39. Solch, R. J., Aigbogun, J., Voyiadjis, A. G., Talkington, G. M., Darensbourg, R., O'Connell, S., Pickett, K. M., Perez, S. R., & Maraganore, D. M. (2022). Mediterranean diet adherence, gut microbiota, and Alzheimer's or Parkinson's disease risk: A systematic review. *Journal of the Neurological Sciences*, 434, 120166. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120166>
40. Paknahad Z., Sheklabadi E., Derakhshan Y., Bagherniya M., Chitsaz A. (2020), The effect of the Mediterranean diet on cognitive function in patients with Parkinson's disease: A randomized clinical controlled trial. 50, 102366. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0965229919320448?via%3Dihub>
41. Weaver, K. E., Goldman, J. G., Ribbens, N., Rasmussen, H. E., Gustashaw, K. A. R., & Tangney, C. C. (2020). Validation of an Online Screener, the Mediterranean Eating Pattern for Americans-III in Older Patients with Parkinson's Disease. *Journal of nutrition in gerontology and geriatrics*, 39(1), 30-43. <https://doi.org/10.1080/21551197.2019.1683116>
42. Molsberry, S., Bjornevik, K., Hughes, K. L., Healy, B. C., Schwarzschild, M. A., & Ascherio, A. (2020). Diet pattern and prodromal features of Parkinson disease. *Neurology*, 95(15), e2095-e2108. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000010523>
43. Mominur Rah Md., Afsana Mim S., Parvez A., Islam F., Borhan Udin M., Sai-dur Rahaman Md., Ahmed Shuvo P., Ahmed M., Greig Nh., Amjad kamal M. (2022). Exploring the Recent Trends in Management of Dementia and Frailty: Focus on Diagnosis and Treatment. 29(32), 5289-5314. <https://www.eurekaselect.com/article/122390>
44. Toni, M., Massimino, M. L., De Mario, A., Angiulli, E., & Spisni, E. (2017b). Metal Dyshomeostasis and Their Pathological Role in Prion and Prion-Like Diseases: The Basis for a Nutritional Approach. *Frontiers in Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00003>

45. Bruno, V. (2012). Enfermedad de Parkinson premotora: conceptos y definiciones. *Neurología Argentina*. <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2012.06.007>