



Nutrición Hospitalaria

ISSN: 0212-1611

info@nutriciónhospitalaria.com

Grupo Aula Médica

España

Burgos Peláez, R.; Virgili Casas, N.

Papel de la nutrición en la prevención y evolución de las enfermedades neurodegenerativas

Nutrición Hospitalaria, vol. 2, núm. 2, mayo, 2009, pp. 13-25

Grupo Aula Médica

Madrid, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=309226754003>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Papel de la nutrición en la prevención y evolución de las enfermedades neurodegenerativas

R. Burgos Peláez y N. Virgili Casas

Unidad de Nutrición Clínica. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

Resumen

La importancia del estado de nutrición en el desarrollo del cerebro y en las funciones cognitivas es indiscutible. Pero a pesar de que existen numerosas evidencias de que la dieta tiene un papel importante en la patogenia de las enfermedades neurodegenerativas, existen múltiples problemas metodológicos para investigar la relación entre la dieta y la neurodegeneración. En las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes, la inflamación parece ser un denominador común responsable de la naturaleza progresiva de la neurodegeneración, y el objetivo de los tratamientos testados será modificar el estado inflamatorio crónico y sus mecanismos de acción.

Las evidencias que sostienen la relación entre dieta y enfermedades neurodegenerativas con frecuencia derivan de estudios epidemiológicos, y los resultados no siempre han podido ser confirmados en estudios prospectivos debido a las dificultades en su diseño. Por otro lado, los estudios de intervención han mostrado resultados controvertidos.

En la siguiente revisión se analizan las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes: esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Alzheimer, con las evidencias científicas que apoyan una relación con la dieta y por tanto una posibilidad de modulación nutricional.

(Nutr Hosp Supl. 2009;2(2):13-25)

Palabras clave: *Enfermedades neurodegenerativas. Esclerosis múltiple. Enfermedad de Parkinson. Esclerosis lateral amiotrófica. Enfermedad de Alzheimer. Demencia.*

La importancia del estado de nutrición en el desarrollo del cerebro y en las funciones cognitivas es indiscutible (tabla I)¹. Para el mantenimiento de una función

Correspondencia: Rosa Burgos Peláez.
Unidad de Nutrición Clínica. Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario de Bellvitge.
Feixa Llarga, s/n - 08907 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).
E-mail: 2647rbp@comb.es

Recibido: 10-III-2009.

Aceptado: 16-III-2009.

ROLE OF NUTRITION IN PREVENTION AND COURSE OF NEURODEGENERATIVE DISEASES

Abstract

The importance of the nutritional status in brain and cognitive functions development is unquestionable. Although there are a number of evidences showing that the diet has an important role in the pathogenesis of neurodegenerative diseases, there exist many methodological issues when investigating the relationship between the diet and neurodegeneration. In the most common neurodegenerative diseases, inflammation seems to be a common denominator that accounts for the progressive nature of neurodegeneration, and the aim of the therapies being tested will be to modify the chronic inflammatory status and its mechanisms of action.

The evidences supporting the relationship between the diet and neurodegenerative diseases are frequently derived from epidemiological studies, and the outcomes have not always been confirmed in prospective studies due to difficulties in their design. On the other hand, intervention studies have yielded controversial results.

In the following review, the most common neurodegenerative diseases are analysed: multiple sclerosis, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, and Alzheimer's disease, with the scientific evidences supporting the relationship with the diet, and thus a possibility of nutritional modulation.

(Nutr Hosp Supl. 2009;2(2):13-25)

Key words: *Neurodegenerative diseases. Multiple sclerosis. Parkinson's disease. Amyotrophic lateral sclerosis. Alzheimer's disease. Dementia.*

cognitiva óptima parece ser recomendable la preservación de un correcto estado nutricional y además, entre otros factores, la ingesta adecuada pero no excesiva de calorías, el consumo abundante de vitaminas antioxidantes, vitaminas del grupo B y minerales, o también el hecho de realizar dietas moderadas en grasas, especialmente en grasa saturada y colesterol, y ricas en frutas y vegetales.

A pesar de que existen numerosas evidencias de que la dieta tiene un papel importante en la patogenia

Tabla I
Principales sustratos que actuarían sobre las funciones cognitivas

<i>Sustrato</i>	<i>Mecanismos de actuación</i>
Ácidos grasos poliinsaturados	Composición de las membranas celulares Producción de eicosanoides
Triptófano, lecitina, tirosina	Producción de neurotransmisores
Hidratos de carbono	Producción de neurotransmisores Índice glucémico
Chocolate, magnesio, cafeína, fenilalanina	Liberación de endorfinas
Antioxidantes	Protección de las neuronas frente a toxinas
Fosfatidilserina	Mantenimiento de la membrana neuronal Aumento del número de receptores y ramificaciones dendríticas Estimulación de la liberación de neurotransmisores
Colina, citidilcolina, lecitina	Mantenimiento de la membrana neuronal Aumento de la disponibilidad de acetilcolina Facilitación de la actividad de los sistemas dopaminérgicos
Piracetam	Facilitación de la actividad de los sistemas colinérgicos, noradrenérgicos y dopaminérgicos Mantenimiento de los receptores neuronales Protección de las neuronas frente a toxinas
Vinpocetina	Incremento del flujo cerebral Aumento del transporte y la captación de glucosa Elevación de la disponibilidad de acetilcolina
Acetil-L-carnitina	Incremento de la producción neural de energía Protección de las neuronas frente a toxinas Mantenimiento de los receptores neuronales Aumento de la disponibilidad de acetilcolina

de las enfermedades neurodegenerativas, existen múltiples problemas metodológicos para investigar la relación entre dieta y dichas enfermedades. Dado que son enfermedades con un largo período de latencia y de evolución lenta, los estudios prospectivos son muy complejos de diseñar. Por lo tanto, las evidencias se sostienen en estudios caso-control o estudios poblacionales, con todas las limitaciones que ello comporta. Los estudios epidemiológicos que evalúan el efecto de la dieta en las enfermedades neurodegenerativas deben considerar frecuentes factores de confusión: edad, sexo, hábitos tóxicos, factores socioeconómicos, geográficos, diferencias raciales, y la enorme dificultad de separar el efecto de nutrientes específicos de la dieta habitual. Por otro lado, es muy difícil establecer relaciones de causalidad de los estudios epidemiológicos puesto que la propia enfermedad puede variar tanto los requerimientos nutricionales como los hábitos dietéticos ya en el período preclínico. Otra de las limitaciones de los estudios que evalúan la relación entre dieta y enfermedad es la dificultad de medir los nutrientes de forma retrospectiva amplia y fiable.

En las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes, la inflamación parece ser un denominador común responsable de la naturaleza progresiva de la neurodegeneración², y el objetivo de los tratamientos testados será modificar el estado inflamatorio crónico y sus mecanismos de acción.

En la siguiente revisión se considerarán las enfermedades neurodegenerativas crónicas más frecuentes, y se analizará las evidencias científicas que apoyan el papel de la dieta en la etiopatogenia o en la modificación de la evolución de la enfermedad.

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad degenerativa autoinmune más frecuente del sistema nervioso central. En la fase aguda de la EM, los linfocitos T atacan los oligodendrocitos, provocando inflamación y posterior cicatrización de las vainas de mielina. La conducción de los impulsos nerviosos a través del axón de la neurona se puede ver afectado durante la fase inflamatoria aguda, pero tiende a mejorar durante la

fase de remisión. Con el tiempo, las recurrencias provocan un daño extenso cicatricial con pérdida progresiva de la función neuronal. La causa de la EM no es conocida, pero las investigaciones sugieren que existen factores genéticos, inmunológicos y ambientales, como algunos virus, implicados en una etiología compleja.

Los síntomas de la EM varían ampliamente entre individuos, dependiendo del lugar de la lesión, y puede afectar tanto al cerebro como a los nervios periféricos y a la médula espinal.

No hay evidencia directa de que la nutrición se halle implicada en la etiología de la EM ni en la velocidad de progresión de la enfermedad. No obstante, los estudios epidemiológicos muestran que la EM es más prevalente en países con ingesta elevada de grasa saturada, y menor en países que ingieren más grasas poliinsaturadas. Sin embargo, los estudios de intervención que han intentado modificar la ingesta de grasa o modular la cantidad de ácidos grasos omega-6 y omega-3 para evaluar la frecuencia y la severidad de las recaídas en la EM han mostrado resultados confusos.

Se cree que los antioxidantes pueden tener un papel importante en la EM ya que son necesarios para inhibir la oxidación de los ácidos grasos esenciales por los radicales libres en la membrana fosfolipídica, y así proteger la integridad de la mielina. Hay un interés creciente en la relación entre los antioxidantes de la dieta y la actividad de la enfermedad³, pero aún no hay evidencias científicas de que ninguna forma de intervención dietética sea efectiva en retrasar la velocidad o disminuir la severidad de la enfermedad en la EM.

Estudios epidemiológicos. Evidencia de la relación entre la dieta y la patogenia de la EM

La incidencia de EM está estrechamente relacionada con la latitud geográfica, y en general aumenta con la distancia al ecuador. Se han sugerido diversos factores dietéticos para explicar este fenómeno. Los primeros estudios, en los años 50, correlacionaron la incidencia de EM con la menor ingesta de pescado y mayor de grasas saturadas animales en las zonas interiores de Noruega en comparación con las zonas costeras. En EEUU, la ingesta elevada de leche y el clima templado se asocian a una mayor incidencia de EM, mientras que la ingesta de pescado y de grasas insaturadas parecen ser protectoras. En estudios epidemiológicos amplios, la prevalencia de EM correlaciona positivamente con la ingesta total de energía, grasa animal, aceite y proteínas, mientras que la mortalidad por EM correlaciona con el consumo de diversos productos animales (carne, leche, mantequillas, huevos) y con los azúcares refinados. En resumen, numerosos estudios epidemiológicos poblacionales sugieren una relación entre la incidencia de EM y la ingesta de grasa saturada de origen animal.

No obstante, los hallazgos de los estudios epidemiológicos no han podido confirmarse en la mayoría de

estudios caso-control, que no han logrado identificar una relación clara entre la ingesta de grasa animal o de carne con la incidencia de EM. En los estudios caso-control, se han identificado numerosos alimentos como factores de riesgo, incluyendo la ingesta de sesos, dulces, patatas jóvenes, alcohol, carnes ahumadas, e incluso la pasta italiana, el pan, el café y el té. En cuanto a factores preventivos, el efecto de la lactancia materna es discutible, así como la ingesta de vitamina D y vegetales. Así, las evidencias de los estudios epidemiológicos son inconsistentes o difíciles de interpretar.

Relación entre la dieta y la evolución de la EM

El estado nutricional de los pacientes con EM puede afectar negativamente a la evolución de la enfermedad. Inicialmente, la obesidad es frecuente debido a la inmovilidad, reducción del gasto energético, hábitos dietéticos incorrectos, uso de esteroides y antidepresivos, como factores causales⁴. La propia obesidad puede agravar los síntomas de fatiga y empeorar la discapacidad ya existente.

Conforme evoluciona la enfermedad, la pérdida de peso y la malnutrición son frecuentes. La desnutrición puede afectar negativamente la función inmune y la fuerza muscular, empeorando los síntomas de la EM. Los síntomas de la enfermedad que afectan la ingesta de nutrientes y el estado nutricional son:

- Reducción de la movilidad.
- Fatiga.
- Temblor.
- Déficit visual.
- Disfagia.
- Dificultades cognitivas.
- Depresión.
- Úlceras por decúbito.
- Efectos secundarios de los fármacos.

La disfagia es un síntoma de EM progresiva. La incidencia estimada varía entre el 3 y el 43% dependiendo del método utilizado para evaluar la dificultad en la deglución. A menudo se acompaña de dificultades en la fonación. Los síntomas de disfagia incluyen tos y atragantamientos durante las comidas, infecciones respiratorias frecuentes y pérdida de peso. La evaluación de la deglución puede ser clínica al inicio, pero debería ir acompañada de una evaluación mediante videofluoroscopia o videoendoscopia. El tipo de intervención nutricional dependerá del grado de disfagia, y puede variar desde dietas de consistencia modificada a nutrición artificial si el riesgo de aspiración es muy elevado.

Si la pérdida de peso progresa a pesar de la intervención oral o la disfagia no puede tratarse de forma segura mediante modificaciones de la dieta, debe considerarse nutrición enteral vía gastrostomía endoscópica percutánea. La nutrición enteral puede mejorar el estado nutricional, reduce el riesgo de neumonía aspirativa,

reduce el riesgo de úlceras por presión y ayuda a mantener el estado de hidratación a la vez que permite mantener la ingesta oral. No obstante, antes de decidir el tratamiento, el paciente y la familia deben conocer los pros y contras de la nutrición artificial.

Efecto de nutrientes específicos

La hipótesis de que una modificación en la ingesta de grasa puede modificar la evolución de la EM se sustenta en estudios epidemiológicos y de experimentación animal⁵. La EM es más prevalente en poblaciones con una ingesta elevada de grasas saturadas. Por otra parte, los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), en particular los ácidos grasos omega 3, poseen un papel inmunomodulador y antiinflamatorio que podría influir en el curso de la enfermedad. La ingesta de ácidos grasos omega 3 procedentes del aceite de pescado puede disminuir la producción de leucotrienos proinflamatorios y de prostaglandinas derivadas del ácido araquidónico.

- *Ácidos grasos omega 6*. Algunos autores han hallado niveles bajos de ácido linoleico en sangre, hematíes y líquido cefalorraquídeo de pacientes con EM. Se han realizado diversos estudios de intervención con ácido linoleico (obtenido de aceite de girasol), controlados con placebo (aceite de oliva en 3 estudios, o ácido oleico en otro de ellos). Aunque los estudios se han realizado con muestras pequeñas, ninguno de ellos ha podido demostrar ningún efecto en la tasa de recaídas o en el grado de discapacidad. Incluyendo los resultados de los 4 estudios en un metanálisis, se observa cierto beneficio en el grupo de pacientes con moderada discapacidad, en cuanto a una menor progresión de la

discapacidad y una menor severidad y duración de las recaídas (tabla II). Los resultados en el grupo de pacientes severamente discapacitados no son tan consistentes.

- *Ácidos grasos omega 3*. No hay suficientes datos que confirmen ningún efecto beneficioso de los ácidos grasos omega 3 en pacientes con EM, aunque algún estudio con muestras pequeñas ha mostrado algún resultado esperanzador. En un gran estudio de intervención con 292 pacientes randomizados a tomar aceite de pescado (1,7 g de EPA y 1,1 g de DHA) o aceite de oliva como placebo, no se hallaron diferencias importantes entre ambos grupos.

- *Vitamina D*. La incidencia de osteoporosis en pacientes con EM es muy elevada. En su etiología intervienen una ingesta disminuida de vitamina D, la inmovilidad, tratamiento con corticoides y baja exposición solar.

La relación entre las diferencias geográficas en la prevalencia de EM, la exposición solar, y el metabolismo de la vitamina D ha sido objeto de estudio. Las recaídas de la enfermedad aparecen con mayor frecuencia en invierno, cuando los niveles de vitamina D son más bajos. La vitamina D ejerce numerosos efectos inmunomoduladores, incrementando la proliferación linfocitaria y reduciendo la producción de citoquinas proinflamatorias. En el estudio epidemiológico US-American Nurses' Health Study, las mujeres que tomaban suplementos de vitamina D tuvieron un riesgo inferior de EM, aunque es difícil extraer los resultados debidos a otras vitaminas de la dieta o de los suplementos vitamínicos. No hay información sobre los efectos de la vitamina D en

Tabla II
Estudios randomizados con ácidos grasos insaturados en pacientes con esclerosis múltiple

	<i>Millar, 1973</i>	<i>Paty, 1978</i>	<i>Bates, 1978</i>	<i>Bates, 1989</i>
Pacientes	75	76	106	292
Tratamiento	Aceite de girasol (17,2 g ác.linoleico/día)	Aceite de girasol (17 g ác. linoleico/día)	Ácido linoleico (3-23 g/día)	Aceite de pescado (1,7 g EPA, 1,1 g DHA)
Placebo	Aceite de oliva (0,4 g ác. linoleico/día)	Aceite de oliva (1 g ác.linoleico/día)	Ácido oleico (4-16 g/día)	Aceite de oliva
Duración	24 meses	30 meses	24 meses	24 meses
Objetivo primario	Escala de discapacidad	Escala de discapacidad	Número, duración, severidad de las recaídas. Deterioro clínico	Escala de discapacidad
Resultados	Tendencia a menos recaídas y más leves con aceite de girasol	No diferencias significativas	No diferencias significativas Tendencia a favor de dosis altas de linoleico	No diferencias significativas Tendencia a favor del aceite de pescado

pacientes con la enfermedad ya manifiesta, por lo que no hay suficientes evidencias como para recomendar tratamiento con vitamina D en la EM.

- **Vitamina B₁₂.** La vitamina B₁₂ es necesaria para la síntesis de mielina. Este hecho, y que el cuadro clínico que acompaña el déficit de vitamina B₁₂ y la EM comparten ciertas similitudes clínicas y en las características en la resonancia magnética, ha llevado a postular cierta relación entre la vitamina B₁₂ y la EM. En algunos estudios, el déficit de vitamina B₁₂ es altamente prevalente en los pacientes con EM, mientras que otros estudios no lo confirman. Las concentraciones de vitamina B₁₂ se han hallado bajas en líquido cefalorraquídeo en pacientes con EM, mientras que las cifras en suero eran normales. No hay estudios controlados amplios de intervención con la vitamina B₁₂, y en la actualidad no hay evidencias para recomendar su uso en pacientes, a excepción del tratamiento del déficit de vitamina B₁₂, que puede imitar o agravar los síntomas de la enfermedad.

- **Antioxidantes.** Las potentes propiedades antioxidantes del selenio o la vitamina E podrían tener un efecto positivo en la evolución de la EM. Se han hallado resultados discordantes en cuanto a los niveles de selenio en sangre o en eritrocitos de pacientes con EM, habiéndose reportado cifras bajas, normales o incluso elevadas. No obstante, las concentraciones plasmáticas o en eritrocitos no reflejan las cifras en el sistema nervioso central. No hay evidencias de que el tratamiento con selenio o con vitamina E aporte beneficios clínicos en los pacientes con EM.

Los estudios epidemiológicos no muestran relación entre la ingesta frutas y verduras, al igual que de vitamina C, carotenoides y vitamina E con la incidencia de EM, por lo que no se justifican estudios de intervención con estas sustancias.

En conclusión, no hay evidencias que sostengan el efecto de ninguna intervención nutricional particular en los pacientes con EM. Las recomendaciones dietéticas deben ser las mismas que para la población general, mientras que debe identificarse y tratarse con contundencia la desnutrición, los déficits vitamínicos, la obesidad y la pérdida de peso.

Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad crónica, progresiva y neurodegenerativa resultado de la deplección de dopamina en los ganglios basales del cerebro. Los principales síntomas incluyen temblor, rigidez muscular, bradiquinesia e inestabilidad postural. Conforme la EP progresa, pueden aparecer una gran variedad de síntomas, incluyendo disfagia, disartria, alteración de la motilidad gastrointestinal, fatiga, depresión y alteración cogni-

tiva. El tratamiento farmacológico es esencial para controlar los síntomas y mantener la motilidad en la EP, y consiste en reemplazar o mimetizar el efecto de la dopamina en el SNC.

Los pacientes con EP se hallan en situación de riesgo de desnutrición y pérdida de peso, como consecuencia de⁶:

- Efectos secundarios de los fármacos (tabla III).
- Disfagia⁷.
- Disquinesias.
- Depresión.
- Demencia.
- Disminución de la ingesta.
- Restricciones alimentarias autoimpuestas.
- Incremento del tiempo necesario para completar una comida.

Por este motivo el estado nutricional se debe monitorizar regularmente durante la historia natural de la enfermedad.

Los aminoácidos compiten con la levodopa por el transporte a través de la barrera hemato-encefálica, y es por ello que se ha postulado que dietas bajas en proteínas podrían mejorar la captación de levodopa y mejorar la movilidad en pacientes que siguen tratamiento con este fármaco. No obstante, la restricción proteica parece ser efectiva únicamente en un pequeño grupo de pacientes que presentan fluctuaciones severas en la motilidad inducidas por la medicación (fenómenos *on-off*), y no se recomienda para uso continuado. Más que restricción proteica, se debe recomendar a los pacientes una redistribución de las proteínas durante el día, para evitar tomar los alimentos ricos en proteína al mismo tiempo que la levodopa. Desde que se han introducido formas de liberación controlada de levodopa, la proporción de pacientes que se pueden beneficiar de la restricción proteica cada vez es menor^{8,9}.

La etiología de la EP no está clara. La forma idiopática de EP parece estar inducida por una interacción multifactorial entre una susceptibilidad genética y factores adicionales, como endo o exotoxinas. Dado que el período pre-sintomático de la enfermedad es muy prolongado, se especula con la influencia de diversos hábitos nutricionales o de estilo de vida como factores promotores de la enfermedad.

Papel de la dieta en la incidencia y evolución de la EP

Numerosos estudios en la literatura evidencian un efecto positivo de la ingesta calórica reducida sobre el envejecimiento y las enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Alzheimer, ELA, enfermedad de Huntington) Se cree que este efecto positivo podría venir mediado por una posible estimulación del *brain-neurotrophic factor* y una regulación positiva del factor neurotrófico derivado de las células gliales (glial

Tabla III
Efectos secundarios relacionados con la nutrición/hidratación de los fármacos utilizados para tratar la enfermedad de Parkinson

<i>Fármaco</i>	<i>Efecto secundario</i>
Levodopa/carbidopa estándar Levodopa/benserazide	Náusea, vómitos, anorexia Constipación Hipotensión ortostática Disquinesias Confusión/psicosis a dosis altas
Levodopa/carbidopa de liberación controlada	Igual que el tratamiento estándar, pero efectos secundarios menos frecuentes y más leves
Dopaminomiméticos – Bromocriptina – Pergolida – Ropinerol – Pramipexol	Náusea, vómitos, anorexia Constipación Hipotensión ortostática Alucinaciones/psicosis
Antagonistas del Glutamato – Amantadina	Constipación Hipotensión ortostática Psicosis
Inhibidores de la Monoamino oxidasa B – Selegilina – Eldepril	Incrementa los efectos secundarios de la levodopa Insomnio severo Agrava úlcera péptica
Anticolinérgicos – Benzotropina – Trihexifenidil	Boca seca Deshidratación Constipación Visión borrosa Retención urinaria Confusión

cell line-derived neurotrophic factor, GDNF) Sin embargo, en la EP los estudios no han mostrado una relación significativa entre la ingesta calórica y la incidencia de la enfermedad. Se postula que esta falta de relación se debería a un incremento en los requerimientos energéticos ya incluso en las fases pre-clínicas de la enfermedad. Por ello, se debe ser cauto a la hora de prescribir cierto grado de restricción calórica incluso en fases incipientes de la enfermedad¹⁰.

Papel de nutrientes específicos

- **Carbohidratos.** En la literatura no hay demasiados estudios que relacionen la ingesta de hidratos de carbono con la neurodegeneración. En un estudio retrospectivo se evidenció que los pacientes afectados de EP ingerían mayores cantidades de hidratos de carbono, sobre todo refinados, previamente al inicio de la enfermedad. La hipótesis del efecto negativo de la ingesta de carbohidratos sobre el riesgo de EP se corroboró en el estudio prospectivo a 30 años Honolulu-Asia Aging Study, en el que se demostró que los pacientes que desarrollaron EP ingerían mayor cantidad de carbohidratos que el resto de la población antes del inicio de la enfermedad. Esta asociación ha llevado a postular que

quizá la ingesta elevada de hidratos de carbono no sólo se debe a un incremento en los requerimientos energéticos, sino que tiene un papel específico no aclarado en el desarrollo de la enfermedad.

- **Grasas.** Los pacientes afectados de EP presentan una mayor ingesta de grasa total, grasa saturada y colesterol 5 años previos al inicio de la enfermedad en comparación con los controles sanos, datos confirmados en otro estudio focalizado en el año previo al diagnóstico de la enfermedad. En un estudio retrospectivo se ha sugerido que la ingesta elevada de grasas animales durante la vida adulta (20-30 años antes del inicio de la enfermedad) se asocia con un riesgo aumentado de EP. Sin embargo, otros estudios no han podido demostrar esta asociación entre grasa total de la dieta y riesgo de EP. En el Honolulu-Asia Aging Study los pacientes que desarrollaron EP tenían una ingesta inferior de grasas poliinsaturadas 30 años antes del inicio de la enfermedad, y en el estudio prospectivo de Rotterdam la ingesta de grasa total, mono y poliinsaturada se asoció a un menor riesgo de EP. Por ello, se especula que la reducción en la ingesta de grasa total con un incremento proporcional de grasas poliinsaturadas podría reducir el riesgo de desarrollo y progresión de la EP. Algunos

de los efectos positivos de los ácidos grasos poliinsaturados sobre el desarrollo de EP podrían explicarse por la capacidad de los PUFAs en disminuir la liberación de glutamato y activar los sitios de unión de la n-metil-D-aspartato (NMDA), así como por su capacidad anti-inflamatoria de algunos de los metabolitos de los PUFAs.

- *Vitaminas.* Se ha sugerido que la reducción en la producción de radicales libres y la ingesta elevada de diversos antioxidantes podrían disminuir el riesgo de presentar EP o enlentecer la progresión de la misma. No obstante, los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha son contradictorios.

Con respecto a la *vitamina A*, no hay estudios amplios que relacionen la ingesta de carotenoides con el riesgo de presentar EP, y entre los pocos estudios publicados algunos muestran una relación positiva, no consistente con la teoría del estrés oxidativo. En estudios amplios (Health Professionals Follow-up Study ó el Nurses' Health Study) los carotenoides no se asociaron con el riesgo de presentar EP.

Las *vitaminas del grupo B* se hallan implicadas en numerosas vías del metabolismo celular. En algunos estudios retrospectivos se ha hallado una relación negativa entre la ingesta de diversas vitaminas del grupo B y la EP. En pacientes con EP se han descrito niveles plasmáticos significativamente elevados de homocisteína. Sin embargo, estudios de intervención con vitamina B₁₂, ácido fólico y vitamina B₆ durante 4 meses consiguieron disminuir las cifras de homocisteína pero no consiguieron mejorar ni la movilidad ni ningún test cognitivo. En los grandes estudios prospectivos NHS y Rotterdam se observó que las ingestas más elevadas de vitamina B₆ (media 1,63 mg/día) se asociaron con un menor riesgo de desarrollar EP durante 10 años de seguimiento. El efecto se explicó por la capacidad antioxidante directa de la vitamina B₆, y por la conversión de homocisteína en cisteína, que es el paso limitante en la síntesis del glutatión.

La ingesta de *vitamina D* procedente de alimentos lácteos se ha asociado de forma positiva con un incremento del riesgo de presentar EP. No obstante, la relación puede ser debida a otros componentes de los lácteos.

La *vitamina C*, con una gran capacidad antioxidante, sólo se ha analizado en pequeños estudios en relación a la EP, con resultados no concluyentes.

La *vitamina E* es la molécula lipofílica con actividad antioxidante más potente del organismo. Los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha muestran resultados controvertidos en cuanto al estado de la vitamina E antes del inicio de la enfermedad. Así, algunos estudios relacionan la prevalencia de EP con bajos consumos de alimentos ricos en vitamina E, por el contrario, estudios controlados no han demostrado un efecto beneficioso de la suplementación con dosis elevadas de vitamina E. Un metanálisis publicado por la Cochrane concluyó que la ingesta dietética de vitamina E puede reducir el riesgo de EP.

- *Microelementos.* Se ha implicado al metabolismo del *hierro* y a los niveles elevados de hierro, específicamente en la sustancia negra, en la etiopatogénesis de la EP. En pacientes con EP se han hallado niveles elevados de hierro en sangre y suero, mientras que en líquido cefalorraquídeo se hallaron disminuidos. En algún estudio epidemiológico se ha observado que personas con ingesta elevada de hierro durante la vida adulta previa a la enfermedad, bien procedente de alimentos o de suplementos, presentan un mayor riesgo de presentar EP. No obstante, se necesitan más estudios para poder concluir la relación etiopatogénica y los consejos dietéticos que se puedan derivar.

El papel del *manganeso* en la EP idiopática no está claro. De forma similar al hierro, se ha observado que la ingesta elevada durante la vida adulta se asocia a un mayor riesgo de PD, y que los efectos parecen potenciarse con la ingesta elevada de hierro.

- *Otros nutrientes neuroprotectores.* Los polifenoles tienen un potencial efecto neuroprotector debido a sus efectos antioxidantes, quelantes del hierro, y a un efecto intenso sobre algunos genes que regulan el ciclo celular y la transducción génica. Un grupo de polifenoles, los flavonoides, incrementan la expresión de gammaglutamilcisteína sintetasa, enzima limitante en la síntesis de glutatión, por lo que pueden regular el estado redox de algunos enzimas y factores de transcripción. El consumo de polifenoles en forma de té verde (2-3 tazas al día) durante 10 años ha demostrado reducir el riesgo de EP en un 28%.

En el Honolulu Heart Program Study se observó una correlación negativa entre la ingesta de café y su cantidad con el riesgo de EP, siendo éste de dos a tres veces mayor en los no consumidores de café. Otros estudios han demostrado un posible efecto protector del café y de otras fuentes de cafeína como la cola. El efecto protector podría venir mediado por el efecto dopaminérgico-like de la cafeína, a la vez que ejerce cierto antagonismo con el receptor de la adenosina.

Esclerosis lateral amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa compleja caracterizada por la pérdida progresiva de las motoneuronas, con el resultado de atrofia progresiva de la musculatura esquelética, incluida la musculatura respiratoria.

La etiología de la ELA es multifactorial. En la literatura se han implicado el estrés oxidativo, la toxicidad por el glutamato, la disfunción mitocondrial, la inflamación y la apoptosis como factores causantes del insulto neuronal que inicia la patogenia de la enfermedad. De hecho, el modelo animal más utilizado para testar nuevos fármacos es un ratón transgénico para el gen de la superóxido-dismutasa 1 (cataliza la conversión de radicales superóxido, altamente tóxicos, para convertirse en peróxido de hidrógeno y oxígeno). Este ratón presenta una

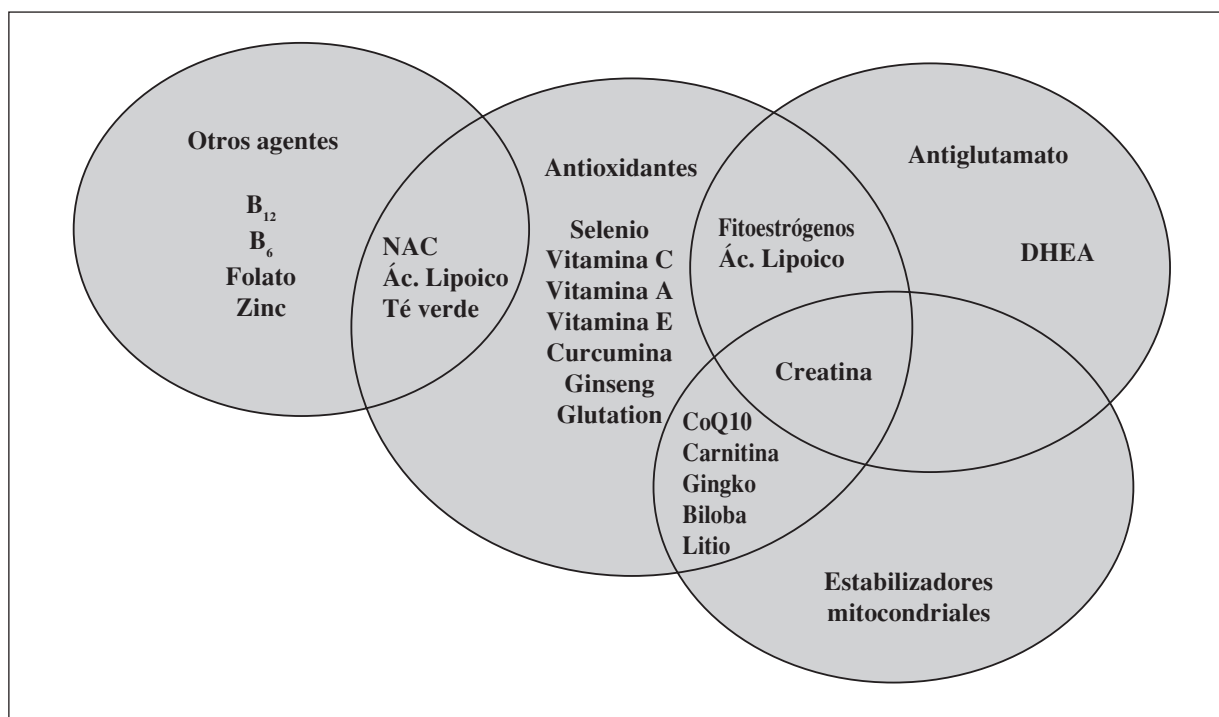


Fig. 1.—Representación de los suplementos nutricionales y alimentos funcionales más utilizados con aplicación potencial en la esclerosis lateral amiotrófica (adaptado de Cameron¹¹).

degeneración tóxica sobre las motoneuronas. Por otro lado, el riluzol, único fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la ELA, actúa bloqueando la liberación pre-sináptica de glutamato, disminuyendo la toxicidad neuronal mediada por el mismo.

En los pacientes con ELA, la desnutrición es frecuente, y en su etiología se ha implicado los siguientes factores¹¹:

- La degeneración de las neuronas bulbares se manifiesta con dificultades en la masticación, preparación oral, tiempo necesario para completar una comida, y disfagia.
- La anorexia es frecuente, habitualmente se atribuye a distrés psicosocial, depresión y polifarmacia.
- La debilidad de la musculatura abdomino-pélvica, la limitación en la actividad física, la autorestricción de fluidos y una dieta pobre en fibra pueden provocar constipación, que de forma indirecta puede exacerbar la anorexia.
- A pesar de la reducción de la masa magra, los pacientes con ELA tienen unos requerimientos energéticos incrementados, debido al incremento en el trabajo respiratorio, las infecciones pulmonares y otros factores aún no bien establecidos. En los pacientes con soporte ventilatorio no invasivo, se debe reevaluar los requerimientos nutricionales para evitar la pérdida de peso y el catabolismo.

La desnutrición es un factor pronóstico independiente de presentar complicaciones y de supervivencia

en la ELA¹², y este hecho ha puesto de manifiesto la importancia del manejo nutricional de los pacientes afectos. La desnutrición exagera el catabolismo y la atrofia de la musculatura esquelética y en particular la respiratoria a la vez que altera el sistema inmune predisponiendo a la infección, una causa frecuente de muerte en los pacientes con ELA.

Relación entre la dieta y la patogenia y evolución clínica de la ELA

Los mecanismos precisos de la muerte de las motoneuronas no son conocidos, pero las evidencias apuntan hacia diversas hipótesis, que pueden estar interrelacionadas. Estas hipótesis han motivado el uso empírico de algunos suplementos nutricionales (fig. 1)^{13,14}, a pesar de que en muchos las evidencias que apoyan la eficacia de estos suplementos en la prevención o tratamiento de la ELA es anecdótica.

- **Vitaminas y minerales.** La *vitamina E* tiene un efecto protector sobre los ácidos grasos poliinsaturados de la membrana celular contra la peroxidación lipídica. En estudios experimentales, dosis altas de vitamina E retrasan unos días los síntomas de la degeneración neuronal motora. En pacientes con ELA, la suplementación con 500 mg de vitamina E (alfa-tocoferol) durante un año ha mostrado un potencial beneficio en retrasar la progresión de los síntomas en un estudio controlado con placebo, sin efectos sobre la función motora ni sobre la mortalidad.

El ácido ascórbico, la *vitamina C*, tiene un potente efecto antioxidante, sobre todo si se combina con un quelante de metales pesados como el cobre. En estudios con ratones transgénicos para el gen de la SOD-1, el tratamiento combinado ácido ascórbico y trientina (quelante del cobre) retrasa el inicio de los síntomas neurológicos en comparación con el grupo control que no recibió vitamina C.

Las *vitaminas del grupo B* (B_{12} , ácido fólico, B_6) están considerándose ya que el ratón transgénico para el gen de la SOD-1 presenta niveles significativamente elevados de homocisteína plasmática, y se cree que la homocisteína elevada podría tener un papel en la patogenia de algunas formas familiares de ELA.

El *selenio* tiene un potente papel antioxidante, y forma parte de la glutatión-peroxidasa, uno de los principales protectores celulares contra el estrés oxidativo. El déficit de selenio provoca síntomas neuromusculares. No obstante, el rango terapéutico del selenio es muy estrecho, y no parece tener un efecto terapéutico que justifique su uso.

La disminución de la afinidad de la SOD por el *zinc* se cree que puede jugar un papel en la patogenia de la ELA, aunque no hay evidencias de que la suplementación con zinc pueda revertir el proceso de la enfermedad.

En la actualidad se está ensayando el papel del *litio* como tratamiento para la ELA. Los estudios preliminares parecen mostrar que el litio puede retrasar la progresión de la enfermedad en pacientes afectados de ELA, con una eficacia superior al riluzol. En el modelo animal de ELA, el litio ha demostrado una marcada capacidad de neuroprotección, que retrasa el inicio y la duración de la enfermedad, a la vez que incrementa la supervivencia. Estos efectos fueron concomitantes con el incremento de la autofagia celular y con un incremento en el número de mitocondrias en las motoneuronas, con una supresión de la astrogliosis reactiva. Estos resultados ofrecen una perspectiva prometedora para el tratamiento de pacientes con ELA.

- *Otros suplementos dietéticos.* Se ha utilizado la *genisteína*, un flavonoide de la soja con efecto estrogénico, como neuroprotector. Los estrógenos podrían incrementar la actividad del factor inhibidor de las caspasas, y en concreto la caspasa-6 se ha implicado en la muerte neuronal apoptótica de la enfermedad de Alzheimer. En la ELA, se ha intentado tratamiento con genisteína en el ratón transgénico para el gen de la SOD-1, y se ha observado una retraso de la enfermedad en los ratones machos, no en las hembras.

La *dehidroepiandrosterona (DHEA)* ha demostrado eficacia en incrementar la masa magra en pacientes con enfermedad de Alzheimer y Parkinson. El sulfato de DHEA podría tener cierto efecto neuroprotector, en estudios en cultivo neuronal disminuye la toxicidad mediada por el glutamato. En pacientes con ELA, no se han hallado diferencias en las concentraciones séricas de DHEA en comparación con los controles sanos,

aunque sí de testosterona libre (metabolito activo de la DHEA)

Se ha intentado el tratamiento con *aminoácidos de cadena ramificada* (L-leucina, L-valina y L-isoleucina) sobre la base de su efecto activador de la glutamato-deshidrogenasa, un enzima deficitario en algunas formas atípicas de ELA. Una reciente revisión Cochrane¹⁵ ha concluido que no hay evidencias que apoyen su eficacia, ya que no se ha podido demostrar ningún efecto sobre la fuerza muscular, la calidad de vida, la discapacidad ni la supervivencia.

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de demencia en la edad adulta. La incidencia de EA se incrementa fuertemente con la edad, y su prevalencia se está incrementando en todo el mundo debido al aumento en la expectativa de vida. Clínicamente se caracteriza por un déficit cognitivo progresivo e irreversible y alteraciones de la conducta que afectan a la memoria, la capacidad de aprendizaje, actividades de la vida diaria y a la calidad de vida. No hay un tratamiento efectivo que detenga la evolución de la EA o prevenga su inicio, ya que la fisiopatología de la enfermedad no se conoce. Se han implicado diversos factores de riesgo como la cultura, la dieta, el estilo de vida, el nivel socioeconómico, factores genéticos e incluso traumatismos, aunque el grado de contribución de cada factor es controvertido.

La neurodegeneración en la enfermedad de Alzheimer ocurre como resultado del acúmulo de placas de β -amiloide en el cerebro, que se incrementa con la edad. Este acúmulo provoca una respuesta inflamatoria que lleva a un daño oxidativo mediado por especies reactivas de oxígeno, con daño-muerte celular de las neuronas adyacentes. Otra de las características neuropatológicas de la EA es la presencia de ovillos neurofibrilares, compuestos principalmente por filamentos de la proteína asociada a los microtúbulos tau. La proteína tau es necesaria para el ensamblaje y la estabilización de los microtúbulos, la desestabilización de los cuales provoca un metabolismo proteico inapropiado, disrupción de la señal y fallo en la sinapsis, lo que conduce a un fallo en la comunicación celular y colapso de los microtúbulos, factores que contribuyen a la neurodegeneración. En la etiopatogenia de la EA también se han implicado la generación de productos avanzados de la glicosilación. Estos productos resultan de la glicosilación no enzimática de proteínas, y son potentes estimulantes de algunas citoquinas proinflamatorias y de la sintasa del óxido nítrico inducible.

Numerosos estudios epidemiológicos se han llevado a cabo para identificar factores de riesgo modificables en la EA¹⁶. Se han identificado numerosos factores dietéticos y de estilo de vida ligados a un mayor riesgo de EA. No obstante, hay muy pocos estudios randomizados y controlados con humanos que exploren la relación entre la dieta y la enfermedad.

- **Restricción calórica.** La dieta se ha identificado como un posible factor importante en la etiopatogenia de la EA, apoyado por algunos estudios epidemiológicos. La EA es mucho más frecuente en EEUU y en Europa en comparación con países como China, Japón o Nigeria. Se ha postulado que las diferencias en la ingesta de grasa y de calorías podrían tener un papel importante. En estudios animales, los ratones sometidos a ingesta calórica reducida tienen una mayor expectativa de vida y una menor incidencia de enfermedad neurodegenerativa en comparación con los ratones alimentados *ad libitum*. El mecanismo por el cual la restricción calórica podría actuar sería a través de una menor generación de especies reactivas de oxígeno, y una atenuación del daño oxidativo en las proteínas, lípidos y ADN que conlleva el envejecimiento y la neurodegeneración. Tanto en animales como en humanos, reducir la ingesta calórica manteniendo un adecuado estado nutricional tiene como consecuencia una mayor longevidad y un menor riesgo de diferentes tipos de enfermedades incluyendo la EA. No obstante, aunque podría considerarse la restricción calórica (manteniendo un adecuado estado nutricional) como tratamiento preventivo para la EA, se debe ser muy cauto a la hora de recomendarla a pacientes con la enfermedad manifiesta, ya que uno de los problemas principales de la EA es la pérdida de peso y la desnutrición.

- **Alimentos específicos.**

- **Grasas.** Se han identificado algunos alimentos específicos relacionados con un mayor o menor riesgo de desarrollar EA¹⁷. La ingesta elevada de pescado y por tanto de ácidos grasos omega-3 se asocia con un menor riesgo de EA, mientras que la ingesta elevada de ácidos grasos omega-6 en margarinas, mantequillas y otros productos lácteos pueden incrementar el riesgo de desarrollar la enfermedad. Los ácidos grasos omega-3 tienen cierta capacidad de eliminar radicales libres, incrementar la resistencia al estrés oxidativo y reducir la peroxidación lipídica a través del incremento de la actividad de enzimas antioxidantes endógenos como la glutatión peroxidasa, la catalasa o la superóxido-dismutasa. Los niveles plasmáticos de ácidos grasos omega-3 se asocian directamente con la función cognitiva, y se han hallado reducidos en los pacientes con EA. Por otro lado, los ácidos grasos omega-3 podrían incrementar la biodisponibilidad de algunos nutrientes en el cerebro alterando algunos componentes vasculares como la integridad de la barrera hemato-encefálica y la eficiencia de algunos transportadores. La ingesta elevada de grasa, en particular de ácidos grasos saturados omega-6 se asocian con un peor funcionamiento cognitivo y se ha identificado como un factor de riesgo para la EA. En el estudio de Rotterdam, la ingesta elevada de grasas, especialmente saturadas, se asoció con una incidencia

incrementada de demencia, mientras que la dieta rica en pescado se asoció con una menor incidencia de todas las formas de demencia, pero sobre todo de EA. Uno de los mecanismos que podrían explicar entre ingesta elevada de grasas, sobre todo saturadas, y el déficit cognitivo sería a través del desarrollo de insulín-resistencia. Los pacientes con EA muestran una menor expresión de receptores para la insulina en el cerebro, y en ratones transgénicos se ha observado que la resistencia a la insulina inducida por la dieta se acompaña de acúmulo de amiloide. Otros estudios en ratones *knock out* para el receptor de insulina neuronal apoyan la evidencia de que la resistencia a la insulina en el cerebro puede contribuir al desarrollo de demencia, aunque la insulín-resistencia por sí sola es insuficiente para inducir cambios neurodegenerativos.

- **Vitaminas y antioxidantes.** Dado que el proceso de envejecimiento está fuertemente relacionado con el estrés oxidativo, las vitaminas y otros compuestos antioxidantes han sido objeto de numerosos estudios^{18,19}.

Entre los alimentos asociados con un menor riesgo de EA se hallan los alimentos ricos en ácido fólico como los vegetales verdes, las frutas cítricas, el hígado y cereales integrales. El déficit de ácido fólico puede provocar anomalías en la proliferación, diferenciación y supervivencia neuronal. Los niveles de folato en líquido cefalorraquídeo correlacionan bien con los niveles en LCR de la proteína tau fosforilada. La disminución del riesgo de EA podría estar mediada además por una reducción en los niveles de homocisteína. La homocisteína elevada incrementa el riesgo de diversas enfermedades asociadas a la edad, alterando el mecanismo de reparación del ADN e induciendo el daño del mismo y la muerte celular. Sin embargo, algunas evidencias apoyan el hecho de que la relación entre el folato y la función cognitiva es independiente de los niveles de homocisteína, sugiriendo el papel directo de algunas de las vitaminas del grupo B en el cerebro. Las vitaminas del grupo B tienen un papel crucial en los procesos de metilación, vitales para el metabolismo energético de la célula. La formación de membranas, la síntesis de neurotransmisores y su liberación son procesos que demandan energía y que requieren procesos de metilación.

La ingesta de antioxidantes de la dieta también se asocia con un menor riesgo de EA. Los antioxidantes y los quelantes de radicales libres reducen el daño oxidativo disminuyendo la inflamación, por lo que tendrían un efecto neuroprotector. En este sentido, los principales componentes de la dieta Mediterránea contribuyen a la protección contra el deterioro cognitivo asociado a la edad: ingesta elevada de ácidos grasos monoinsaturados, pescado, cereales, aceite de oliva y vino tinto. La elevada capacidad antioxidante de algunos de estos alimentos, conjuntamente con la ingesta calórica reducida asociada a la dieta Mediterránea podría explicar la disminución de la incidencia de EA. No obstante, no hay suficientes evidencias científicas suficientes como para realizar intervenciones dietéticas utilizando la

Tabla IV <i>Resumen de estudios relativos a la ingesta de antioxidantes y riesgo de enfermedad de Alzheimer</i>						
Referencia	Estudio	Diseño	Participantes	Exposición	Objetivo	Resultados
Masaki	Honolulu-Asia Aging Study	Cohortes	3.385 hombres, edad 71-93 años	Uso de suplementos de vitaminas C y E	EA, demencia mixta, demencia vascular. Función cognitiva	La ingesta de suplementos de ambas vitaminas se asoció a un menor riesgo de demencia vascular pero no al riesgo de EA. La ingesta de vitaminas se asoció con mejor función cognitiva
Grodstein	Nurses' Health Study	Cohortes	14.968 mujeres, edad 70-79 años.	Uso de suplementos con vitaminas C y E	TICS, retraso en la repetición de lista de 10 palabras, retraso en la repetición de EBTM, fluencia verbal	Los consumidores habituales de suplementos tienen mejores scores globales que los no consumidores
Zandi	Cache County Study	Cohortes	4.540, 90 % > 65 años	Uso de suplementos de vitamina C y E	Incidencia de EA	Reducción del riesgo de EA en consumidores de la combinación vitC + E, pero no por separado
Engelhart	Rotterdam Study	Cohortes	5.395, edad > 55 años	Ingesta de vitamina C y E, carotenos y flavonoides medido por cuestionario de frecuencias		Las vitaminas C y E de la dieta se relacionan inversamente con el riesgo de demencia
Morris	Chicago Health and Aging Project	Cohortes	2.889 residentes, edad 65-102 años	Ingesta de vitamina E y C y carotenos de la dieta	Cambios cognitivos en EBMT, MMSE, test de símbolos (basal y 3 años)	La vitamina E se relaciona inversamente con el deterioro cognitivo
Morris	Chicago Health and Aging Project	Cohortes	815 ancianos en la comunidad (> 65 años)	Ingesta de vitaminas C, E, beta-caroteno de la dieta y suplementos	Incidencia de EA	La ingesta de vitamina E se relaciona inversamente con un menor riesgo de EA. No se observa ninguna asociación con la ingesta de suplementos de vitamina E, vitamina C o carotenoides
Luchsinger	Washington Height Columbia Aging Project	Cohortes	980 ancianos en la comunidad (> 65 años)	Ingesta de vitaminas C, E, beta-caroteno de la dieta y suplementos	Incidencia de EA	No se observa relación entre antioxidantes y EA

TICS: cuestionario telefónico del estado cognitivo.
EBTM: East Boston Memory Test.

dieta Mediterránea como parte del tratamiento de la EA, y únicamente se recomienda dicha dieta para disminuir el riesgo cardiovascular, de obesidad, diabetes e hipertensión.

Los componentes dietéticos que tienen propiedades antioxidantes son:

- Algunos sacáridos diferentes de la glucosa incluidos en las semillas, gomas y jugos de algunas plantas.
- Compuestos polifenólicos, particularmente los flavonoides que se encuentran en el té, vino tinto y frutas y verduras frescas. Los polifenoles tienen

propiedades quelantes de los radicales libres y los metales, y tienen la habilidad de modular algunas vías de señalización celular y de expresión génica implicados en el ciclo celular y en la supervivencia celular.

- Minerales, carotenoides y vitaminas incluidas en frutas y verduras frescas.

El impacto de las vitaminas antioxidantes C, E y beta-caroteno en la función cognitiva de pacientes sin demencia ha sido investigado en numerosos estudios transversales, con resultados controvertidos (tabla IV). En un gran estudio prospectivo de cohortes realizado en

Holanda, el consumo de b-caroteno, flavonoides y la ingesta elevada de vitamina E se asoció a un menor riesgo de EA. En otro estudio, el consumo de suplementos vitamínicos se asoció también a un menor riesgo de EA. Asimismo, el uso combinado de vitamina E y C se ha asociado con un menor riesgo de la enfermedad, pero no por separado. Ambas vitaminas administradas conjuntamente son más eficaces en reducir la lipoperoxidación que cada una por separado. Sin embargo, la relación entre la función cognitiva y diferentes marcadores plasmáticos de estado oxidativo no se ha hallado de forma consistente. Se han descrito cifras bajas de glutatión, selenio, SOD y vitamina E en pacientes con función cognitiva alterada, o modestas correlaciones entre los niveles bajos y el deterioro de algunos tests que evalúan diversos aspectos de la misma.

La ingesta elevada de niacina (ácido nicotínico) en alimentos (carnes, legumbres, frutos secos, cereales enriquecidos, café, té) se ha descrito inversamente relacionada con la EA, y el efecto protector se observa incluso con niveles de ingesta normales.

Se ha realizado algunos estudios suplementando con mezclas de micronutrientes²⁰ en pacientes con enfermedad de Alzheimer incipiente. La suplementación con alfa tocoferol, vitamina C, B₁₂, folato, zinc, cobre, manganeso, arginina y proteína sérica no modificó ningún test de función cognitiva a 6 meses del tratamiento²¹. Sin embargo, se han hallado algunos resultados prometedores suplementando con una mezcla de nutrientes (monofosfato de uridina, colina, EPA, DHA, fosfolípidos, vitaminas del grupo B y antioxidantes) Souvenaid en 212 pacientes con enfermedad de Alzheimer incipiente, con mejorías en algunos tests cognitivos que exploran la memoria²².

La relación entre el colesterol de la dieta y la función cognitiva es controvertida. El colesterol parece ser necesario para la síntesis de un fragmento de la proteína precursora amiloide. En líquido cefalorraquídeo de pacientes con EA se han hallado menores niveles de colesterol libre y esterificado en comparación con controles sin demencia. En algunos estudios epidemiológicos se ha hallado relación positiva entre el incremento de los niveles plasmáticos de LDL-colesterol y la incidencia de demencia. De la misma manera, algún estudio ha demostrado una reducción en la incidencia de demencia en los pacientes con HDL-colesterol elevado. En ambos casos, los estudios presentan numerosos factores de confusión, el más importante de los cuales es la dificultad de separar los casos de demencia vascular, por lo que son difíciles de interpretar. Los estudios longitudinales prospectivos también sugieren alguna relación entre el colesterol y la EA. En una población italiana, los pacientes con EA presentaron cifras más elevadas de colesterol LDL que los controles, sin hallarse diferencias en las cifras de colesterol HDL. Este hallazgo no ha sido confirmado en otros estudios. Por otro lado, las cifras bajas de colesterol plasmático se han asociado a un mayor deterioro cognitivo en tres años en ancianos japoneses sin demencia.

Algunas observaciones clínicas y epidemiológicas en los años 80 que indicaban que los pacientes afectados de artritis reumatoide tenían una menor incidencia de EA hicieron sugerir que los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) podían tener un efecto protector contra la EA. Estos hallazgos, aunque no concluyentes, sugieren de forma potente un papel importante de la reacción inflamatoria aguda y de las citoquinas en la patogénesis de la EA. Otros estudios, por el contrario, no han confirmado que los AINEs tengan ningún efecto significativo en el inicio de la EA.

En resumen, los datos epidemiológicos sugieren que la nutrición puede tener un papel en la prevención de la EA, pero aún son inconsistentes. La contribución relativa de macro y micronutrientes está apoyada en estudios epidemiológicos que enfatizan la importancia del contexto dietético, más que de nutrientes aislados. Por otro lado, los estudios más recientes sugieren cierto beneficio de algunos componentes nutricionales para compensar algunos de los procesos que conllevan neurodegeneración, lo que podría ser de enorme interés especialmente en las fases iniciales de la enfermedad.

Conforme evoluciona la enfermedad de Alzheimer, los síntomas de la misma hacen que los pacientes tengan dificultades progresivas para auto-alimentarse, por lo que la desnutrición es frecuente. La pérdida de peso es frecuente, y puede ser uno de los síntomas iniciales de que la EA progresa. En estas fases, se han asociado algunos déficits en vitaminas y micronutrientes con la disfunción cognitiva, pero la suplementación no ha ido acompañada de una mejoría neurocognitiva. Los pacientes con EA avanzada pueden ser incompetentes para comer por boca, o pueden tener disfagia severa que contraindique la vía oral. En estas fases avanzadas, se puede plantear la necesidad de nutrición enteral vía gastrostomía endoscópica percutánea, pero esta decisión debe discutirse ampliamente con la familia para establecer bien los riesgos/beneficios del tratamiento, debido a que no se han conseguido mejoras en la supervivencia ni en el riesgo de broncoaspiraciones en estos pacientes.

Referencias

1. Planas M, Burgos R, Puiggrós C. Nutrición en el estrés psicosocial y las alteraciones neurológicas. En: Tratado de Nutrición. Nutrición Clínica. Gil A. Ed. Ed. Acción Médica, Madrid 2005.
2. DeLegge MH, Smoke A. Neurodegeneration and inflammation. *Nutr Clin Pract* 2008; 23: 35-41.
3. Schwarz S, Leweling H. Multiple sclerosis and nutrition. *Multiple Sclerosis* 2005; 11: 24-32.
4. Payne A. Nutrition and diet in the clinical management of multiple sclerosis. *J Hum Nutr Diet* 2001; 14: 349-357.
5. Lauer K. Diet and multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 49 (Supl. 2): S55-S61.
6. Cushing M, Traviss K, Calne S. Parkinson's disease: Implications for nutritional care. *Can J Diet Prac Res* 2002; 63: 81-87.
7. Miller N, Noble E, Jones D, Burn D. Hard to swallow: dysphagia in Parkinson's disease. *Age Ageing* 2006; 35: 614-618.
8. Nutrition and the risk for Parkinson's disease: review of the literature. *J Neural Transm* 2008; 115: 703-713.

9. Barichella M, Marczewska A, De Notaris R, Vairo A, Baldo C, Mauri A y cols. Special low-protein foods ameliorate postprandial off in patients with advanced Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2006; 10: 1682-7.
10. Bachmann CG, Trenkwalder C. Body weight in patients with Parkinson's disease. *Movement disorders* 2006; 11: 1824-30.
11. Cameron M, Rosenfeld J. Nutritional issues and supplements in amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 631-43.
12. Heffernan C, Jenkinson C, Holmes T, Feder G, kupfer R, Leigh PN y cols. Nutritional management in MND/ALS patients: an evidence based review. *ALS and other motor neuron disorders* 2004; 5: 72-83.
13. Orrell RW, Lane RJM, Ross M. Antioxidant treatment for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. Cochrane Database of Systematic reviews 2007 Issue 1 Art. No: CD002829. DOI: 10.1002/14651858. CD 002829.
14. Morozova N, Weisskopf MG, McCullough ML, Munger KL, Calle EE, Thun MJ. Diet and amyotrophic lateral sclerosis. *Epidemiology* 2008; 19: 324-337.
15. Parton M, Mitsumoto H, Leigh PN. Aminoacids for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. Cochrane Database of Systematic reviews 2003, Issue 4. Art. No: CD003457. DOI: 10.1002/14651858. CD 003457.
16. Steele M, Stuchbury G, Münch G. The molecular basis of the prevention of Alzheimer's disease through healthy nutrition. *Experimental Gerontol* 2007; 42: 28-36.
17. Van der Beek EM, Kamphuis P. The potential role of nutritional components in the management of Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol* 2008; 585: 197-207.
18. Deschamps V, Barberger-Gateau P, Peuchant E, Orgogozo JM. Nutritional factors in cerebral aging and dementia: epidemiological arguments for a role of oxidative stress. *Neuroepidemiology* 2001; 20: 7-15.
19. Luchsinger JA, Mayeux R. Dietary factors in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2004; 3: 579-87.
20. Staehelin H. Micronutrients and Alzheimer's disease. *Proc Nutr Soc* 2005; 64: 565-70.
21. Planas M, Conde M, Audivert S, Pérez-Portabella C, Burgos R, Chacón P y cols. Micronutrient supplementation in mild Alzheimer disease patients. *Clin Nutr* 2004; 23: 265-72.
22. Scheltens P, Verhey FRJ, Olde Rikkert MGM, Kamphuis PJ, Wilkinson Dand Kurz A. The efficacy of Souvenaid® in mild Alzheimer's Disease: a randomized, controlled, double-blind, parallel group, multicentre, multi-country clinical trial. ICAD 2008. (In press).