

PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER MEDIANTE LA NUTRICIÓN.

TRABAJO DE FIN DE GRADO

NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA 2022-2023



Universidad de Valladolid

Autor: Jesús Montero Hernández

Tutor: Verónica García Díaz

ÍNDICE

PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER MEDIANTE LA NUTRICIÓN.....	1
ABREVIATURAS	1
RESUMEN.....	2
PALABRAS CLAVE	2
SUMMARY.....	2
KEY WORDS:.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
1. Enfermedad de Alzheimer	3
2. Evolución Enfermedad de Alzheimer.	4
3. Cambios cerebrales unidos Enfermedad de Alzheimer.....	5
4. Tratamientos Enfermedad de Alzheimer.....	7
5. La Nutrición en la EA.....	7
OBJETIVOS.....	8
METODOLOGÍA.....	8
RESULTADOS.....	9
1. FACTORES PROTECTORES	9
1.1. RESTRICCIÓN CALÓRICA.....	9
1.2. GRASAS Y OMEGA 3.....	10
1.3. VITAMINAS Y ACIDO FÓLICO.....	11
1.4. COMPUESTOS FENÓLICOS	14
1.5. RESVERATROL.....	14
1.6. EPIGALOCATEQUINA-3-GALATO (EGCG).....	15
2. FACTORES DE RIESGO	16
2.1. OBESIDAD.....	16
2.2. DIABETES.....	16
2.3. COLESTEROL	17
2.4. CONSUMO DE ALCOHOL	18
3. TIPOS DE DIETAS.....	18
3.1. DIETA MEDITERRANEA.....	18
3.2. DIETA DASH	18
3.3. DIETA MIND.....	19
3.4. DIETA OCCIDENTAL.....	19
3.5. DIETA JAPONESA.....	19
4. ALIMENTOS O COMPUESTOS ESPECIALMENTE EFECTIVOS.....	20
4.1. METILXANTINAS	20
4.2. ÁCIDO CARNÓSICO (26)	20
4.3. CURCUMINA	22
5. ESTUDIOS RELEVANTES, BREVE DESCRIPCION.....	22
DISCUSIÓN.....	24
CONCLUSIONES.....	26
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	27

ABREVIATURAS

ABVD: Actividades básicas de la vida diaria

AC: Ácido carnósico

APP: Proteína precursora del β -amiloide

DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension

DHA: Ácido docosahexaenoico

EA: Enfermedad de Alzheimer

EGCG: Epigallocatequina-3-galato

EPA: Ácido eicosapentaenoico

HCO: Hidratos de carbono

MMSE: Mini-Examen del Estado Mental

ON: Ovillos neurofibrilares

PN: Placas seniles o neuríticas

RL: Radicales libres

SNC: Sistema Nervioso Central

EFSA: Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria

RESUMEN.

La Enfermedad de Alzheimer es el tipo de demencia más común, consiste en una neurodegeneración crónica y afecta a la memoria, pensamiento y comportamiento, se caracteriza por la acumulación de placas de beta amiloide y ovillos neurofibrilares en el cerebro.

A través de la nutrición se pretende impedir el depósito de beta amiloide, anular la hiperfosforilación anormal de la proteína tau, combatir la neuroinflamación, contrarrestar el estrés oxidativo...

En este trabajo se han analizado diferentes estudios relacionados con el efecto de la nutrición en la enfermedad de Alzheimer, con el objetivo de evaluar la conexión existente entre la nutrición y la enfermedad de Alzheimer y las posibilidades de prevención mediante la dieta.

PALABRAS CLAVE: Alzheimer, prevención, demencia, nutrición, factores de riesgo, patrones dietéticos, dieta.

SUMMARY.

Alzheimer's disease is the most common type of dementia, it consists of chronic neurodegeneration and affects memory, thinking and behavior, it is characterized by the accumulation of amyloid beta plaques and neurofibrillary tangles in the brain.

Through nutrition, the aim is to prevent the deposit of amyloid beta, annul the abnormal hyperphosphorylation of the tau protein, combat neuroinflammation, counteract oxidative stress...

In this paper, different studies related to the effect of nutrition on Alzheimer's disease have been analyzed, with the aim of evaluating the connection between nutrition and Alzheimer's disease and the possibilities of prevention through diet.

KEY WORDS: Alzheimer, prevention, dementia, nutrition, risk factors, dietary patterns, diet.

INTRODUCCIÓN.

1. Enfermedad de Alzheimer (1)

La demencia es un estado de deterioro intelectual crónico debido a lesiones anatomopatológicas cerebrales. Empieza de forma leve hasta la forma más grave, que ocurre cuando la persona depende completamente de otras para las actividades básicas de la vida diaria (ABVD).

Según la OMS, la Enfermedad de Alzheimer (EA) es un tipo de demencia que causa problemas con la memoria, el pensamiento y el comportamiento. Consiste en la neurodegeneración y en la muerte progresiva y simétrica de las neuronas, además de la alteración de las funciones sinápticas, especialmente de la transmisión colinérgica, dañando la red de comunicación del cerebro. La EA suele tener una duración media aproximada después del diagnóstico de 10 años, aunque esto puede variar en proporción directa con la severidad de la enfermedad al momento del diagnóstico.

La EA es la forma más común de demencia y lleva el nombre del Dr. Alois Alzheimer, que en 1906 describió el Alzheimer por primera vez con una mujer que presentaba cambios en el tejido cerebral. Sus síntomas eran la pérdida de memoria, problemas en el lenguaje y comportamiento impredecible. Tras su muerte, se encontraron agrupaciones anormales en el cerebro, que son las placas amiloides, y conjuntos de fibras enredadas, que son ovillos neurofibrilares u ovillos de tau. Estas dos características y la pérdida de las conexiones neuronales aún se consideran características principales de la EA. (2) (Ver figura 1).

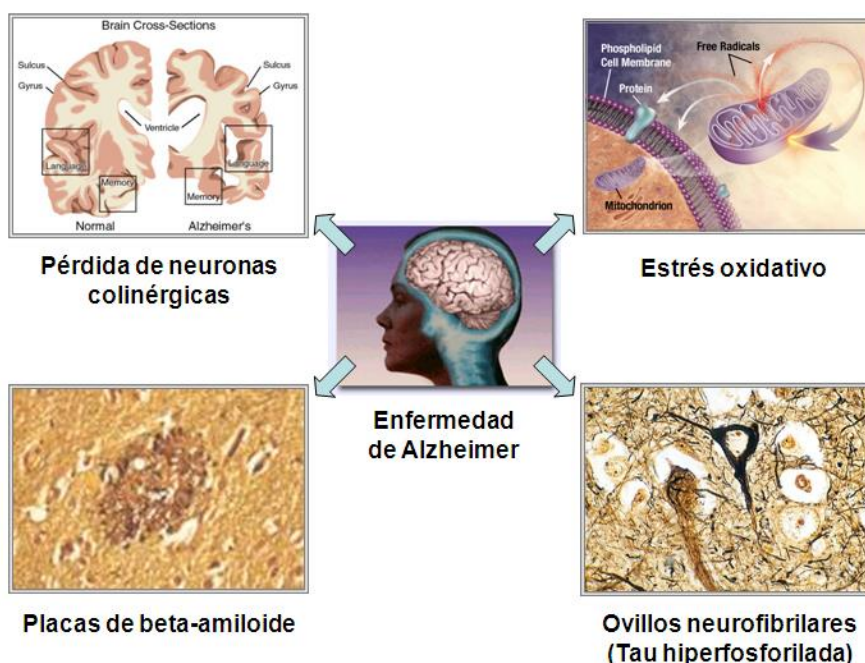
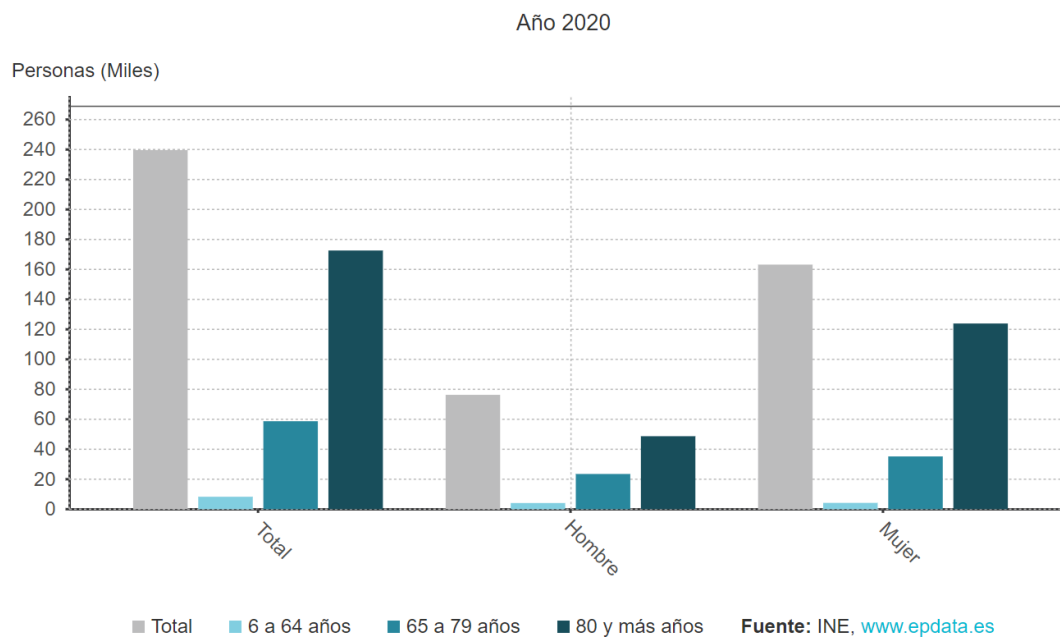


Figura 1: Características principales enfermedad del Alzheimer.
Fuente Enfermedad de Alzheimer: Definición, Etiología y Tipos. | AlucinaMedicina

El aumento de la esperanza de vida en los últimos años ha permitido observar en la población una mayor prevalencia de enfermedades neurodegenerativas. Esto se debe a que las células neuronales, a diferencia del resto de células de nuestro organismo, tienen un recambio menor, por lo que el principal factor de riesgo para el desarrollo de estas enfermedades es el envejecimiento.(3)

En los últimos años, se ha observado que la prevalencia de EA se duplica cada 5 años después de los 65 años, es decir, aproximadamente un tercio de las personas mayores de 85 años podrían tener EA. (4). (Gráfica 1)



Gráfica 1. Personas diagnosticadas de Alzheimer en España por grupos de edad y sexo (2020).

<https://www.epdata.es/datos/cifras-alzheimer-espana-numero-personas-mortalidad-muertes-graficos-datos/671>

2. Evolución Enfermedad de Alzheimer.

En la evolución de la EA se diferencian 3 etapas o categorías: leve, moderada y grave.(5)

- **EA leve:** durante esta etapa la persona sigue pudiendo realizar las ABVD, presenta dificultades a la hora de recordar alguna palabra o nombre, olvidar algo que acaban de leer o perder cosas.
- **EA moderada:** Es la etapa más prolongada, en ella se empiezan a observar dificultades en la realización de las ABVD y aparecen conductas extrañas, como cambios en los patrones de sueño. La persona con EA puede empezar a olvidar eventos de su vida, aunque seguirá recordando momentos significativos. En esta fase, el paciente empieza a presentar dificultades a la hora de alimentarse, ya sea por disfagia, por la pérdida de olfato o gusto, o por la incapacidad de preparar la comida.

- **EA grave:** La persona con EA ya no puede responder a su entorno ni realizar las ABVD. Además, se vuelven más vulnerables a infecciones de repetición ya que el sistema inmunológico se encuentra debilitado a causa de la demencia, también debido al estado de deshidratación o desnutrición que pueden presentar estos pacientes. Por otro lado, los problemas para deglutir aumentan el riesgo de broncoaspiraciones y que estas provoquen una infección pulmonar. Otro factor de riesgo para las infecciones son las úlceras por presión, pues estos pacientes tienen dificultades para cambiar de posición. El inconveniente de estos síntomas es que estos pacientes no son capaces de comunicarlos por lo que es complicado tratar las infecciones de forma temprana.

Los síntomas de la EA van aumentando con el paso del tiempo, la velocidad de aparición y desarrollo es variable, aunque la esperanza de vida promedio está entre 4 y 8 años. Inicialmente la EA se manifiesta de forma muy sutil, por lo que es difícil de diferenciar; ya que el cerebro, al igual que el resto de los órganos, es capaz de contrarrestar las lesiones que van apareciendo durante un tiempo determinado. Este periodo es lo que se conoce como **fase preclínica**, y esta es de gran importancia para la aplicación de tratamientos preventivos.

Según su aparición, la EA se puede clasificar en dos tipos diferentes:(6)

- a. De origen y presentación familiar: aparece entre los 40-60 años y el número de casos es menor al 1%. Se debe a la mutación de los genes 21, 14 y 1.
- b. De aparición esporádica no familiar: aparece a partir de los 60 años y es el tipo más común de EA. Su origen es multifactorial y más complejo.

3. Cambios cerebrales unidos Enfermedad de Alzheimer

Se ha observado en cerebros con EA la presencia de placas seniles o neuríticas (PN), compuestas por polímeros del péptido beta amiloide, y ovillos neurofibrilares (ONF), formados por unos polímeros fibrilares conocidos como filamentos helicoidales emparejados, los cuales principalmente están compuestos por la proteína tau. (Ver figura 2)

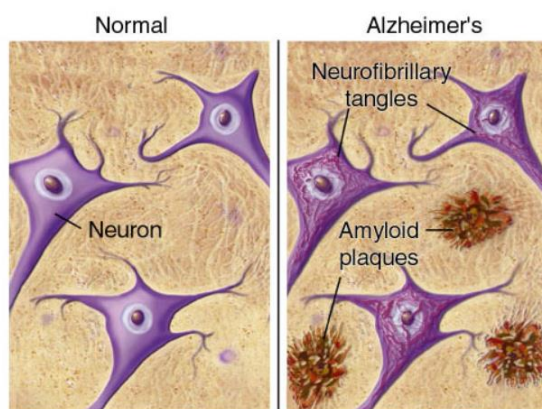


Figura 2: Placas de Beta amiloide

Fuente: <http://ellanzallamas.com>

La cantidad de PN se correlaciona con la edad del paciente y la cantidad de ONF se correlaciona con el grado de demencia.

En los últimos años hay quienes piensan que la producción elevada de péptido beta amiloide y la posterior formación de PN está relacionado con el origen de la enfermedad, y otras corrientes sugieren que es la hiperfosforilación de la proteína tau. (7)

Péptido beta amiloide.

Este péptido pertenece a la proteína APP, esta es una proteína integral de membrana que en condiciones normales puede permanecer anclada o puede cortarse mediante la enzima secretasa α , liberando la parte que se encuentra en la zona extracelular.

En condiciones patológicas, la proteína APP es cortada por la secretasa β y la secretasa γ , en regiones diferentes dando lugar al péptido amiloide, el cual tiene una capacidad alta de autoagregación formando las PN. (Ver figura 3)

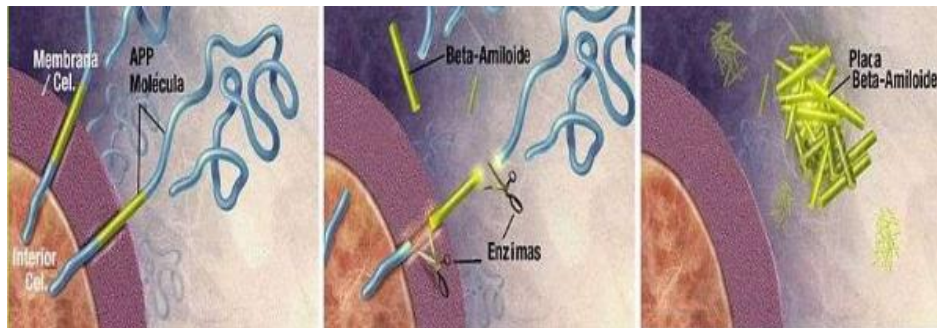


Figura 3: Proceso de agregación de la proteína APP.
Fuente: Alzheimer y Esclerosis Múltiple. – Enriquerubio.net

Proteína τ .

Esta proteína está relacionada e implicada en la EA tanto la formación de los ONF como la desestabilización de los microtúbulos del citoesqueleto de las células neuronales. La proteína tau fosforilada pierde la afinidad con los microtúbulos, lo que favorece la autoagregación y la formación de los ONF. Esto afecta al transporte neuronal y la neurona no puede transmitir señales eléctricas ni nutrientes. (Ver figura 4)

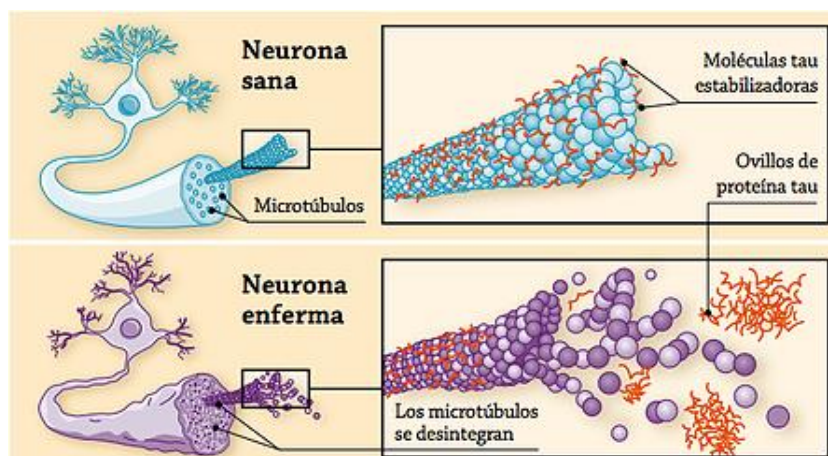


Figura 4: Diferencias neurona sana y neurona afectada EA.
Fuente: Alzheimer y Esclerosis Múltiple. – Enriquerubio.net

4. Tratamientos Enfermedad de Alzheimer

Actualmente los tratamientos para la EA que están disponibles, consisten en fármacos cuyo objetivo es contrarrestar la interrupción de la sinapsis entre neuronas que causa la enfermedad.

Las dianas terapéuticas de estos tratamientos son: impedir el depósito de A β , anular la hiperfosforilación anormal de la proteína tau, combatir la neuro-inflamación, corregir el desequilibrio de neurotrofinas, sustituir el déficit colinérgico y contrarrestar el estrés oxidativo. (8)

Unos tratamientos actúan eliminando la proteína beta-amiloide, otros ralentizan la colinesterasa que interviene en la pérdida de neuronas colinérgicas, y otros actúan contrarrestando la liberación exagerada de glutamato por las células dañadas debido a la EA; esto aumenta la exposición al calcio, acelerando el daño celular.

Todos estos tratamientos sirven de ayuda en las etapas leve y moderada, donde enmarcamos la importancia de la nutrición como mecanismo de prevención en el desarrollo de la EA. Sin embargo, es fundamental la actuación en la fase preclínica que ralentiza el progreso de la EA, donde destacamos la función de la nutrición.

5. La Nutrición en la EA

Actualmente se conoce que en el cerebro con EA hay un importante estrés oxidativo derivado del depósito de péptido beta amiloide, patología tau, excitotoxicidad endógena, inflamación crónica y formación de radicales libres, además de la presencia de elementos traza (hierro, aluminio, zinc).

Por esto hay una relación directa entre los factores nutricionales y el deterioro cognitivo, siendo factores protectores todos aquellos elementos con efecto antioxidante.

La malnutrición es uno de los síndromes geriátricos para tener en cuenta en pacientes con demencia, pese al buen aporte energético-proteico, el porcentaje de malnutrición en los pacientes institucionalizados con demencia llega a ser del 38% que puede verse aumentado por la disminución del apetito en estados avanzados, disfagia, úlceras por presión (UPP) o infecciones de repetición.

Es deseable que en estos pacientes se realice una valoración geriátrica integral y cribados que determinen su estado nutricional donde toma gran importancia la intervención de un especialista nutricional.

OBJETIVOS.

El objetivo principal de este trabajo es conocer la situación actual de la Enfermedad de Alzheimer, sus síntomas y la influencia de la nutrición en los mecanismos de prevención de esa enfermedad.

Este objetivo general se puede desglosar en los siguientes objetivos específicos:

- Definir y conocer las fases de la EA.
- Evaluar la conexión entre la nutrición y el Alzheimer.
- Analizar las posibilidades de prevención mediante distintos tipos de dieta.

METODOLOGÍA.

Para este estudio se ha llevado a cabo una revisión sistemática mediante la búsqueda en la base de datos PUBMED, se utilizaron las palabras clave “alzheimer”, “nutrition” y “cognitive decline” y el operador AND para relacionar los términos.

El objetivo de la búsqueda son estudios que aporten información sobre la enfermedad de Alzheimer en el campo de la nutrición.

Se tuvieron en cuenta solo los documentos publicados a partir de 2010.

Se hizo una primera búsqueda con “nutrition AND alzheimer” y se obtuvieron 4.500 resultados. Para refinar la búsqueda, con los criterios de selección o filtros de PUBMED, se buscaron solo ensayos clínicos y se obtuvieron 195 resultados los cuales trataban temas poco específicos para realizar este trabajo.

Para hacer una búsqueda más concreta solo se buscaron artículos completos gratuitos y se buscó “alzheimer’s disease[mh] and nutrition”, se obtuvieron 42 resultados de los cuales se seleccionaron 4 artículos.

También se han consultado recursos como: Google académico usando las palabras claves “enfermedad de Alzheimer”, “nutrición” “riesgo” y “prevención”, tras una lectura de varios artículos se seleccionaron 6 de ellos que contenían información relevante para el desarrollo de este trabajo

Los criterios de inclusión que se han tenido en cuenta son:

- La fecha de publicación debe ser superior a 2010.
- Los artículos anteriores a 2010 que se han utilizado son de gran utilidad.
- Artículos en castellano o inglés.
- Realizados por entidades de rigor científico.
- Artículos que traten principalmente de la enfermedad de Alzheimer y la nutrición.

Los criterios de exclusión son:

- Aquellos artículos que tras su lectura no se consideraron relevantes para este trabajo.
- Artículos con información desactualizada y en idiomas distintos al castellano e inglés.

RESULTADOS.

La primera de las preguntas a las que se pretende responder con este trabajo es si realmente se puede prevenir la EA mediante la alimentación y la nutrición.

A través de la alimentación nos exponemos a factores de riesgo y a factores protectores de la EA, algunos de estos factores tienen un efecto directo en la prevención de la enfermedad como podrían ser los antioxidantes, y otros tienen un efecto indirecto, como podría ser una restricción calórica.

En cuanto a la alimentación en pacientes con demencia, se ha demostrado que una mala nutrición provoca el agravamiento de síntomas como trastornos del sueño, apatía, alucinaciones y deterioro de la funcionalidad. Además, los cambios que se producen en el SNC debido a la enfermedad también afectan al apetito, por lo que, la desnutrición generalmente va ligada a la misma como consecuencia de esta.

Un estudio (9) en el que se analizaron más de 3500 artículos basados en la prevención de la EA, concluye que los antioxidantes y las dietas antiateroscleróticas, junto a un buen control de la hipertensión y el colesterol, son los factores que más beneficios neuroprotectores nos aportan.

1. FACTORES PROTECTORES

Analizamos los factores protectores dentro de la EA. A grandes rasgos, la evidencia científica actual indica que una dieta moderada en calorías en la que estén presentes compuestos antioxidantes como la vitamina E y C, compuestos polifenólicos, vitaminas del grupo B, reducida en grasas saturadas y con un correcto equilibrio omega3 / omega 6, está asociada a un menor riesgo de sufrir EA.

1.1. RESTRICCIÓN CALÓRICA.

Una **dieta restringida en calorías** se considera un factor protector frente a la EA. Este hecho está demostrado con dietas como la japonesa o la mediterránea las cuales son bajas en calorías y en grasas. Estas dietas, no se considerarán beneficiosas contra la EA, sin embargo, son un factor importante para tener en cuenta, simplemente por no ser excesivamente calóricas.

Los hallazgos del primer ensayo clínico aleatorizado que demuestra los beneficios de una dieta con restricción calórica respecto a la longevidad se resumen en un estudio cuyo (10) objetivo fue demostrar que una dieta con restricción calórica, llevada a cabo durante 2 años sobre sujetos sanos no obesos, provoca una adaptación del metabolismo, lo que conlleva a una reducción de la Tasa Metabólica Basal (TMB) prolongando así la longevidad, disminuyendo el estrés oxidativo y el riesgo de deterioro cognitivo; además, disminuye la temperatura corporal, así como la tasa de consumo de oxígeno y con ello se genera una reducción de los radicales libres. (Ver figura 5).

Otros de los beneficios que aporta la restricción calórica son consecuencia de la disminución de tejido adiposo, pues la obesidad se considera un factor de riesgo del deterioro cognitivo.

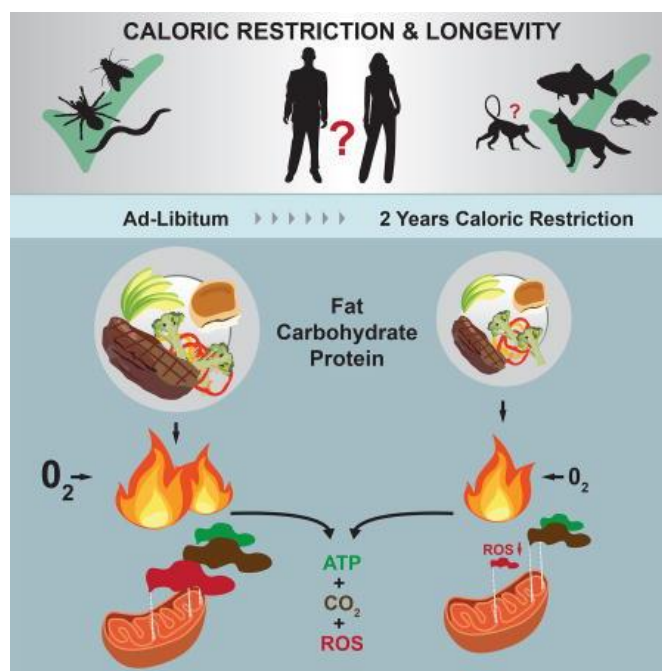


Figura 5: Efecto de la restricción calórica.

Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5886711/>

1.2. GRASAS Y OMEGA 3.

Hay autores que sostienen que una dieta rica en grasas no es perjudicial y otros mantienen que sí lo es y que provoca un deterioro cognitivo a largo plazo. En este apartado analizamos por partes los beneficios de la grasa de la dieta en el deterioro cognitivo.

Un estudio longitudinal (11) investigó la relación entre el consumo de grasas en una población de mediana edad y el desarrollo de deterioro cognitivo leve. Se seleccionaron más de 1000 muestras aleatorias de media edad y se les hizo un seguimiento durante 21 años. Los resultados obtenidos fueron que la ingesta abundante de grasas saturadas tienen relación con una función cognitiva y memoria prospectiva deficiente y son un factor de riesgo para el deterioro cognitivo leve. Sin embargo, la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados se relaciona con una mejor función cognitiva.

Los **ácidos grasos omega-3**, **ácido docosahexaenoico (DHA)** y **ácido eicosapentaenoico (EPA)** juegan un importante papel en la inflamación por sus propiedades antiinflamatorias, ya que: neutralizan radicales libres gracias a los dobles enlaces de su estructura, reducen la peroxidación lipídica y aumentan la actividad de enzimas antioxidantes. Y como ya sabemos, el estrés oxidativo de los radicales libres está directamente relacionado con el envejecimiento y el daño celular unido a enfermedades como la EA. Además, se ha demostrado que estos ácidos grasos reducen la producción de placas de beta amiloide. (Ver figura 6).

El EPA y el DHA se obtienen de varios alimentos, sin embargo, las fuentes naturales de omega 3 son:

- Pescados: pescados azules como el salmón, el atún, la trucha...
- Frutos secos: nueces (son el fruto seco como más ácidos grasos poliinsaturados), almendras, avellanas...
- Semillas: de chía o de lino.

En cuanto a los **ácidos grasos monoinsaturados** al tener un efecto antioxidante son también beneficiosos.

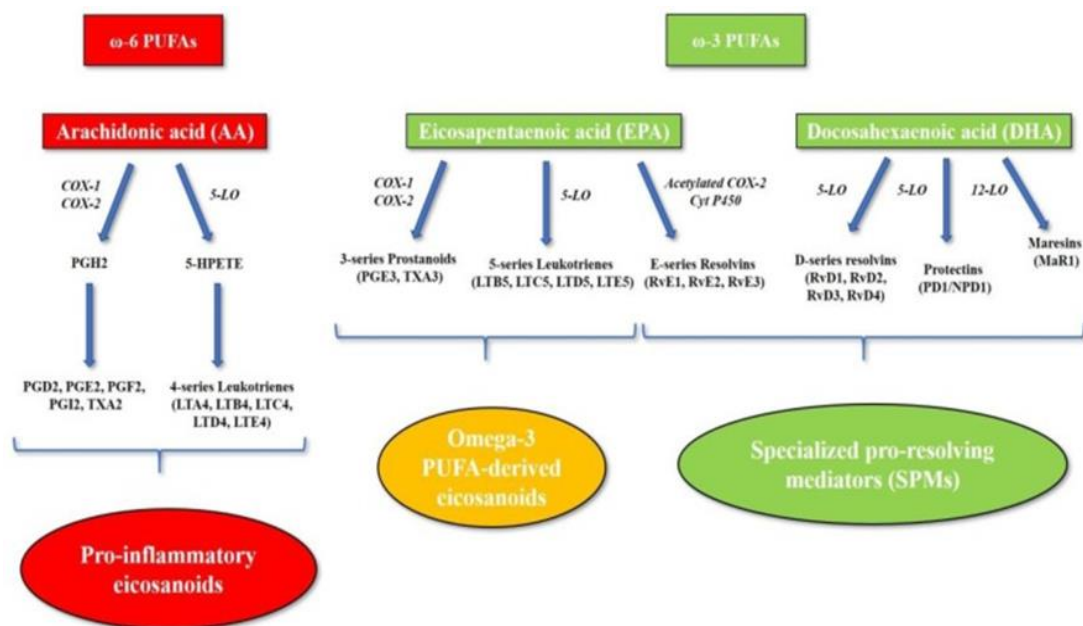


Figura 7: Efecto de los omega 3 y omega 6 en la inflamación

Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6835717/>

Las recomendaciones sobre la ingesta de grasa en personas con EA son las mismas que para la población general, un aporte calórico por parte de las grasas que no supere el 30-35 % de las kcal's totales, 7-8% de ácidos grasos saturados, 20% de ácidos grasos monoinsaturados y 5% de ácidos grasos poliinsaturados.

1.3. VITAMINAS Y ACIDO FÓLICO.

A grandes rasgos, el beneficio que aportan las vitaminas sobre la EA es un efecto antioxidante y la reducción de las placas de beta amiloide, que en el caso de esta enfermedad son las responsables del estrés oxidativo.

En la literatura, se habla principalmente de la vitamina E, la vitamina C y las vitaminas del grupo B, especialmente el ácido fólico.

En cuanto a la **vitamina C**, se le asocia un efecto beneficioso debido a su propiedad antioxidante, sin embargo, la evidencia señala un efecto más positivo al evitar la deficiencia de esta vitamina que al suplementarla además de una alimentación saludable.

En esta revisión bibliográfica se recogen varios estudios, los primeros no favorecían a la suplementación con ácido ascórbico, pero más adelante estudios más actuales demostraron el papel neuroprotector de esta vitamina.

Un estudio (12), habla sobre la vitamina C, el envejecimiento y la EA. En él se comenta que el papel neuroprotector de la vitamina C no viene solo de la captura de RL, sino también de la supresión de genes proinflamatorios, mitigación de la neuroinflamación, de la quelación de hierro, cobre y zinc, y en la supresión del péptido beta amiloide.

El ácido ascórbico es liberado de las células gliales a la hendidura sináptica y absorbido por las neuronas como defensa antioxidante.

En cuanto a la capacidad del ácido ascórbico de quelar metales, el aumento del estrés oxidativo en el cerebro está relacionado con el contenido en exceso de Cu y Fe, pues aumenta la generación de RL, la peroxidación de lípidos, especies reactivas de nitrógeno y proteínas sensibles al estrés. Además, la unión de estos metales con oligómeros de beta amiloide mal plegados pueden aumentar la patogenia de la EA. Sin embargo, a concentraciones altas de ácido ascórbico los efectos antioxidantes desaparecen y se convierte en agente prooxidante.

Se ha demostrado en ratones que el ácido ascórbico previene, en cerebros con alto estrés oxidativo y neuroinflamación, el deterioro de la memoria y la reducción de los marcadores inflamatorios.

En cuanto a la acumulación de placas de beta amiloide y su toxicidad, el ácido ascórbico disminuye esta acumulación, probablemente por su capacidad antioxidante.

La vitamina C o ácido ascórbico se encuentra sobre todo en alimentos cítricos.

La **vitamina E** es un compuesto liposoluble y que por lo tanto se almacena en el organismo; su propiedad antioxidante es la que reduce el estrés oxidativo de la EA. En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego en 613 pacientes con EA leve moderada (13) se comprobó la eficacia del alfa tocoferol en pacientes con EA leve, reduciendo este la pérdida de función cognitiva de los pacientes.

El tocoferol es la forma más común de la vitamina E, que se encuentra en alimentos como los aceites vegetales, frutos secos, verduras de hoja verde, aguacate...

Se ha visto que la suplementación de vitamina C en combinación con vitamina E podría relacionarse con un menor riesgo de padecer EA. En un estudio transversal prospectivo se encuestó a 4740 personas, 200 tenían EA, el resto estaban en riesgo de padecerlo y 104 durante el seguimiento fueron diagnosticados de EA, (14) se intentó buscar la relación entre los antioxidantes y el riesgo de EA, y se observó que la eficacia de la suplementación de estas vitaminas de forma conjunta sí que mejoraba el diagnóstico de la EA, sin embargo, por separado no hubo resultados a favor.

En cuanto a las **vitaminas del grupo B**, se habla principalmente del ácido fólico (vitamina B9), que interviene en procesos como la síntesis y reparación del ADN y en el correcto funcionamiento del sistema nervioso.

Las neuronas son muy sensibles al ácido fólico y una deficiencia de este puede causar problemas en la proliferación, diferenciación y supervivencia de las mismas.

Las vitaminas B6, B9 y B12 además de ser antioxidantes tienen otro efecto neuroprotector, que consiste en la reducción de los niveles de homocisteína en el organismo. La homocisteína es un aminoácido producido en el metabolismo de la metionina, que es eliminada por diferentes vías con la presencia de las vitaminas B6, B9 y B12. La homocisteína se considera un marcador de enfermedades crónicas pues puede dañar vasos sanguíneos, contribuir a la inflamación y al estrés oxidativo. En el caso de la EA se ha observado que en los pacientes que presentan niveles elevados de este aminoácido en el plasma, es importante una adecuada concentración de vitaminas del grupo B en el mismo para la correcta eliminación de este.

En un ensayo controlado aleatorizado (15), se cuantificó el efecto de la suplementación con ácido fólico durante 6 meses en pacientes con diagnóstico reciente de EA que no hubiesen sido suplementados con vitaminas B, C y E previamente; y que cumplieran una serie de criterios como una puntuación en el Mini-Examen del Estado Mental (MMSE) de entre 3 y 26 puntos. Estos pacientes estaban en tratamiento con donepezil, un fármaco que actúa aumentando los niveles de acetilcolina en el cerebro. Al grupo control no se les dio suplementación con ácido fólico y al grupo de intervención se les dio 1,25 mg/d. Antes y después del tratamiento, se realizaron mediciones del folato sérico, beta amiloide, homocisteína plasmática, interleucina-6 y factor de necrosis tumoral alpha; además, se les hizo un MMSE. (Figura 8)

Item	Groups	Cases (n)	Treatment time		Repeated measures		
			Before treatment	At 6 months	Interaction effect, P (ηp^2)	Time effect, P (ηp^2)	Group effect, P (ηp^2)
Folate (nmol/L)	Intervention	61	11.98 (8.04, 17.68)	25.37 (10.87, 34.54)	0.001 (0.937)	0.000 (0.972)	0.001 (0.933)
	Control	60	10.76 (7.53, 16.37)	10.76 (7.99, 16.99)			
Vitamin B ₁₂ (pmol/L)	Intervention	61	289.96 (233.88, 406.16)	289.22 (240.89, 397.68)	0.627 (0.077)	0.854 (0.054)	0.488 (0.106)
	Control	60	329.06 (231.86, 455.04)	328.33 (225.58, 445.82)			
Hcy (μ mol/L)	Intervention	61	17.55 \pm 7.25	12.25 \pm 6.93	0.096 (0.385)	0.000 (0.994)	0.001 (0.903)
	Control	60	19.16 \pm 7.34	16.73 \pm 6.13			
SAM (nmol/L)	Intervention	61	78.53 \pm 35.02	99.04 \pm 33.14	0.012 (0.712)	0.055 (0.485)	0.092 (0.391)
	Control	60	83.81 \pm 32.11	81.06 \pm 29.55			
SAH (nmol/L)	Intervention	61	127.20 \pm 45.48	97.24 \pm 52.19	0.051 (0.499)	0.004 (0.826)	0.078 (0.422)
	Control	60	126.19 \pm 54.33	120.39 \pm 38.40			
SAM/SAH	Intervention	61	0.57 (0.49, 0.75)	1.27 (0.69, 1.85)	0.000 (0.999)	0.000 (0.991)	0.004 (0.882)
	Control	60	0.61 (0.51, 0.80)	0.62 (0.53, 0.78)			
A β ₄₀ (pg/mL)	Intervention	61	30.11 (11.98, 63.39)	22.72 (8.83, 54.48)	0.003 (0.843)	0.827 (0.048)	0.029 (0.592)
	Control	60	32.94 (12.39, 60.23)	46.47 (16.33, 92.43)			
A β ₄₂ (pg/mL)	Intervention	61	53.88 (35.72, 115.56)	45.17 (31.11, 68.22)	0.306 (0.175)	0.009 (0.754)	0.021 (0.642)
	Control	60	42.32 (19.62, 76.66)	35.67 (23.66, 56.01)			
A β ₄₂ /A β ₄₀	Intervention	61	2.12 (1.07, 3.40)	1.86 (0.81, 4.98)	0.029 (0.594)	0.136 (0.319)	0.001 (0.940)
	Control	60	1.46 (0.56, 3.75)	0.85 (0.29, 1.80)			
IL-6 (pg/mL)	Intervention	61	8.12 (5.93, 12.61)	9.94 (6.87, 13.30)	0.334 (0.161)	0.398 (0.134)	0.004 (0.834)
	Control	60	10.23 (6.12, 16.98)	10.88 (6.77, 18.71)			
TNF α (pg/mL)	Intervention	61	62.88 (26.53, 277.39)	56.08 (21.06, 252.61)	0.021 (0.638)	0.504 (0.102)	0.308 (0.174)
	Control	60	85.89 (18.81, 261.05)	112.42 (26.37, 254.75)			
MMSE	Intervention	61	18.56 \pm 6.23	18.72 \pm 6.56	0.041 (0.538)	0.167 (0.281)	0.274 (0.193)
	Control	60	17.63 \pm 7.77	16.80 \pm 8.26			
ADL	Intervention	61	32.87 \pm 10.88	32.93 \pm 10.93	0.895 (0.052)	0.698 (0.067)	0.615 (0.079)
	Control	60	33.97 \pm 13.42	34.10 \pm 14.15			

Figura 8: Resultados del estudio (Niveles séricos de los biomarcadores basales y a los 6 meses en ambos grupos: control e intervención)

Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4909909/>

Al inicio del estudio no se detectaron diferencias relevantes entre los dos grupos, pero tras el tratamiento se obtuvieron unos niveles más bajos de beta amiloide en el grupo de intervención, un MMSE mayor y una disminución de la homocisteína sérica.

El ácido fólico mejoró la cognición y los marcadores de inflamación, además se concluye que los efectos de la suplementación con ácido fólico son mayores al trabajar con el donepezil.

En varios estudios se menciona **la vitamina A y el B-caroteno** como moléculas favorables para la prevención de la EA por su capacidad antiaglomerante, impidiendo la formación de oligómeros y fibrillas de beta amiloide; además, se observan niveles bajos de estas vitaminas en pacientes con EA y los niveles más altos de la misma se relacionan con una mejora de la memoria.

En cuanto a la **vitamina D** también se han observado niveles más bajos en pacientes con EA, pero no hay suficiente evidencia que confirme que una suplementación de esta vitamina reduzca el riesgo de padecer esta enfermedad.

1.4. COMPUESTOS FENÓLICOS.

Los **compuestos fenólicos** son de origen vegetal y tienen propiedades antioxidantes, son conocidos por los beneficios que aportan a nuestra salud. A este grupo de compuestos pertenecen los flavonoides, ácido fenólico, estilbenos, taninos y lignanos.

Los polifenoles interactúan con los metales de transición uniéndose a ellos y formando complejos estables, previniendo así la formación de radicales libres (RL). Además, presentan un papel neuroprotector ya que inhiben la respuesta inflamatoria regulando la expresión de citoquinas y vías de señalización proinflamatorias.

Además, se ha demostrado en varios estudios que los polifenoles inhiben la formación de placas de beta amiloide. En el caso del estudio (16) se habla de los polifenoles derivados de la uva. El objetivo de este estudio era el desarrollo de un reactivo disponible de forma oral que sirviese como prevención y tratamiento de la EA. Teniendo en cuenta que el contenido de polifenoles de la uva se encuentra en las semillas y en la piel, se desarrolló un extracto de polifenoles, se comprobó in vitro la reducción casi completa de la oligomerización y en ensayos in vivo en ratones tras una aplicación oral de esta preparación de polifenoles durante 5 meses, se consiguió una disminución del 30-50% en la oligomerización de los péptidos A β .

1.5. RESVERATROL.

Este polifenol se encuentra en las uvas, su efecto neuroprotector aparentemente es posible gracias a su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, evita la formación de fibrillas y desestabiliza las ya existentes. El resveratrol reduce la neurodegeneración activando la enzima deacetilasa SIRT1, la cual protege las neuronas frente al estrés oxidativo generado por las placas de beta amiloide. Además, la sobreexpresión de esta enzima evita la síntesis de beta amiloide a partir de la proteína APP.

1.6. EPIGALOCATEQUINA-3-GALATO (EGCG)

La epigallocatequina-3-galato es un compuesto fenólico presente en el té verde, tiene una alta capacidad antioxidante y aumenta la actividad de la enzima superóxido dismutasa, una enzima que cataliza la descomposición del superóxido (RL muy reactivo). La presencia de un grupo trihidroxi en la molécula de la EGCG le confiere una capacidad antioxidante frente a los RL.

Este polifenol inhibe la formación de beta amiloide modulando las enzimas secretasas, y se le atribuyen también efectos antiinflamatorios y antiaterogénicos.

En esta revisión (17) se habla de varios estudios tanto in vitro como in vivo que indican que EGCG desempeña un papel neuroprotector y que puede ser usado como tratamiento de la EA.

Estudios in vitro sobre el efecto antineuroinflamatorio asocian los resultados a la inhibición, por parte del EGCG, de la citotoxicidad inducida por la microglía.

Hay un estudio in vivo que demuestra la capacidad de EGCG de disminuir los niveles de beta amiloide, tanto suministrado por vía intraperitoneal como por vía oral, mediante la modulación de varios mecanismos biológicos.

También se probaron los efectos de EGCG sobre la neuroinflamación y la amiloidogénesis en ratones, y se demostró que EGCG previene la pérdida de memoria producida por lipopolisacárido, una molécula presente en bacterias capaz de provocar una respuesta inflamatoria en el cerebro afectando a la función cognitiva y memoria, también previno la activación de astrocitos inducida por lipopolisacárido.

Se observa, también, en ratones con demencia la disminución de la expresión de APP y beta amiloide y la inhibición de la proteólisis de APP.

Se habla de la preocupación por la biodisponibilidad de EGCG en el cerebro, necesario para poder llevar a cabo su función neuroprotectora, en animales sí que se observa un aumento del compuesto en el cerebro tras su administración. Sin embargo, en un estudio de 6 personas, que tomaron EGCG contenido en té verde vía oral, el compuesto no pasó del torrente sanguíneo, y se cree que puede deberse a la dosis, al momento o la diferente metabolización del compuesto en humanos y animales, por lo que se necesita más investigación relacionada con la biodisponibilidad cerebral en humanos de la EGCG.

Los ensayos clínicos que se han realizado hasta el momento, nos aportan información sobre el efecto del EGCG en humanos, y se ha observado un aumento del rendimiento laboral y mejora del estado de ánimo tras el consumo de té verde, modulación de los parámetros del flujo sanguíneo cerebral sin afectar a rendimiento cognitivo, reducción del estrés y aumento de la actividad electroencefalográfica. Un ensayo en el que se administraron 2 gramos al día de EGCG durante 3 meses mejoró el rendimiento cognitivo en pacientes con disfunción cognitiva.

2. FACTORES DE RIESGO

Tras la evaluación de los factores protectores de la nutrición en la evolución de la EA, nos enfocamos ahora en los posibles factores de riesgo para el desarrollo de la misma donde encontramos la obesidad, la diabetes, el colesterol...

2.1. OBESIDAD

Hasta ahora en este trabajo hemos hablado de la asociación de las grasas ingeridas con la EA, la restricción calórica, los HCO... pero todavía no hemos hablado del efecto que tiene una dieta alta en calorías sobre nuestro organismo y la probabilidad de desarrollar EA.

En cuanto a la obesidad, se concluye que una edad madura y un alto porcentaje de grasa en la composición corporal aumenta la probabilidad de desarrollar diabetes y enfermedades cardiovasculares, las cuales aumentan el riesgo de demencia.

La adiposidad va ligada a un estado de inflamación crónica, los adipocitos liberan unas moléculas llamadas adipocitoquinas cuya función es la comunicación del tejido adiposo con el resto del organismo. Estas moléculas pueden cruzar la barrera hematoencefálica donde producen inflamación, siendo un factor de riesgo importante para el desarrollo de demencia y EA.

La obesidad va ligada a la resistencia a la insulina y por lo tanto es un factor de riesgo para el desarrollo de la diabetes tipo II.

También se relaciona la obesidad con la dislipemia, que es un desequilibrio de los lípidos presentes en sangre como los triglicéridos y el colesterol; esto está también relacionado con el riesgo de EA.

2.2. DIABETES

La resistencia a la insulina se ha relacionado con la EA, ya que promueve un mal funcionamiento cerebral y la acumulación de placas de beta amiloide.

Los pacientes con diabetes se exponen a mayores concentraciones de glucosa en sangre lo que provoca la glicación de las proteínas de las neuronas alterando su actividad y su proceso de degradación. La glicación interfiere en el transporte axonal y además conduce a la neuroinflamación y al estrés oxidativo. (18)

En un estudio (19) se relacionó la glucemia con la progresión de la EA. El grupo de sujetos sin diabetes presentaba un nivel más bajo de triglicéridos, colesterol y glucemia. Sin embargo, en cuanto al beta amiloide y la fosforilación de la proteína tau no había diferencia entre ambos. La disminución de la cognición global durante 2 años empeoró más en los sujetos con diabetes.

Un estudio longitudinal (20) concluye que el aumento de riesgo de padecer EA no aumenta solo en pacientes diabéticos, sino que aumenta en los pacientes cuyas concentraciones de glucosa en sangre son más elevadas.

2.3. COLESTEROL

En una revisión sobre la relación del colesterol con la EA (21) se habla extensamente sobre los efectos del colesterol en la EA. Se evalúa la relación entre el metabolismo del colesterol, el procesamiento de APP y la producción de beta amiloide. Se ha visto que la aportación exógena de colesterol aumenta la actividad de la beta y gamma secretasas y se reduce el procesamiento de la APP a través de la ruta de Alpha-secretasa, por lo que promueve la creación de beta amiloide. Esto se cree que puede deberse al efecto del colesterol sobre la composición de la membrana lipídica. Las APP se suelen colocar en balsas lipídicas de la membrana donde hay gran presencia de esfingolípidos y esteroides para facilitar la interacción entre proteínas y lípidos, y se ha descubierto que el aumento de los niveles de colesterol promueve que en estas balsas lipídicas se sitúen, también, las beta-secretasas aumentando la producción de beta amiloide. Esto nos lleva a la conclusión de que el tratamiento con estatinas disminuye la ruta amiloidogénica de procesamiento de APP. (Figura 9)

También se habla sobre la regulación de la fosforilación de la proteína tau por el metabolismo del colesterol.

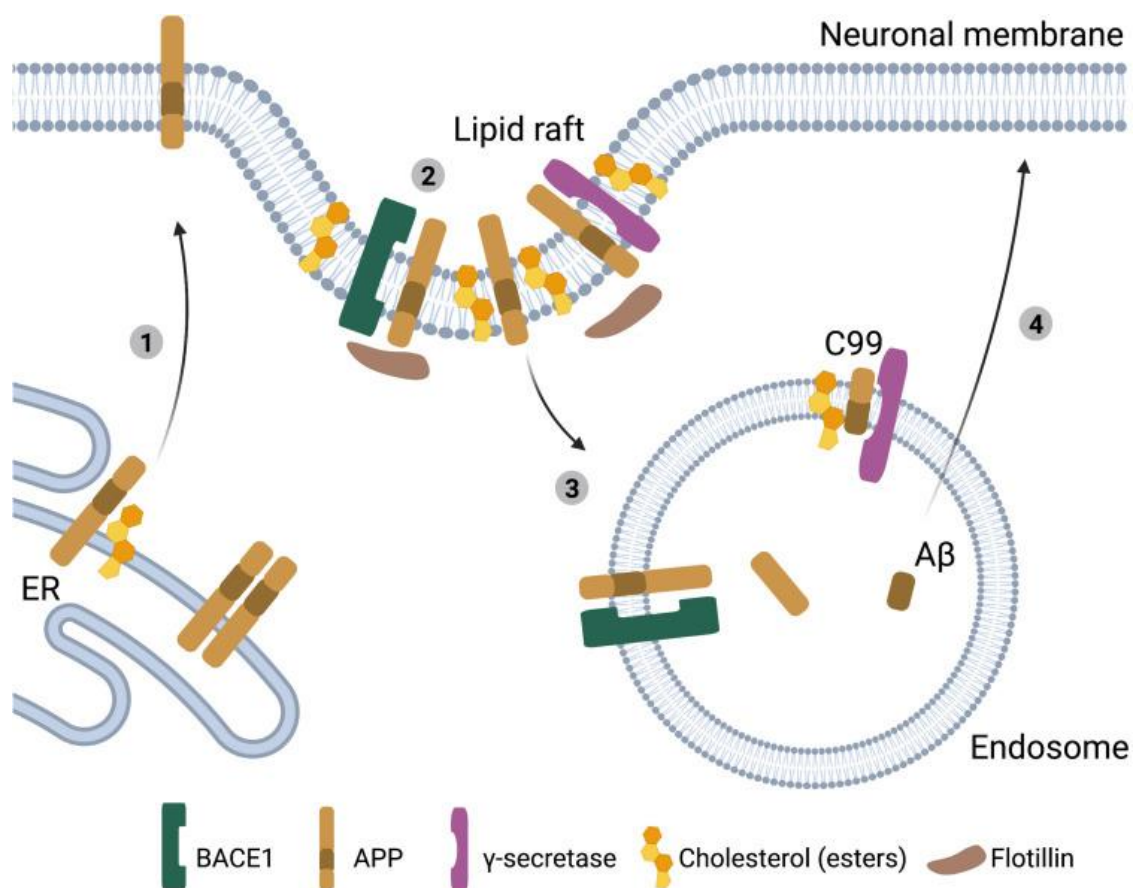


Imagen 9. Colesterol, procesamiento de APP y generación de Aβ en neuronas.

Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8264368/>

2.4. CONSUMO DE ALCOHOL

El consumo de bebidas alcohólicas de forma moderada puede aportar un beneficio (22), sin embargo, un consumo excesivo puede suponer un alto riesgo de padecer enfermedades como la EA.

El mecanismo por el cual el consumo moderado de bebidas alcohólicas aporta un beneficio no está del todo claro, de todas formas, bebidas como el vino tienen un alto contenido de polifenoles como el resveratrol.

Un estudio (23), en el cual se hicieron pruebas en ratones, afirma que el consumo de alcohol, aun siendo moderado, aumenta la atrofia cerebral provocando la aparición de nuevas placas de beta amiloide y provoca un progreso más rápido de la enfermedad.

Por otro lado, se sabe que el consumo de alcohol en cantidades pequeñas también eleva el azúcar en sangre y los marcadores de resistencia a la insulina, un factor de riesgo de la EA.

3. TIPOS DE DIETAS

3.1. DIETA MEDITERRANEA

La dieta mediterránea es un patrón alimentario que aporta muchos beneficios y que consiste en:

- Alimentos vegetales: aportan vitaminas, minerales, fibra y antioxidantes, a este grupo de alimentos pertenecen las frutas, verduras, legumbres y cereales integrales.
- Grasas vegetales: contienen grasas monoinsaturadas, la principal fuente de grasa de la dieta mediterránea es el aceite de oliva.
- Consumo moderado de productos lácteos, huevos, pescado y mariscos: El consumo de pescado azul aporta omega-3.
- Bajo consumo de carne roja.
- Vino tinto: fuente de polifenoles.

Destaca la gran cantidad de nutrientes que aporta esta dieta que tienen un efecto neuroprotector.

3.2. DIETA DASH

La dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) consiste en un patrón alimentario dirigido a la reducción de la hipertensión arterial. La relevancia de esta dieta en el deterioro cognitivo se debe a la relación que hay entre el buen funcionamiento cognitivo y la tensión arterial normal.

La diferencia de la dieta DASH respecto a la mediterránea está principalmente en el consumo de las grasas, aunque en la dieta mediterránea la calidad de la grasa es buena y saludable, en la dieta DASH se restringen las grasas saturadas y el colesterol y aumenta el consumo de lácteos bajos en grasa. Además, es una dieta baja en sodio y rica en fibra, calcio, magnesio y potasio.

En un estudio (24) se analizó si el cumplimiento de la dieta DASH y la dieta mediterránea tenía algún efecto en el deterioro cognitivo de 826 participantes de edad avanzada y el resultado mostro un deterioro cognitivo más lento con una asociación de estas dietas.

Se ha demostrado que tanto la dieta DASH como la mediterránea protegen contra la obesidad, la hipertensión, enfermedades cardiovasculares y diabetes, siendo estos factores de riesgo para el deterioro cognitivo.

3.3. DIETA MIND

La dieta MIND consiste en una combinación de la dieta mediterránea y la dieta DASH. El objetivo con el que se creó esta dieta es reducir el riesgo de desarrollar trastornos cognitivos, entre ellos la EA.

En esta dieta los alimentos están divididos en dos grupos que son:

Alimentos recomendados:

- Verduras de hoja verde, consumo de más de 6 raciones a la semana, y legumbres al menos 3 veces por semana.
- Arándanos, por su alto contenido en antocianinas, al menos 2 veces por semana.
- Se permite el consumo de vino tinto una vez al día por el contenido en polifenoles de la uva.
- Aceite de oliva y nueces como principal fuente de grasa, se recomienda comer 5 raciones de 30 g a la semana de frutos secos. Las nueces son una buena fuente de vitamina B1, vitamina E, ácido linolénico y fitoesteroles.
- Consumo de aves al menos 2 veces por semana, consumo de pescado más de una vez a la semana.
- Cereales integrales también como fuente de proteína, al menos 3 veces por semana.

Alimentos contra indicados:

- Carnes rojas, mantequilla, queso, dulces, frituras.

En la figura 10 se puede ver una comparación de estas tres dietas.

3.4. DIETA OCCIDENTAL

Las características de esta dieta son el alto consumo de alimentos procesados, azúcares refinados, consumo excesivo de carnes rojas ricas en grasas saturadas, baja ingesta de frutas y verduras... todo esto son características que aumentan el estrés oxidativo y el riesgo de padecer EA.

3.5. DIETA JAPONESA

La dieta japonesa, al contrario que la occidental, se caracteriza por ser limitada en grasa y calorías. Esta dieta está asociada a una menor incidencia de EA.

	The Mediterranean Diet	DASH Diet	MIND Diet
Major aspect	The plant-based diet consists of minimally processed products based on the traditional diet of individuals living in the Mediterranean region.	The plant-based diet consists of all minimally processed products used for cardiometabolic conditions especially reduced hypertension. It focuses on reducing the intake of saturated fatty acids, trans fats, and sodium in the diet.	It is a combination of the Mediterranean diet and the DASH diet. It strictly defines the types of ten recommended and five contraindicated products. The plant-based diet consists of all minimally processed products used to improve brain cognition and reduce the risk of certain age-related neurodegenerative diseases.
Recommended	<ul style="list-style-type: none"> • vegetables, • fruits • nuts • legumes • whole grains • extra virgin olive oil olives • fish and seafood • moderate consumption of fermented dairy • red wine in limited quantities <p>* portions are not exactly specified</p>	<ul style="list-style-type: none"> • vegetables • fruits • nuts • legumes • whole grain products • low-fat dairy products <p>* portions are not exactly specified</p>	<ul style="list-style-type: none"> • green leafy vegetables (≥6 p/week) • other vegetables (≥1 p/div.) • nuts (≥5 p/week) • berries (≥ 2 p/week) • pods (≥3 p/week) • whole grains (≥3 p/div.) • poultry (≥2 p/week) • fish and seafood (≥1 p/week) • olive oil (basic oil) • wine (1 p/div.)
Contraindicated	<ul style="list-style-type: none"> • red meat • sweets and sugars 	<ul style="list-style-type: none"> • total fat intake • red meat • salt and sodium-rich products 	<ul style="list-style-type: none"> • red meat (<4 p/week) • butter and margarine (<1 tbsp/div.) • cheese (<1 p/week) • color and sweetener (<5 p/week)

Figura10: Comparación de la dieta mediterránea, DASH y MIND.

Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9656789/>

4. ALIMENTOS O COMPUESTOS ESPECIALMENTE EFECTIVOS

4.1. METILXANTINAS

Las metilxantinas son estimulantes del SNC, se encuentran en plantas como el café, el té, el cacao....Las más conocidas son la cafeína, la teobromina y la teofilina.

Las metilxantinas tienen efecto antiinflamatorio, antioxidante y neuroprotector, entre otros.

En un estudio (25) se afirma que, a largo plazo, la cafeína tiene un efecto neuroprotector en ratones transgénicos, reduciendo los niveles de beta amiloide en el cerebro mediante la supresión de la beta-secretasa y la gamma-secretasa. En este estudio lo que se demuestra es que el efecto neuroprotector es mayor cuando la cafeína se toma con café, pues la cafeína se sinergiza con un componente del café, aumentando los niveles plasmáticos de G-CSF una citoquina que mejora el rendimiento cognitivo en ratones con EA.

4.2. ÁCIDO CARNÓSIDICO (26)

El ácido carnósido (AC), es un compuesto fenólico que se encuentra principalmente en la planta del romero, se le atribuyen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antimicrobianas y neuroprotectoras, protege a las células del estrés oxidativo y la neuroinflamación.

El mecanismo por el cual tiene efecto neuroprotector todavía no está suficientemente estudiado. Los mecanismos por los que se cree que el AC tiene un efecto neuroprotector son los indicados en la figura 11.

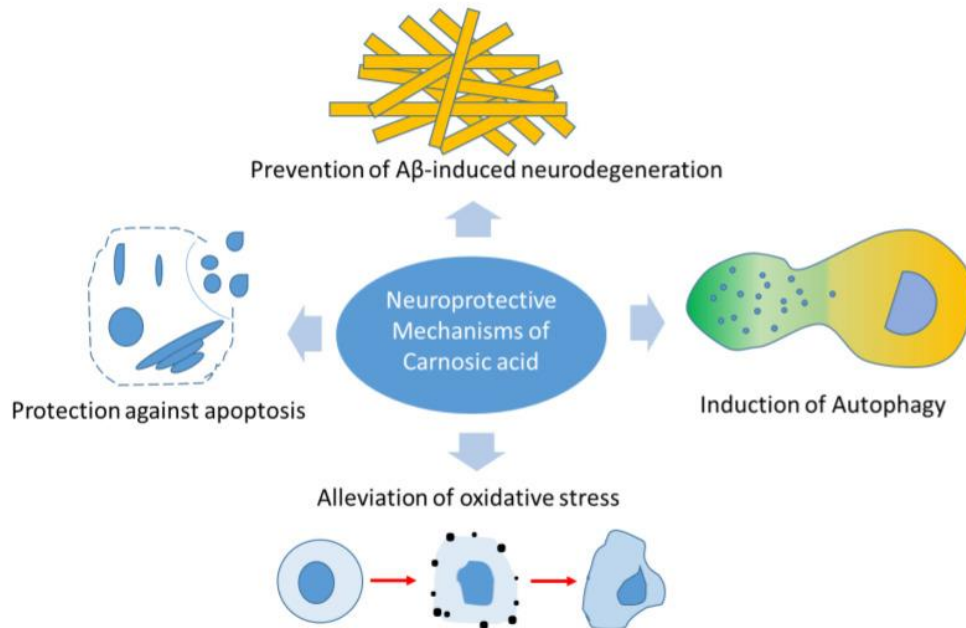


Figura 11: Posibles mecanismos neuroprotectores del ácido carnósico.

Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10005014/>

El AC elimina radicales gracias a sus dos grupos hidroxilo O-fenólicos que tiene en su estructura. (Ver figura 12).

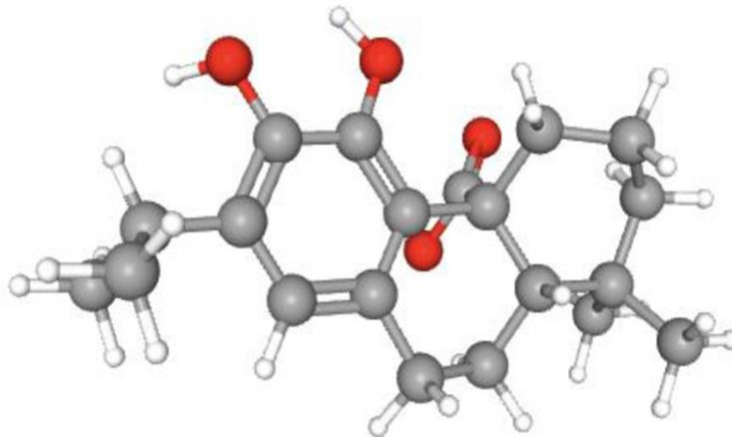


Figura 12: Estructura del ácido carnósico.

Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10005014/>

En un estudio (27) se observó que las neuronas dentro de una región en la que se inyectaron péptidos de beta amiloide estaban protegidas contra los efectos neurodegenerativos que se producían gracias al AC. En este estudio in vivo el AC se suministraba con una inyección intraperitoneal en ratas.

4.3. CURCUMINA (28)

La curcumina es un compuesto que se extrae de la cúrcuma, tiene propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y tiene la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica por lo que es un buen neuroprotector. El problema de este compuesto es que su biodisponibilidad es muy baja después de su administración oral, consecuencia de su insolubilidad y su rápida conversión metabólica.

La curcumina en forma de enol se une a las fibrillas de beta amiloide, provoca la degradación de estas e inhibe su formación; también aumenta la absorción de beta amiloide por parte de los macrófagos, atenúa la maduración del APP, modula las enzimas de procesamiento de APP, protege a las neuronas de la toxicidad inducida por el beta amiloide...

5. ESTUDIOS RELEVANTES, BREVE DESCRIPCION

Una revisión bibliográfica (29) reunió información de diferentes estudios y se centró en el papel de la microbiota intestinal y su relación con el funcionamiento del cerebro.

La **microbiota intestinal** es un conjunto de microorganismos que coexisten en simbiosis con nuestro organismo, las alteraciones en la composición de esta microbiota pueden resultar en el aumento de enfermedades como la obesidad, el cáncer colorrectal, enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia cardiaca, diabetes tipo 2 y enfermedades neurodegenerativas.

La microbiota intestinal puede influir en la síntesis de neurotransmisores y neuromoduladores, los microorganismos producen metabolitos que pasan al torrente sanguíneo y pueden tener efecto en el funcionamiento del cerebro.

Se encontró un contenido de bacterias menor en la microbiota de pacientes de EA, esto conlleva una cantidad más baja de butirato, un metabolito producido por la microbiota, esta deficiencia provoca la inflamación del cerebro y el aumento del deterioro cognitivo.

Cuando hablamos del eje microbiota-intestino-cerebro no nos estamos refiriendo a la conexión constante entre el sistema nervio central (SNC) y el tracto gastro intestinal, este eje se refiere a la interferencia o superposición que hay entre el intestino y el cerebro en varias vías como el nervio autonómico, el neuroendocrino, el vago, el sistema inmunitario, los metabolitos de las bacterias y las moléculas neuromoduladoras. La incorporación de microorganismos, como los probióticos, en la dieta puede utilizarse como terapia para reducir los trastornos neurológicos.

Se recogen estudios que demuestran que la alteración en la microbiota activa citocinas proinflamatorias y, por lo tanto, la permeabilidad intestinal, aumentando los picos de glucemia y a largo plazo generándose una resistencia a la insulina que se asocia con la EA. Otros estudios confirman que la EA puede empezar en el intestino y terminar en el cerebro, pues al suministrar oligómeros de beta amiloide en la pared gástrica de ratones estos llegaban al intestino y migraban hasta el cerebro.

En cuanto a las bacterias, las *Bifidobacterium* y *Lactobacillus casei* son las que más efectos beneficiosos se ha visto que aportan en trastornos neurológicos. *Escherichia coli*, *Salmonella entérica*, *Bacillus subtilis*, *Mycobacterium Tuberculosis* y *Staphylococcus aureus* son algunas de las bacterias que pueden producir fibras amiloides extracelulares funcionales, estas fibras son utilizadas por las bacterias para poder unirse entre ellas y protegerse de los factores físicos e inmunitarios que intenten destruirlas. Estos péptidos de amiloide no son los mismos que se forman en el SNC, pero su estructura terciaria es parecida. La aparición de estas fibras en el intestino provoca la actuación del sistema inmune, el cual actuara de forma mejorada frente a la formación de fibras de amiloide en el SNC, aumentando la microgliosis y astrogliosis.

La microgliosis desencadenada, por metabolitos de la microbiota o por procesos como el descrito anteriormente, inicia la neuroinflamación, lo que provoca la muerte de neuronas.

En un estudio transversal (30) se evaluó la asociación de la **glucemia** con la acumulación de amiloide cerebral en el envejecimiento. Se midió en 128 adultos, mayores de 65 años sin deterioro cognitivo, el consumo de azúcar e hidratos de carbono, la carga glucémica y la carga de amiloide cerebral y el rendimiento cognitivo.

Los resultados del estudio fueron una carga de amiloide cerebral superior a la esperada en el 26% de los participantes. Se examinaron las diferencias en las medidas glucémicas entre el grupo con cargas de amiloide alta y baja y se observó que el grupo de amiloide alto consumió más hidratos y azúcar.

El estudio Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND)(31) , es un ensayo clínico aleatorizado que se llevará a cabo durante 3 años en 604 pacientes con riesgo de EA, con sobrepeso y dietas poco adecuadas, el objetivo principal de este estudio es probar los efectos de la **dieta MIND**, basándose en 12 pruebas cognitivas y en resonancias magnéticas de la estructura y volumen del cerebro, y demostrar que esta dieta reduce la tasa de deterioro cognitivo en comparación con una dieta habitual. Hay evidencia de que este patrón alimentario está relacionado con un menor riesgo de EA. Sin embargo, este es el primer ensayo clínico que se está llevando a cabo a gran escala para probar la relación causal entre la dieta MIND y una protección contra el deterioro cognitivo.

Entre los participantes se asignó al azar la dieta MIND con restricción calórica leve (250 kcal/d) o su dieta habitual con restricción calórica leve (250 kcal/d), se hacen pruebas cognitivas al inicio y a los 6,12, 24 y 36 meses durante el transcurso del estudio.

Las resonancias magnéticas se realizan en una muestra de 300 participantes, 150 del grupo control, se hacen al inicio del estudio y al final.

Los resultados de este ensayo contribuirán al desarrollo de pruebas mecánicas sobre el papel de la dieta en la etiología de la EA gracias a las resonancias magnéticas, y la mejora y comprensión de estrategias preventivas para la EA.

Este estudio se puede ver aquí. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02817074> .

DISCUSIÓN.

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica sobre las posibilidades de prevención de la EA mediante la nutrición. Se ha recogido información sobre los diferentes factores protectores y de riesgo, además de algunas estrategias que se están utilizando con el fin de enlentecer el progreso de esta enfermedad.

En este estudio se observa como generalmente se intenta evitar la acumulación de péptido beta amiloide y la formación de placas seniles (PN), por la inflamación, neurotoxicidad y la cascada de eventos que desencadena, provocando, en definitiva, el daño a las células neuronales.

A grandes rasgos, para la prevención de la EA se recomienda una dieta moderada en calorías, con un adecuado aporte de vitaminas, sobre todo vitaminas E, C y B, presencia de polifenoles, un correcto equilibrio en la relación omega 3 / omega 6 y un consumo saludable de grasas.

En cuanto a los factores protectores, en las grasas puede haber discordancia entre los autores, unos defienden que son perjudiciales y otros que dicen que no. Lo que sí que está claro es que los ácidos grasos omega 3 juegan un papel importante en la inflamación. Finalmente, se recomienda una ingesta de grasas igual que para la población general.

Sobre las vitaminas, hay autores que hablan de varias, pero el foco está en las vitaminas E, C y B. Se discute sobre si realmente los efectos beneficiosos los aporta la suplementación de una vitamina o simplemente evitar una deficiencia es lo que aporta beneficios. La vitamina B12 está altamente relacionada con el SNC y se defiende su efecto neuroprotector. La alta concentración de homocisteína en sangre es un factor de riesgo que las vitaminas del grupo B eliminan.

La evidencia sugiere un potencial beneficio de los compuestos fenólicos en la prevención y tratamiento de la EA, sin embargo, la investigación relacionada con estos compuestos aún está en desarrollo, se necesitan más estudios que sugieran la mejor forma de administración, la dosis y los mecanismos de acción.

El consumo de alcohol como prevención de la EA genera debate, algunos estudios sugieren que una ingesta moderada sí puede aportar beneficios, y otros sugieren evitar el consumo total de alcohol. Algunos estudios defienden que el efecto beneficioso que se ha observado que aporta el alcohol es debido a los polifenoles presentes en la uva y no al alcohol en sí mismo.

Los patrones alimentarios más recomendados para la prevención y tratamiento son la dieta mediterránea, la dieta DASH y la dieta MIND, también a la dieta japonesa se le asocia una menor incidencia de EA. El respaldo científico de la dieta mediterránea pertenece a la gran cantidad de nutrientes que aporta que tienen un efecto neuroprotector. La dieta DASH es un patrón alimenticio cuyo objetivo es disminuir la hipertensión y sus características favorecen también a la prevención de la EA, pues elimina los factores de riesgo relacionados con la dieta.

Sobre la dieta MIND encontramos más estudios relacionados con la EA, pues es un patrón alimentario destinado a prevenir el desarrollo de trastornos cognitivos.

Con los resultados obtenidos en la realización de este trabajo, las pautas que se le podrían dar a una persona que ha sido recientemente diagnosticada de EA son:

1. Control del peso, disminuyendo así factores de riesgo como la diabetes tipo II, hipertensión, colesterol alto y mejora de la salud cardiovascular, además de evitar la obesidad que es un factor de riesgo importante.
2. Una dieta basada en la dieta MIND en la cual destaque el consumo de frutas, verduras, legumbres, cereales integrales y frutos secos.
3. Las fuentes de grasas serán, sobre todo, el aceite de oliva, los frutos secos y el pescado.
4. No es necesaria la suplementación vitaminas, pero si será importante que la concentración de estas en el organismo se encuentre en los valores saludables según la EFSA, para esto la alimentación debe ser equilibrada, variada y completa.
5. Evitar alimentos procesados cuyo contenido en azúcar y grasas saturadas y/o grasas trans.
6. Reducir al máximo el consumo de bebidas alcohólicas.

CONCLUSIONES.

Una vez realizado el proceso de investigación sobre la EA y la nutrición se han obtenido las siguientes conclusiones con relación a los objetivos marcados.

1. La evidencia indica que existe una relación significativa entre la nutrición y la EA. Mediante la nutrición se puede ralentizar la aparición de la enfermedad y su progreso. Además, considerando la información recogida en este trabajo se pueden crear múltiples patrones alimentarios destinados a prevenir la EA

2. Los ácidos grasos omega-3, una mayor ingesta de antioxidantes, como la vitamina C y E y los polifenoles han demostrado tener efectos protectores en la función cerebral y la reducción de la acumulación de beta amiloide en el cerebro.

3. Los patrones alimentarios, como la dieta mediterránea, la dieta DASH o la MIND (mezcla de las dos), se han relacionado con un menor deterioro cognitivo. Estas dietas se basan en el consumo reducido de alimentos procesados, carnes rojas y azúcares añadidos, así mismo se componen de un consumo abundante de frutas, verdura, pescados, aceite de oliva y cereales integrales.

4. Una alimentación y estilo de vida saludables prolongados en el tiempo pueden aportar beneficios significativos en la prevención de la EA.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. <https://www.facebook.com/NIHAging>. Hoja informativa sobre la enfermedad de Alzheimer | NIA [Internet]. National Institute on Aging. [citado 20 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/espanol/hoja-informativa-sobre-enfermedad-alzheimer>
2. Ayala San Martín LS. Promoción y prevención del deterioro cognitivo y demencias en personas mayores. *Ene* [Internet]. 2020 [citado 20 de junio de 2023];14(3). Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1988-348X2020000300004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
3. Pedro P.Fernández de Larrinoa Palacios, Manuel Martin Carrasco, Antonio Bulbena Vilarrasa. *Medición clínica de la demencia*.
4. <https://www.facebook.com/NIHAging>. ¿Qué causa la enfermedad de Alzheimer? [Internet]. National Institute on Aging. [citado 20 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/espanol/causa-enfermedad-alzheimer>
5. Etapas [Internet]. *Alzheimer's Disease and Dementia*. [citado 20 de junio de 2023]. Disponible en: <https://alz.org/alzheimer-demencia/etapas>
6. Martínez Iage JM, Hachinski V. Envejecimiento cerebral y enfermedad.
7. Gra Menéndez S, Padrón Pérez N, Llibre Rodríguez J de J. Péptido beta amiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. *Rev Cuba Investig Bioméd*. diciembre de 2002;21(4):253-61.
8. Tratamientos [Internet]. *Alzheimer's Disease and Dementia*. [citado 20 de junio de 2023]. Disponible en: <https://alz.org/alzheimer-demencia/tratamientos>
9. Standridge JB. Pharmacotherapeutic approaches to the prevention of Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Pharmacother*. junio de 2004;2(2):119-32.
10. Redman LM, Smith SR, Burton JH, Martin CK, Il'yasova D, Ravussin E. Metabolic Slowing and Reduced Oxidative Damage with Sustained Caloric Restriction Supports the Rate of Living and Oxidative Damage Theories of Aging. *Cell Metab*. 3 de abril de 2018;27(4):805-815.e4.
11. Eskelinen MH, Ngandu T, Helkala EL, Tuomilehto J, Nissinen A, Soininen H, et al. Fat intake at midlife and cognitive impairment later in life: a population-based CAIDE study. *Int J Geriatr Psychiatry*. julio de 2008;23(7):741-7.
12. Monacelli F, Acquarone E, Giannotti C, Borghi R, Nencioni A. Vitamin C, Aging and Alzheimer's Disease. *Nutrients*. 27 de junio de 2017;9(7):670.
13. Dysken MW, Sano M, Asthana S, Vertrees JE, Pallaki M, Llorente M, et al. Effect of Vitamin E and Memantine on Functional Decline in Alzheimer Disease. *JAMA J Am Med Assoc*. 1 de enero de 2014;311(1):33-44.
14. Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, Stone SV, Gustafson D, Tschanz JT, et al. Reduced Risk of Alzheimer Disease in Users of Antioxidant Vitamin Supplements: The Cache County Study. *Arch Neurol*. 1 de enero de 2004;61(1):82-8.
15. Chen H, Liu S, Ji L, Wu T, Ji Y, Zhou Y, et al. Folic Acid Supplementation Mitigates Alzheimer's Disease by Reducing Inflammation: A Randomized Controlled Trial. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:5912146.
16. Wang J, Ho L, Zhao W, Ono K, Rosensweig C, Chen L, et al. Grape-Derived Polyphenolics Prevent A β Oligomerization and Attenuate Cognitive Deterioration in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Neurosci*. 18 de junio de 2008;28(25):6388-92.

17. Cascella M, Bimonte S, Muzio MR, Schiavone V, Cuomo A. The efficacy of Epigallocatechin-3-gallate (green tea) in the treatment of Alzheimer's disease: an overview of pre-clinical studies and translational perspectives in clinical practice. *Infect Agent Cancer*. 19 de junio de 2017;12:36.
18. Kikuchi S, Shinpo K, Takeuchi M, Yamagishi S, Makita Z, Sasaki N, et al. Glycation—a sweet tempter for neuronal death. *Brain Res Rev*. 1 de marzo de 2003;41(2):306-23.
19. Morris JK, Vidoni ED, Honea RA, Burns JM, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Impaired glycemia increases disease progression in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. marzo de 2014;35(3):585-9.
20. Crane PK, Walker R, Hubbard RA, Li G, Nathan DM, Zheng H, et al. Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med*. 8 de agosto de 2013;369(6):540-8.
21. Feringa FM, van der Kant R. Cholesterol and Alzheimer's Disease; From Risk Genes to Pathological Effects. *Front Aging Neurosci*. 24 de junio de 2021;13:690372.
22. Anstey KJ, Mack HA, Cherbuin N. Alcohol Consumption as a Risk Factor for Dementia and Cognitive Decline: Meta-Analysis of Prospective Studies. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1 de julio de 2009;17(7):542-55.
23. Hallan pruebas de que el consumo de alcohol, incluso si es moderado, se relaciona con una progresión más rápida del alzhéimer [Internet]. [citado 22 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.20minutos.es/salud/actualidad/hallan-pruebas-de-que-el-consumo-de-alcohol-incluso-si-es-moderado-se-relaciona-con-una-progresion-mas-rapida-del-alzheimer-5102765/>
24. Tangney CC, Li H, Wang Y, Barnes L, Schneider JA, Bennett DA, et al. Relation of DASH- and Mediterranean-like dietary patterns to cognitive decline in older persons. *Neurology*. 14 de octubre de 2014;83(16):1410-6.
25. Cao C, Wang L, Lin X, Mamcarz M, Zhang C, Bai G, et al. Caffeine Synergizes with Another Coffee Component to Increase Plasma GCSF: Linkage to Cognitive Benefits in Alzheimer's Mice. *J Alzheimers Dis*. 1 de enero de 2011;25(2):323-35.
26. Mirza FJ, Zahid S, Holsinger RMD. Neuroprotective Effects of Carnosic Acid: Insight into Its Mechanisms of Action. *Molecules*. 2 de marzo de 2023;28(5):2306.
27. Azad N, Rasoolijazi H, Joghataie MT, Soleimani S. Neuroprotective Effects of Carnosic Acid in an Experimental Model of Alzheimer's Disease in Rats. *Cell J Yakhteh*. 2011;13(1):39-44.
28. Quitschke WW, Steinhaff N, Rooney J. The effect of cyclodextrin-solubilized curcuminoids on amyloid plaques in Alzheimer transgenic mice: brain uptake and metabolism after intravenous and subcutaneous injection. *Alzheimers Res Ther*. 28 de marzo de 2013;5(2):16.
29. Megur A, Baltrikienė D, Bukelskienė V, Burokas A. The Microbiota–Gut–Brain Axis and Alzheimer's Disease: Neuroinflammation Is to Blame? *Nutrients*. 24 de diciembre de 2020;13(1):37.
30. Taylor MK, Sullivan DK, Swerdlow RH, Vidoni ED, Morris JK, Mahnken JD, et al. A high-glycemic diet is associated with cerebral amyloid burden in cognitively normal older adults. *Am J Clin Nutr*. diciembre de 2017;106(6):1463-70.
31. Liu X, Morris MC, Dhana K, Ventrelle J, Johnson K, Bishop L, et al. Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Study: Rationale, Design and Baseline Characteristics of a Randomized Control Trial of the MIND Diet on Cognitive Decline. *Contemp Clin Trials*. marzo de 2021;102:106270.