



FACULTAD DE ENFERMERÍA
Y TERAPIA OCUPACIONAL

Grado en Enfermería

Trabajo Fin de Grado

Nutrición y Enfermedad de Parkinson

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA, BIOLOGÍA
MOLECULAR Y GENÉTICA

Autor: Elena Tintoré Muñoz
Tutor: José Manuel Fuentes Rodríguez
Co-tutor: Rosa Ana González Polo

Cáceres, Mayo 2014

ÍNDICE de contenidos

Páginas

ABREVIATURAS.....	4
LISTADO DE FIGURAS.....	5
1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE.....	6
2. ABSTRACT AND KEY WORDS.....	6
3. OBJETIVOS.....	7
4. INTRODUCCIÓN.....	8
4.1. Enfermedad de Parkinson.....	8
4.1.1. Definición.....	8
4.1.2. Epidemiología.....	10
4.1.3. Etiología.....	11
4.1.4. Sintomatología y tratamientos.....	14
4.1.4.1. Tratamientos convencionales.....	17
4.1.4.2. Tratamientos no farmacológicos.....	18
4.1.5. Diagnóstico.....	19
5. METODOLOGÍA.....	20
6. RESULTADOS/DESARROLLO.....	21
6.1. Importancia de la nutrición en la enfermedad de Parkinson.....	21
6.1.1. Factores de riesgo.....	21
6.1.2. Tabaco.....	22
6.1.3. Malnutrición.....	23
6.1.4. Pesticidas.....	25
6.1.5. Dietas ricas en grasas saturadas.....	26
6.1.6. Enfermedades: diabetes mellitus, hipercolesterolemia.....	27

6.2. Progresión de la enfermedad: hábitos saludables.....	28
6.3. Terapia neuroprotectora basada en la nutrición	30
6.3.1. Resveratrol.....	31
6.3.2. Vitamina B y dietas antioxidantes.....	32
6.3.3. Dietas ricas en omega 3.....	33
7. CONCLUSIONES.....	37
8. LÍNEAS FUTURAS.....	39
9. AGRADECIMIENTOS.....	40
10. BIBLIOGRAFÍA.....	40

ABREVIATURAS

SIGLAS	ABREVIATURA
AVD	Actividades de la Vida Diaria
COMT	Catecol-o-metiltransferasa
COX	Ciclooxigenasa
DAT	Dopamine Active Transporter
DHA	Ácido Docohexanóico
ELA	Esclerosis Lateral Amiotrófica
EP	Enfermedad de Parkinson
FAD	Flavín-adenina nucleótido
FMN	Flavín mononucleótido
IMC	Índice de Masa Corporal
LPP	Low Protein Products

SIGLAS	ABREVIATURA
MAO-B	Monoamin oxidasa-B
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6, -tetrahidropiridina
PUFAs	Polyunsaturated fatty acids
RES	Resveratrol

LISTADO DE FIGURAS

Figura	Título	Página	Fuente
Figura 1	Vías nigroestriada y tuberoinfundibular cerebrales	8	http://ivanlerma.com/
Figura 2	Portada del monográfico "An essay on the shaking palsy". James Parkinson, 1817	9	Bravo 2011
Figura 3	Genes implicados en el parkinsonismo familiar	13	Micheli 2006
Figura 4	Registro de temblor en un paciente con enfermedad de Parkinson	15	Micheli et al 2006
Figura 5	Estructura de la levodopa	17	http://maldeparkinson022.blogspot.com.es/2010/06/levodopa.html
Figura 6	Estructura del paraquat	25	http://bvs.per.paho.org/tutorial2/e/unidad3/index.html

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Resumen: la enfermedad de Parkinson (EP) es la enfermedad neurodegenerativa más común después del Alzheimer. Se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra del cerebro. Su etiología es desconocida aunque se sabe que intervienen factores ambientales, demográficos y genéticos. Su prevalencia en personas mayores de 65 años es de aproximadamente un 2% a escala mundial. Los síntomas principales de la enfermedad son: temblor en reposo, rigidez y bradicinesia. Desde los años 70 ha mejorado mucho la calidad de vida de los pacientes con EP debido a la introducción de la levodopa en su tratamiento, aunque en la actualidad no existe un tratamiento curativo. La dieta es un factor clave en la progresión de la enfermedad. Existen evidencias de que las dietas antioxidantes y las dietas bajas en proteínas ayudan tanto a la ralentización como a la mejora de los síntomas. Se necesitan más estudios que esclarezcan las causas y la fisiopatología de la enfermedad para de esta forma abrir nuevas líneas de investigación que contribuyan a la búsqueda de la cura de la EP.

Palabras Clave: *enfermedad de Parkinson, factores de riesgo, nutrición, dietas antioxidantes.*

2. ABSTRACT AND KEY WORDS

Abstract: Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder after Alzheimer's disease. It is characterized by the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra of the brain. Its etiology is still unknown although it is known that they involved environmental, demographic, and genetic factors. The prevalence of the disease in those over the age of 65 years is reported to be approximately 2% globally. The main symptoms of the disease are: resting tremor, rigidity and bradykinesia. Since 1970s has improved much quality of life of patients with PD due to the introduction of levodopa treatment although currently there is no curative treatment. Diet is a key factor in the progression of the disease. There is evidence that antioxidant diets and low-protein diets help both the slowdown and the improvement of the symptoms. More studies are needed to clarify the causes and physiopathology of the disease thus open new lines of research that will contribute to the search for the cure of the PD.

Keywords: *Parkinson`s disease, risk factors, nutrition, antioxidant diets.*

3. OBJETIVOS

Los objetivos del presente estudio son:

- Recuperar y localizar información relevante sobre la enfermedad de Parkinson.
- Conocer el estado actual, según los estudios publicados y revisados, de la EP.
- Contextualizar la enfermedad.
- Dar a conocer lo que se sabe sobre los distintos aspectos de la EP, sus factores de riesgo y factores de neuroprotección, y resaltar los puntos que quedan por estudiar.
- Determinar la importancia de la nutrición, tanto en los factores de riesgo, como en el desarrollo y /o tratamiento de la enfermedad.

4. INTRODUCCIÓN

4.1. ENFERMEDAD DE PARKINSON:

4.1.1. Definición

Resulta difícil imaginar el desarrollo de muchas actividades que realizamos en nuestra vida cotidiana sin la capacidad de control de nuestros movimientos, sin embargo; existen numerosos trastornos del control de movimiento que afectan a miles de personas cada día. Uno de estos trastornos es la conocida como enfermedad de

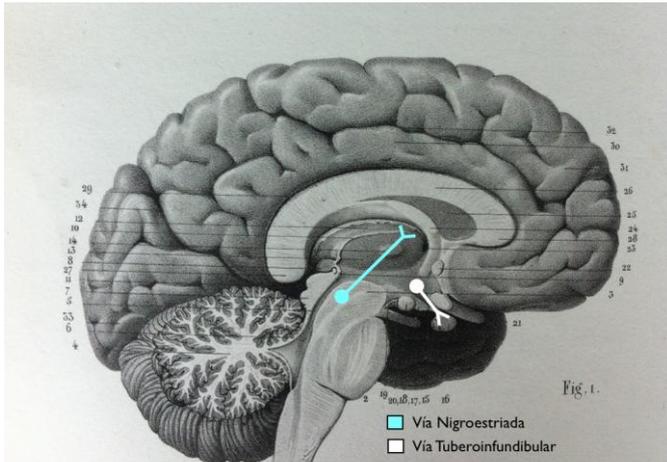


Figura 1. Vías nigroestriada y tuberoinfundibular cerebrales

Parkinson. La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa, caracterizada por la pérdida de al menos el 60% de las neuronas en un área del mesencéfalo conocida como sustancia negra, por su característica pigmentación oscura, debido a la presencia de melanina.

Macroscópicamente se observa disminución o pérdida de la pigmentación de las neuronas de la sustancia negra mesencefálica debido a la falta de melanina, microscópicamente encontramos destrucción neuronal de los cuerpos de Lewy (inclusiones esféricas y basófilas incluidas en el citoplasma de las neuronas y que probablemente representan alteraciones estructurales de las proteínas del citoesqueleto).

Un número elevado de neuronas dopaminérgicas son destruidas antes del debut de la enfermedad. Existen evidencias de esta destrucción hasta 7 años antes de la aparición de los síntomas (Kones 2010).

Las vías dopaminérgicas son rutas de neuronas que transmiten dopamina de una región del cerebro a otra. Estas neuronas tienen axones que recorren todo el trayecto de la vía. En condiciones normales, el citoplasma neuronal o soma produce dopamina, la cuál es un inhibidor del cuerpo estriado, encargado de la realización de movimientos suaves y definidos. En los enfermos de Parkinson esta pérdida de masa neuronal se traduce en una reducción de secreción de la dopamina (Lai, et al. 2002), dando lugar a

síntomas motores y desequilibrios cognitivos y psicológicos, tales como la depresión o la demencia, que aparece en un 30% de los casos de EP (Aarsland et al. 1996).

En 1817, James Parkinson, médico, farmacéutico y cirujano británico con una amplia experiencia clínica, denominó la enfermedad como “parálisis agitante”.

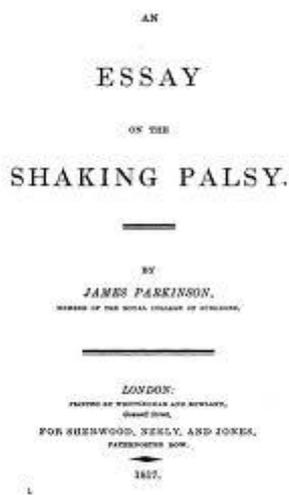


Figura 2. Portada del monográfico “An essay on the shaking palsy”. James Parkinson, 1817.

Para él, la parálisis agitante se trataba de una enfermedad caracterizada por: *“Movimientos involuntarios de carácter tembloroso, con disminución de la fuerza muscular que afectan a partes que están en reposo y que incluso provocan una tendencia a la inclinación del cuerpo hacia delante y a una forma de caminar a pasos cortos y rápidos. Los sentidos y el intelecto permanecen inalterados”*. James Parkinson hace hincapié en la *“necesidad de mantener una observación continua del caso clínico, o al menos una historia correcta de los síntomas, incluso por varios años”* (Micheli 2006), convirtiéndose así en la primera persona que describe sistemáticamente a individuos con síntomas de la enfermedad que hoy lleva su nombre, faltándole mencionar dos aspectos fundamentales de la enfermedad, como son la rigidez y los trastornos de la cognición y que fueron descritos más tarde por Jean-Martin Charcot (1825-1893) y Alfred Vulpian (1826-1887) en su obra *“De la paralysie agitante”* en 1861 (Bravo 2011). Ellos son los que describen por primera vez

la afección de las facultades psíquicas en individuos que padecen la enfermedad, y la denominan enfermedad de Parkinson en honor al médico británico.

4.1.2. Epidemiología

La neuroepidemiología puede definirse como el estudio de la distribución y de la dinámica de las enfermedades neurológicas en la población y de los factores que los afectan (Micheli 2006). El patrón de una enfermedad en la población no solo puede informarnos acerca de la magnitud y de la distribución geográfica de la enfermedad, sino que además puede aportarnos información en cuanto a sus causas, factores de riesgo y componentes genéticos.

James Parkinson describió por primera vez la enfermedad en 1817, sin embargo, pasó más de un siglo hasta que se llevaron a cabo estudios de prevalencia e incidencia.

La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común, precedida por la enfermedad de Alzheimer (Ulamek-Kozioł, et al. 2013), aunque existen otras enfermedades importantes como son la enfermedad de Huntington, las ataxias, o la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). La EP afecta al 2% de la población mayor de 65 años (Rajput 1992). La prevalencia, o frecuencia de los casos de la enfermedad dentro de una población específica en un tiempo y lugar determinados, y la incidencia, o frecuencia de aparición de nuevos casos de la EP, aumentan con la edad. El pico de incidencia de la EP ocurre entre los 60 y los 69 años (Micheli 2006). Solo entre el 4 y el 7% de los casos comienzan antes de los 40 años, en cuyo caso se habla de EP de comienzo precoz o temprana. El aumento de la incidencia de EP con el aumento de la edad implicaría la participación de factores relacionados con el envejecimiento o con la mayor duración de la exposición a algún factor de riesgo ambiental (Micheli 2006).

La mayoría de los estudios indican que el sexo no es considerado un factor de riesgo significativo en la etiología de la enfermedad. No obstante, algunos estudios solo han encontrado que la enfermedad es levemente más común en los hombres (Micheli 2006).

En cuanto al factor raza, algunos trabajos sobre prevalencia encontraron cifras más altas en países con mayoría de población blanca de origen caucásico (Micheli 2006).

La mortalidad por EP disminuyó en la década de los 70 con la introducción de la levodopa. El riesgo de mortalidad aparentemente se incrementa si la EP se asocia con demencia, edad avanzada, edad de comienzo tardío (asociada con evolución más rápida y demencia) y síntomas severos (Micheli 2006).

La prevalencia de esta enfermedad en España, que es difícil de cuantificar debido a la falta de un estudio epidemiológico, está cifrada en alrededor de 800.000 personas y, dado que la misma está en relación directa con la edad, es decir, el riesgo de la enfermedad aumenta con la edad, el proceso de envejecimiento de la población española conllevará una mayor prevalencia de la misma en los años venideros.

En Extremadura la enfermedad afecta a unas 266 personas por cada 100.000 habitantes, superior a la media de España (200 por cada 100.000) (Bravo 2011).

El número de pacientes que sufrirán la enfermedad en el próximo siglo será alarmante (Lai, et al. 2002). Se prevé que en 2030 padezcan la enfermedad 9 millones de personas debido al envejecimiento de la población (Ulamek-Kozioł, et al. 2013). El incremento del riesgo de mortalidad en la EP es dependiente de la duración de la enfermedad y de la presencia de demencia. La prevalencia de la demencia, como ya se ha mencionado, ha sido estimada entre un 30 y un 40% de los pacientes que sufren esta enfermedad (Ulamek-Kozioł, et al. 2013; Rajput 1992).

4.1.3. Etiología

Los patrones de muerte neuronal dopaminérgica y la velocidad de neurodegeneración en el envejecimiento de la EP son diferentes, y aunque el metabolismo de las catecolaminas produzca radicales libres, en el envejecimiento fisiológico existen mecanismos compensatorios que evitan la muerte de la población neuronal. Estos mecanismos desaparecen en la EP (Micheli 2006).

Independientemente de las investigaciones sobre la enfermedad en las últimas décadas, la causa o las causas de la EP siguen siendo inciertas. En el aspecto morfológico, se caracteriza por la pérdida progresiva y selectiva de las neuronas catecolaminérgicas, esencialmente las dopaminérgicas más melanizadas, localizadas en la región ventrolateral de la sustancia negra, *pars compacta*.

Se estipula que su etiología resultaría de la interacción de alteraciones genéticas y de factores ambientales o de la combinación de una o varias alteraciones genéticas, que harían a las neuronas más vulnerables a los procesos de estrés oxidativo y que conducirían a la degeneración y muerte celular (Micheli 2006). Esta interacción puede estar relacionada con la herencia genética, infecciones, neurotoxinas, o factores ambientales (Lai, et al. 2002).

La relación entre un tóxico exógeno (factor ambiental) y el desarrollo del parkinsonismo quedó demostrada con la exposición al MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) meperidina de síntesis adulterada de jóvenes heroinómanos, quienes al inyectársela por vía intravenosa reproducían clínicamente la sintomatología de la EP. Los estudios *post mortem* confirmaron la presencia de cuerpos de Lewy en la sustancia negra de estas personas.

El MPTP fue considerado desde entonces, como una poderosa herramienta inductora de degeneración nigral en animales y responsable del desarrollo de síntomas muy similares al Parkinson. Este compuesto es una proneurotoxina que para convertirse en toxina neuronal dopaminérgica debe transformarse en el ion 1-metil-4-fenil-piridino (MPP⁺). La afinidad del MPP⁺ por el transportador sináptico de la dopamina es diez mayor que la del neurotransmisor. Se introduce en la neurona y causa alteraciones en el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial. Esto provoca el aumento del estrés oxidativo y mayor susceptibilidad a la degeneración neuronal (Micheli, 2006). Desde este descubrimiento, se ha utilizado el MPTP en numerosas investigaciones con animales, pues consiste en una forma artificial de reproducir la enfermedad.

Las causas genéticas se pueden demostrar solo en un 5-10% de los pacientes. Al conocerse el defecto en el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial, se analizaron las posibles alteraciones de ADN mitocondrial, pero no se demostraron mutaciones genéticas (Micheli 2006). Los genes implicados en la patogénesis de la enfermedad son:

Gen	Cromosoma	Proteína	Herencia	Función
PARK 1/4	4q21.3-q22	α -sinucleína	Dominante	Componente de los cuerpos de Lewy
PARK 2	6q25-27	Parkina	Recesiva	E3 Ubiquitin ligasa
PARK 3	4p14	ζ ?	Dominante	ζ ?
PARK 5	4p14	UCHL-1	Dominante	Ubiquitin C-terminal hidrolasa
PARK 6	1p35-36	PINK 1	Recesiva	Quinasa mitocondrial
PARK 7	1p36	DJ-1	Recesiva	Agente antioxidante
PARK 8	12q12	LRRK2	Dominante	Quinasa, GTPasa
PARK 9	1p36	ATP13A2	Recesiva	ATPasa, transporte catiónico
PARK 10	1p32	ζ ?	Dominante	ζ ?
PARK 11	2q36-q37	GIGYF2	Dominante	Regulación del receptor tirosina quinasa
PARK 12	Xq21-q25	ζ ?	Ligada a X	
PARK 13	2p13	HTRA2/OMI	Dominante	Serina proteasa
PARK 14	22q13.1	PLA2G6	Recesiva	Fosfolipasa A2
PARK 15	22q11.2	FBXO7	Recesiva	E3 ubiquitina ligasa
PARK 16	Lq32	ζ ?	ζ ?	ζ ?

Figura 3. Genes implicados en el parkinsonismo familiar (Bravo 2011).

Uno de los principales factores relacionados con los estilos de vida que inducen a la aparición de la enfermedad es la calidad de los alimentos que ingerimos. Algunos de los productos que consumimos diariamente interactúan inevitablemente con el metabolismo celular, siendo por una parte necesarios para la supervivencia celular, pero por otro induciendo al incremento o reducción de productos específicos del metabolismo de las propias células (Gaenslen, et al. 2008).

Alrededor del 90% de los casos de EP están asociados a factores ambientales tales como pesticidas, herbicidas, vida rural, exposición a aguas de pozo, plantas de celulosa o agentes infecciosos (Kones 2010)

Por tanto, las causas de la aparición de la enfermedad son múltiples y probablemente sean numerosos factores los que contribuyan a su inicio.

4.1.4. Sintomatología y tratamientos

Con frecuencia, los signos y síntomas de la EP suelen presentar problemas diagnósticos. Por esta razón, el diagnóstico puede verse retrasado varios meses o incluso años después de la aparición de los síntomas. A menudo, los síntomas iniciales son poco claros, como malestar general, astenia, fatigabilidad, depresión, distonía, o incluso son síntomas sensitivos como dolores musculares localizados o generalizados, a veces muy intensos, resistentes a los analgésicos, parestesias, sensación de edema, frialdad o entumecimiento (Micheli 2006). Al parecer, la depresión en estos pacientes está relacionada con la implicación de neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas, aunque las causas exactas también son desconocidas. Aproximadamente la mitad de los afectados de EP padecen depresión mayor, la cuál afecta significativamente a sus vidas (Jia, et al. 2010).

Los primeros síntomas de la enfermedad suelen aparecer a los 60 años, llegando a resultar en una incapacidad importante para el individuo tras 5 o 15 años de evolución (Hughes 1993). La EP idiopática está generalmente caracterizada por la pérdida en la coordinación de movimientos. Los síntomas motores y cognitivos que mayormente presentan los individuos que padecen EP pueden resumirse en los siguientes:

- ✓ Temblor: generalmente temblores unilaterales y lentos (4.6 Hz).



Figura 4. Registro de temblor en un paciente con enfermedad de Parkinson (Micheli 2006).

- ✓ Micrografía: escritura lenta y con trazos pequeños.
- ✓ Bradicinesia: lentitud de movimientos que dificultan la realización de las Actividades de la Vida Diaria (AVD).
- ✓ Rigidez: caracterizada por un aumento en la resistencia y acompañada de dolor
- ✓ Aquinesia: parálisis muscular.
- ✓ Inestabilidad postural: Debida a la pérdida de los reflejos posturales y es generalmente una manifestación de las últimas etapas de la EP.
- ✓ Hipomimia: reducción en la expresión facial.
- ✓ Disartria: problemas en el trascurso del habla.
- ✓ Monotonía: disminución de la tasa y el volumen del lenguaje.
- ✓ Disfagia: Dificultad para comer acompañada de sialorrea.
- ✓ Atonía: pérdida del tono muscular.
- ✓ Camptocormia: trastorno conversivo postural caracterizado por una excesiva flexión anterior del tronco en bipedestación.
- ✓ Deterioro cognitivo: pérdida de las funciones mentales (memoria, orientación ó lenguaje), y se considera previa a la demencia.
- ✓ Bradifrenia: lentitud del pensamiento.
- ✓ Depresión y apatía.
- ✓ Anhedonia: incapacidad de experimentar placer.
- ✓ Anosmia: perdida o disminución del olfato.
- ✓ Hipotensión ortostática.
- ✓ Estreñimiento, disfunción urinaria y sexual.

- ✓ Pérdida de peso.
- ✓ Trastornos del sueño (Bravo 2011).
- ✓ Bloqueo de la marcha (freezing): son episodios breves y bruscos de interrupción de la marcha que luego se reanuda con normalidad. El bloqueo motor en este caso no se relaciona con un aumento o un decremento del tono o la fuerza muscular (Micheli 2006).
- ✓ El fenómeno "on-off": con el tiempo, algunos pacientes tratados con levodopa experimentan una regresión en la mejoría inicial obtenida y aparecen una serie de efectos secundarios que modifican negativamente la respuesta al tratamiento. Uno de estos efectos secundarios son los fenómenos "on-off" o fluctuaciones del estado del enfermo durante el día, de duración variable e impredecible, que oscila entre ratos sin síntomas (fases "on" o fases de conexión a la levodopa) y otros en que reaparecen el temblor, la dificultad para caminar y la lentitud (fases "off" o fases de desconexión a la levodopa). En los períodos "on" pueden presentarse discinesias. Este fenómeno parece estar asociado a variaciones en sangre de los niveles de levodopa como consecuencia de su interacción con las proteínas de la dieta.

Los tratamientos usados en la actualidad para enfermos de EP son tratamientos sintomáticos, ayudan a paliar los síntomas y a retrasar su desarrollo, pero no existe a día de hoy ningún tratamiento eficaz para curar esta enfermedad.

En las últimas décadas, el tratamiento sintomático antiparkinsoniano ha sido un éxito solo comparable al logrado con la diabetes. Y sin embargo, ningún tratamiento disponible ha sido capaz, hasta la fecha, de modificar el curso natural de la EP (Kulisevsky, et al. 2013).

4.1.4.1. Tratamientos convencionales

Levodopa

Como ya se ha dicho anteriormente, los enfermos de EP sufren una depleción en los niveles de dopamina en el cerebro. La levodopa sigue siendo (después de más de 40 años) el fármaco básico en tratamiento de la EP. Es útil

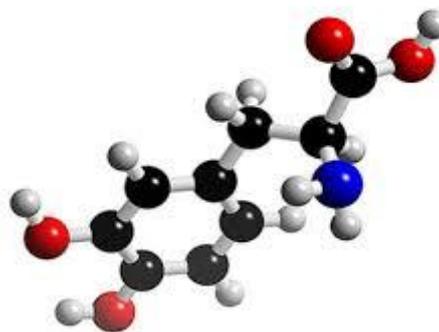


Figura 5. Estructura de la levodopa

en la EP inicial y avanzada (Kulisevsky, et al. 2013). La levodopa mayormente conocida como L-DOPA es el precursor de la dopamina, convirtiéndose en ésta en el interior de las neuronas gracias a la acción de la enzima dopa descarboxilasa. Se administra junto a carbidopa para evitar el metabolismo extracelular de la levodopa (sólo atraviesan la barrera hematoencefálica el 5-10% de la levodopa), y junto a tolcapone, un inhibidor de la enzima catecol-o-metil-transferasa (COMT), con el fin de aumentar su duración en el organismo (Bravo 2011). La introducción de la levodopa se acompañó en una mejoría en la supervivencia y calidad de vida en los pacientes parkinsonianos (Kulisevsky, et al. 2013).

Agonistas de dopamina

Son eficaces como monoterapia en la EP inicial, y asociados a levodopa en la EP con fluctuaciones motoras. Actúan sobre las manifestaciones motoras de la enfermedad, pero también hay pruebas contundentes que confirman su efectividad sobre síntomas no motores. Por ejemplo, en un estudio reciente, la rotigotina ha demostrado mejorar el sueño nocturno y la depresión en pacientes con EP (Kulisevsky, et al. 2013).

Son fármacos encargados de estimular los receptores dopaminérgicos (bromocriptina o pramipexole, rotigotina) y son complementarios a la levodopa (Bravo 2011).

Inhibidores de la monoaminoxidasa-B (MAO-B)

La rasagilina consigue una disminución del tiempo en “off” algo inferior a dos horas (Kulisevsky, et al. 2013). Impiden la metabolización de la dopamina,

produciendo por tanto un aumento en sus niveles. Su uso se indica para retrasar los síntomas motores de la EP y el inicio del tratamiento con L-DOPA. Los más comunes son selegilina y rasagilina (Bravo 2011).

Inhibidores de la catecol-o-metil-transferasa (COMT)

Los COMT disponibles (entacapona y tolcapona) también han mostrado eficacia en el tratamiento de la EP con fluctuaciones motoras. En términos generales se ha confirmado la superioridad de la tolcapona frente a la entacapona, probablemente por la inhibición enzimática más completa, central y periférica que proporciona la tolcapona, aunque su uso se ve limitado por la toxicidad hepática que puede provocar (Kulisevsky, et al. 2013).

De los fármacos disponibles que se administran por vía oral o transcutánea adyuvantes a la levodopa, probablemente los agonistas dopaminérgicos son más eficaces que los inhibidores enzimáticos (inhibidores MAO y COMT) tomados como grupo.

Apomorfina

La apomorfina posee unas características únicas que la separan del resto de los agonistas dopaminérgicos, su vida media plasmática es muy corta y su metabolismo rápido y extensivo, y por ello no es un fármaco que pueda utilizarse por vía oral. La apomorfina puede emplearse por otras vías de administración incluyendo la inyección subcutánea, la intranasal, sublingual y rectal. Permite el rescate de la situación "off" de forma rápida y predecible. El problema de este fármaco es que sólo puede utilizarse como rescate debido a su vida farmacológica limitada (90 minutos) (Kulisevsky, et al. 2013).

4.1.4.2. Tratamientos no farmacológicos

Además del tratamiento farmacológico, también se realizan distintos tipos de cirugía en las personas enfermas de EP. El objetivo del tratamiento consiste en reducir los síntomas parkinsonianos. Existen tres tipos de cirugía:

- Cirugía de lesión: se realizan pequeñas lesiones o quemaduras de los tejidos del encéfalo para controlar los movimientos.

- Estimulación cerebral profunda: se implanta un pequeño electrodo en puntos clave del cerebro que ofrece resultados inmediatos, con la mejora significativa de la calidad de vida en los pacientes con EP. Esta técnica está presentando resultados importantes.
- Injerto neuronal o trasplante de tejidos: se está investigando en la actualidad, su objetivo es encontrar un tejido que permita sustituir la parte del cerebro que no funciona bien.

La necesidad de un fisioterapeuta, un logopeda o un terapeuta ocupacional para el abordaje terapéutico de la EP avanzada es más que probable, y sin embargo se suelen indicar poco, tarde o nunca. El objetivo final es mantener la independencia y mejorar el bienestar. Las terapias no farmacológicas incluyen el tratamiento con fisioterapia, terapia ocupacional, tratamiento del lenguaje y de la disfagia, entre otros (Kulisevsky, et al. 2013).

4.1.5. Diagnóstico

La EP es una enfermedad de difícil detección y diagnóstico. Síntomas tales como el temblor, la lentitud de movimientos o la rigidez suelen ser los indicadores más asociados a esta enfermedad, facilitando al médico de atención primaria una primera pista a la hora de proponer un primer diagnóstico y poder así derivar al paciente al especialista adecuado: el neurólogo. No obstante, en ocasiones los síntomas no son tan evidentes, pudiendo ser el principal síntoma de los afectados: variaciones en su capacidad cognitiva o depresión. No existe ni un único síntoma ni una evolución similar para todos los afectados.

Actualmente tampoco existen marcadores biológicos que nos permitan confirmar la aparición o la propia presencia de la EP. El uso de resonancias magnéticas o tomografías no revelan resultados significativos. Es, por tanto, el análisis histopatológico post mortem la mejor prueba para confirmar la enfermedad (Calne, et al. 1992)

Sabemos que muchas enfermedades pueden tener, sobre todo en su inicio, síntomas semejantes a los de la EP pero que en realidad no lo son. Se ha calculado que en el momento de la aparición de los primeros síntomas la enfermedad ya tiene unos 10 o 15 años de evolución. La mayor dificultad consiste en diferenciar temprano

los parkinsonismos de la EP (temblor en reposo, rigidez, bradicinesia y alteración de los reflejos posturales).

Numerosos estudios recientes reflejan una mejora importante en los métodos diagnósticos de la enfermedad, como por ejemplo la concentración del transportador de la dopamina (DAT), el cuál parece ser un indicativo importante, al ser muy inferior su concentración en personas enfermas con Parkinson (Díaz 2002).

Las principales diferencias entre un individuo sano y un individuo que padezca EP se encuentran a nivel citoplasmático y proteico. Los cuerpos de Lewy presentes en las personas afectadas de EP están compuestos de agregados proteicos, entre los que destaca la alfa-sinucleína. Estos cuerpos son depósitos anormales dentro de las células cerebrales que controlan ciertos aspectos de la memoria y las habilidades motoras. También se observan en un tipo de demencia denominada demencia por cuerpos de Lewy.

Se hace patente pues el hecho de que la propia detección de los síntomas no es una cuestión sencilla y directa, por tanto, las familias de los pacientes y su contexto más cercano juegan un papel importante a la hora de advertir los síntomas y detectarlos.

5. METODOLOGÍA

Para esta revisión se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica a través de PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) seleccionando artículos de investigación que incluían la influencia de factores nutricionales en la EP, incluyendo el consumo de complementos como pueden ser las vitaminas o algunos metales, antes de la aparición de la enfermedad.

Para la búsqueda se han utilizado las palabras “Parkinson’s disease and diet”, y se han incluido los distintos factores que pudieran relacionarse por separado, siendo concretamente las palabras clave: “Parkinson’s disease and diet” “Parkinson’s diseases and caloric intake”, “Parkinson’s disease and fats”, “Parkinson’s disease and proteins”, “Parkinson’s diseases and vitamins”. Sabiendo que estos componentes nutricionales son solamente una pequeña parte de todos los nutrientes, se decidió escoger los artículos que hablasen de factores relacionados con la aparición de la enfermedad y de factores neuroprotectores. En lo relativo a los factores de riesgo se

ha recurrido a la búsqueda informatizada, también a través de la base de datos PubMed con las palabras clave “enfermedad de Parkinson temprana”, “tabaco”, “malnutrición” y “antioxidant diet”. A través del buscador de internet Google se ha tenido acceso a la recogida de datos procedentes de entrevistas periodísticas (<https://www.cima.es/comunicacion/noticia/el-reto-mas-importante-y-asequible-ahora-en-la-enfermedad-de-parkinson-es-detener-su-progresion-segun-el-doctor-jose-angel-obeso/331>).

La bibliografía se ha realizado a través del gestor de referencias EndNote X4. No se ha incorporado ninguna limitación temporal para la publicación de los estudios. La estructura del trabajo se rige de acuerdo a los criterios requeridos por la Facultad de Enfermería y Terapia Ocupacional para la realización del Trabajo Fin de Grado.

6. RESULTADOS/ DESARROLLO

6.1. Importancia de la nutrición en la enfermedad de Parkinson:

6.1.1. Factores de Riesgo

Los principales factores de riesgo para la aparición de EP son los siguientes:

- ✓ Edad.
- ✓ Factores genéticos.
- ✓ Sexo.
- ✓ Factores infecciosos.
- ✓ Tóxicos y factores ambientales.
- ✓ Antecedentes de trauma craneal.
- ✓ Papel de la dieta.
- ✓ Radicales libres y alteraciones mitocondriales.

La mayoría de los estudios demuestran una discreta preponderancia en varones, o ninguna diferencia en cuanto a prevalencia en el sexo.

También se ha demostrado que es significativamente menos frecuente en personas de raza negra (Micheli 2006), por lo que se cree que la melanina puede ser un factor de neuroprotección frente a la enfermedad. Algunas investigaciones aseguran que la melanina cutánea se une a toxinas potenciales, al igual que la

melanina neuronal liga MPTP antes de cruzar la barrera hematoencefálica, y que de esta forma evita el daño al sistema nervioso.

Es sabido que existe una predisposición genética para la aparición de la enfermedad. Aún en los casos familiares, la exposición a toxinas u otros factores ambientales puede influir sobre la aparición de los síntomas o la progresión de la propia enfermedad. Los genes que ya han sido ligados de forma definitiva a la EP se recogen en la *figura 3* (Bravo 2011).

Varios estudios relacionan la aparición de la enfermedad en personas que habitan en lugares rurales o granjas, beben agua de pozo o están expuestos a herbicidas y pesticidas (Micheli 2006; Kones 2010).

6.1.2. Tabaco

Los estudios sobre la asociación entre el consumo de cigarrillos y el descenso en la incidencia de EP se han estudiado a lo largo de los últimos 40 años (Lai, et al. 2002). Si bien parece existir una asociación inversa, o sea menores antecedentes de tabaquismo en individuos con EP, su significado es cuánto menos controversial (Micheli 2006; Elbaz and Tranchant 2007; Morozova, et al. 2008)

Podría haber un mecanismo “protector” por parte de algún componente del cigarrillo, pero son tantos los incluidos en el tabaco que se desconoce cuál de ellos podría considerarse como un factor de neuroprotección potencial (Elbaz and Tranchant 2007). Hoy día, se han propuesto numerosas hipótesis biológicas acerca del efecto protector del tabaco: la nicotina estimula la liberación de dopamina, así como los receptores nicotínicos presinápticos directamente, los cigarrillos además son inhibidores de enzimas como la MAO-B y protege a las neuronas de la sustancia negra del daño inducido por las toxinas o metabolitos tóxicos generados enzimáticamente. Además, un estudio reciente demostró que el pretratamiento con nicotina es efectivo contra la degeneración de neuronas dopaminérgicas y sugiere que los receptores de la nicotina pueden ser usados en la terapia de EP. También se sugiere que la administración aguda o crónica de nicotina en pacientes con EP puede mejorar tanto los síntomas cognitivos como los motores de la enfermedad (Lai, et al. 2002; Sheard, et al. 2011).

Se barajan posibilidades como que las personas fumadoras destinadas a padecer EP en edad avanzada hayan fallecido antes a causa de los efectos secundarios del tabaco (Sheard, et al. 2011).

También existen estudios que analizan la relación entre el hábito tabáquico y la aparición de EP temprana (entre los 21 y 39 años de edad) (Allam 2003). Esta entidad del Parkinson está aún poco estudiada, representa un 5% de las poblaciones de referencia con EP en los países occidentales y un 10% en Japón. Su incidencia anual llega aproximadamente al 10% de la población en riesgo de EP menor de 60 años. Existen cinco estudios de casos y controles que tratan de forma específica el riesgo de EP temprana y que comparan individuos con Parkinson y sin Parkinson, respecto al consumo de tabaco, comparando fumadores y no fumadores (Godwin-Austen, et al. 1982; Butterfield, et al. 1993; Stern, et al. 1991; Kessler, et al. 1971(a); Kessler, et al. 1971(b)). De estos cinco estudios, dos dan cuenta del riesgo en pacientes menores de 50 años, dos en menores de 45 años, y uno en menores de 40. Tras este metanálisis se demuestra con sus resultados el efecto protector del tabaco frente a la EP temprana y concluye que no existen etiopatogenias distintas para la EP temprana y la tardía (Allam 2003).

Aunque hay acuerdo general sobre las consecuencias perjudiciales del tabaco para la salud, esta posible asociación entre el tabaco y EP ha dado lugar a numerosos estudios en las últimas décadas, si bien es cierto que estos estudios varían ampliamente en cuanto a la metodología, criterios diagnósticos, y períodos de observación, por lo que son difícilmente comparables.

6.1.3. Malnutrición

Debido a la naturaleza de la enfermedad, las personas que padecen EP tienen un riesgo de sufrir desnutrición más elevado que sujetos sanos de la misma edad (Sheard, et al. 2011). La malnutrición se asocia a una mala calidad de vida, incluyendo una alta mortalidad, disminución de la función inmune, estancias de hospitalización prolongadas o incremento del riesgo de padecer osteoporosis.

El peso corporal y el índice de masa corporal (IMC), así como la pérdida inintencionada de peso es mucho más frecuente en pacientes con EP que en personas que no padecen la enfermedad. El IMC disminuye considerablemente con el

incremento de la duración de la enfermedad, estadio y severidad de la misma. Las personas con EP también padecen sarcopenia, una disminución de masa muscular, composición muscular y calidad del propio músculo, debido a la pérdida de peso involuntaria y a un estilo de vida sedentario que comienza entre unos 2 y 4 años antes del diagnóstico (Sheard, et al. 2011).

Las características clínicas de EP incluyen bradicinesia (enlentecimiento del movimiento), acinesia (pérdida de capacidad para iniciar los movimientos), rigidez y temblor. Además, las personas con EP tienen dificultades para realizar actividades tales como ir de compras, cocinar y alimentarse de forma independiente debido a la disminución de la coordinación y disminución en la ejecución del movimiento fino, necesarios para manejar utensilios.

Los síntomas neuropsiquiátricos como la depresión, ansiedad, demencia, confusión y apatía están presentes en ratios más altos en personas con EP que en los sujetos de la misma edad. Estos síntomas están asociados a la disminución de la ingesta alimenticia y consecuentemente a la disminución del IMC y masa muscular. Otros síntomas no motores incluyen el estreñimiento, disfagia, disminución del olfato, saciedad precoz, disminución en el tiempo de tránsito, náuseas, diaforesis, desórdenes del sueño y sialorrea. Todos estos signos y síntomas pueden contribuir aún más a la disminución de la ingesta por parte de los pacientes de EP (Sheard, et al. 2011).

Además de los síntomas inherentes a la propia enfermedad, debemos sumar los efectos secundarios de la propia medicación, puesto que también influye en el estado nutricional de estas personas. La dopamina es el tratamiento de elección en EP, generalmente en forma de levodopa. Los efectos secundarios de la levodopa incluyen también náuseas, vómitos y pérdida de peso. El aumento de la toma de levodopa también está relacionado con la pérdida de peso y consecuente disminución del IMC. Además, el uso de la levodopa puede resultar en fluctuaciones motoras o períodos en “off” de la enfermedad que cursan con ansiedad, apatía y fatiga. Por si fuera poco, las discinesias (movimientos involuntarios) incrementan los requerimientos energéticos de estas personas (Sheard, et al. 2011). Debido al incremento de la presencia de malnutrición en estos pacientes, se hace necesario el asesoramiento en esta población para prevenir de forma temprana y eficaz la aparición de la misma.

6.1.4. Pesticidas

Desde la segunda guerra mundial se han utilizado numerosos pesticidas, tales como insecticidas, herbicidas, fungicidas y fumigantes. Es precisamente desde entonces cuando empieza a estudiarse la correlación entre la exposición a estos productos y la prevalencia de la EP. El aumento del riesgo de padecer la enfermedad relacionada con la exposición a pesticidas tiene que ver tanto con la exposición a través del contacto tóxico, como con la ingesta de alimentos y agua contaminados o aspiración de partículas volátiles de estos productos.

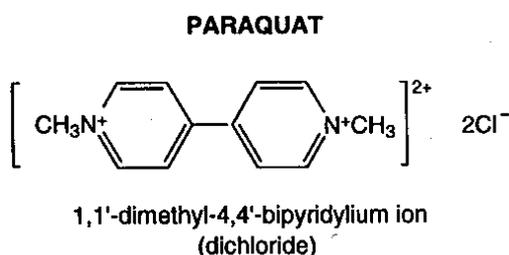


Figura 6. Estructura del Paraquat

Recientemente, en un estudio con animales se informó de la inducción de EP en ratas a las que se les habría administrado de forma crónica un insecticida llamado rotenona, el cuál es un inhibidor no competitivo del complejo I mitocondrial. La infusión sistemática de rotenona durante un periodo determinado de meses, causa la degeneración selectiva de las neuronas de la vía nigroestriada, e imita el curso lento y progresivo de la EP (Kones 2010).

El paraquat, pesticida de uso común, tiene una fórmula química similar a la del MPP⁺, el metabolito activo de la meperidina MPTP, Koller et al. observaron que los pacientes con EP tenían más antecedentes de haber vivido en áreas rurales y de haber tomado agua de pozo. Esta asociación podría ser el resultado de la exposición a agentes químicos y pesticidas. En este estudio se concluyó que la vida rural puede ser un factor de riesgo debido a la proximidad a los campos que son fumigados con estos productos. Se demostró que las personas que viven a unos 500 metros de campos rociados con dos tipos de pesticidas concretos, maneb y paraquat, tienen un 75% más de riesgo de padecer EP (Kones 2010). También supone un riesgo la ingesta de agua de pozo debido a que los pesticidas pueden filtrarse a través del suelo y contaminar el agua.

El paraquat en concreto, ha sido ya prohibido en numerosos países, como en Estados Unidos o Europa, aunque su uso sigue estando muy extendido en la mayoría de los países subdesarrollados por su disponibilidad a bajo coste.

6.1.5. Dietas ricas en grasas saturadas

Mucha literatura evidencia la importancia de reducir la ingesta calórica para prevenir o retrasar la aparición de enfermedades neurodegenerativas. Los resultados de diferentes estudios muestran uniformidad en la importante asociación de una dieta rica en calorías y enfermedades degenerativas (Powers, et al. 2009) como la enfermedad de Alzheimer (Mattson 2000a; Mattson 2000b; Mattson 2003a; Mattson 2003b; Patel, et al. 2005; Wang, et al. 2005) Zhu, et al. 1999), enfermedad de Huntington (Duan, et al. 2003), esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (Hamadeh, et al. 2005) y EP (Duan and Mattson 1999; Holmer, et al. 2005; Mattson 2003a; Mattson 2003b; Mattson, et al. 2004). Hay muy pocos estudios que no relacionen la dieta con la aparición de este tipo de enfermedades (Anderson, et al. 1999; Johnson, et al. 1999).

La asociación entre la ingesta calórica y la aparición de EP en humanos se debe principalmente a la alta necesidad de energía que requiere el proceso de neurodegeneración, incluso en fases preclínicas. Basándonos en esta asociación se ha estimado que una dieta de entre 1600 y 2200 calorías podría ser la adecuada para personas que sufren esta enfermedad, aunque en estudios recientes se estima que esa es una cantidad de ingesta calórica superior a la necesaria (Gaenslen, et al. 2008).

Los pacientes con EP ingieren una cantidad mayor de grasas saturadas y colesterol que los casos controles hasta 5 años antes de la aparición de la enfermedad. Muchos autores relacionan este dato con la hipótesis del estrés oxidativo, que se incrementa después de la ingesta de grasas (peroxidación de lípidos) y que podría ser clave en la patogénesis de la enfermedad (Gaenslen, et al. 2008).

En otros estudios retrospectivos se concluye que una ingesta de grasas animales por encima de lo adecuado durante los 20 ó 30 años anteriores a la aparición de la enfermedad está asociada con un incremento en el riesgo de padecer EP (Gaenslen, et al. 2008).

Sin embargo no todos los tipos de grasas contribuirían a la aparición de la enfermedad, como se demostró en un estudio prospectivo en Rotterdam, en el cuál se concluyó que una ingesta de ácidos grasos mono y poliinsaturados (PUFAs) estaba estrechamente asociada con un riesgo menor de desarrollo de EP (Gaenslen, et al. 2008). Por tanto, se especula con la posibilidad de que una reducción generalizada de la grasa consumida junto con un incremento proporcionado de PUFAs, quizás reduzca el riesgo del desarrollo y progresión de la EP. Sin embargo, son necesarios más estudios prospectivos para poder confirmar esta hipótesis (Gaenslen, et al. 2008).

6.1.6. Enfermedades: diabetes e hipercolesterolemia

La obesidad, definida como un IMC superior a 30, ha sido establecida como un factor de riesgo para una gran variedad de enfermedades, incluyendo numerosos cánceres, enfermedades del corazón, diabetes mellitus tipo II y enfermedad de Alzheimer.

La dopamina puede jugar un papel importante tanto en la obesidad como en la EP, en la cuál existe una pérdida de neuronas dopaminérgicas disminuyendo por tanto la actividad dopaminérgica en el hipotálamo. En dos estudios prospectivos, el IMC y otras medidas antropométricas estaban involucradas en el incremento del riesgo de EP. En un estudio de población, el riesgo de EP fue dos veces mayor entre hombres con un IMC superior a 30 en comparación con los que poseían uno inferior a 23 (Hu, et al. 2006); también se observó un 70% más de riesgo en un estudio análogo entre mujeres. En un estudio realizado entre hombres de Japón con ancestros en Haway, el riesgo de EP se incrementaba con un aumento del espesor del pliegue cutáneo del tríceps, aunque no con el IMC (Abbot, et al. 2002). Por otra parte, en dos estudios de cohortes prospectivos, la obesidad no fue relacionada con el riesgo de EP, y un resultado similar se obtuvo en un estudio llevado a cabo en Harvard (Palacios, et al. 2011).

La diabetes tipo II se está convirtiendo en un gran problema de salud pública. Existen algunas evidencias de aumento de la resistencia a la insulina en EP, aunque los mecanismos se debaten aún en la actualidad. La obesidad es un gran factor de riesgo para la aparición de diabetes tipo II y ésta ha sido asociada a más de un incremento del 80% de padecer EP en un estudio poblacional que incluía hombres y mujeres (Palacios, et al. 2011).

El aumento de los niveles de colesterol total también está relacionado con su inicio, sin embargo, en un estudio realizado, esta asociación se volvía inconsistente en sujetos con una edad mayor de 55 años al inicio del estudio (Barichella, et al. 2009). Por tanto, las bases de esta asociación necesitan aún ser clarificadas.

Natalia Palacios et al. concluyeron en su investigación publicada en 2011, utilizando los datos de variables antropométricas y la historia médica de base, así como el perímetro de cintura de más de 140.000 participantes a los que habían seguido en un estudio prospectivo para la prevención del cáncer, un número de casos válidos que padecieran EP de 656 (n=656). No encontraron relación entre la obesidad, medidas de obesidad central, y diabetes, con el riesgo de desarrollar EP. Estos resultados se confirmaron con evidencias anteriores de estudios realizados en EE.UU. pero no concordaban con resultados obtenidos en otros lugares. Esta heterogeneidad de resultados entre la población con diferentes raíces ancestrales abre la posibilidad de influencias genéticas en el desarrollo de la enfermedad (Palacios, et al. 2011).

Por tanto, no se puede afirmar que la diabetes o la hipercolesterolemia tengan una relación causa-efecto directa sobre la aparición de EP, ya que los estudios realizados hasta la fecha ofrecen resultados muy heterogéneos.

6.2. Progresión de la enfermedad: hábitos saludables

Una vez diagnosticada la EP, los pacientes deben aprender a desarrollar hábitos saludables en lo que respecta a la dieta, ejercicio, consumo de sustancias como el tabaco o el alcohol, así como a tener un entorno adecuado a sus necesidades para mejorar en lo posible su calidad de vida y el mantenimiento de la capacidad para desarrollar las AVD. Es importante la independencia de estas personas durante el mayor tiempo posible. En este aspecto, los profesionales sanitarios jugamos un papel importante, sobre todo desde los campos de enfermería, fisioterapia o terapia ocupacional.

El ejercicio físico contribuye a mantener niveles óptimos de salud tanto en personas sanas como en enfermos de EP. En lo que respecta al segundo grupo, es importante que se construyan sus propias metas y que tengan confianza en sus capacidades para facilitar la adherencia al ejercicio. Debido a que estas personas consumen mucha energía a lo largo del día, por los síntomas parkinsonianos (temblor)

que padecen, se debe ajustar la dieta y ejercicio para crear un balance de energía positivo y evitar la pérdida de peso. Es conveniente realizar la cinesiterapia (terapia mediante el ejercicio) en momentos en los que la medicación tiene su máxima eficacia. Otros ejercicios recomendables pueden ser:

- ✓ Masajes, útiles sobre todo para mejorar la rigidez en zonas específicas donde existe dolor.
- ✓ Hidroterapia: los baños de 37^o-38^o poseen un efecto relajante que también ayuda a mejorar la rigidez.
- ✓ Termoterapia: se basa en el calor en todas sus formas (bolsas de agua caliente, electroterapia...).
- ✓ La dieta también ejerce un papel muy importante en el progreso de la enfermedad. Desde el ámbito sanitario se debe informar a estos pacientes sobre cuáles son los alimentos beneficiosos y cuáles los perjudiciales. También es importante ofrecer educación sanitaria a los pacientes con EP para que el proceso de alimentación se lleve a cabo de la forma más eficaz y placentera posible. Algunos de los consejos más importantes son los siguientes:
 - ✓ Se debe separar la toma de medicación de la hora de las comidas. Los platos ricos en proteínas animales deben consumirse preferentemente en la cena.
 - ✓ Se aconseja beber abundante líquido, entre 2 y 2,5 litros diarios de agua (un sorbo de agua fría puede ayudar a tragar mejor, puesto que estimula el reflejo de la deglución).
 - ✓ Los cubiertos han de pesar poco ya que son más fáciles de manejar.
 - ✓ Los alimentos con consistencia de papilla son más fáciles de tragar que los alimentos picados.
 - ✓ Mantener una higiene postural adecuada a la hora de las comidas.
 - ✓ No poner comida adicional en la boca, antes de haber tragado el bocado anterior.
 - ✓ Hacer un esfuerzo consciente para tragar la saliva a menudo.
 - ✓ Intentar poner la cabeza en posición alta.

En lo que respecta al consumo de sustancias tóxicas se ha demostrado que el consumo de alcohol en grandes cantidades aumenta el estrés oxidativo y empeora los síntomas del Parkinson, sin embargo; ciertos productos como el vino, poseen

sustancias antioxidantes que consumidas diariamente en pequeña cantidad, ejercen un papel neuroprotector importante.

El consumo de tabaco está en controversia puesto que algunos estudios han demostrado que la nicotina protege a las neuronas dopaminérgicas del estrés oxidativo, pero en contraposición, las consecuencias nocivas del tabaco para la salud están claramente evidenciadas.

6.3. Terapia neuroprotectora basada en la nutrición

La variabilidad geográfica en la aparición de EP sugiere que la dieta es uno de los componentes más importantes en la aparición o no de esta enfermedad (Lai, et al. 2002).

Muchos pacientes en tratamiento con levodopa, experimentan bloqueos motores postprandiales, en las primeras horas de la tarde. Estas son a menudo las peores horas para la movilidad de estas personas. Este hecho es debido, en parte, al aumento de aminoácidos procedentes de dietas ricas en proteínas, que compiten con los transportadores de levodopa, tanto en la mucosa intestinal, como en la barrera hematoencefálica (Barichella, et al. 2006).

Algunos regímenes dietéticos que desplazan el consumo de proteínas a la noche, y restringen la ingesta diaria de proteínas, se han traducido en una mejora de las fluctuaciones motoras y aumento de la duración de la fase en "on" de la enfermedad. Este tipo de dieta, conocida como dieta de redistribución de proteínas, aconseja que el consumo de carne, pescado, huevos y productos lácteos se haga en las cenas y no en las comidas. Por otra parte, el consumo de productos cereales (pan, pasta, galletas), vegetales y frutas, que son relativamente pobres en proteínas, son aconsejados tanto en la mañana como en la noche. Una mayor reducción de la ingesta de proteínas en la primera parte del día se puede lograr con la sustitución de alimentos comunes tales como el pan, pasta y la leche con productos bajos en proteínas (conocidos como dietas LPP, por sus siglas en inglés *low-protein products*) que son llevadas a cabo por pacientes con insuficiencia renal crónica.

En un estudio que seleccionó a 18 pacientes diagnosticados de EP, que llevaban a cabo tratamiento antiparkinsoniano con levodopa de al menos dos meses de duración,

y que experimentaban bloqueos motores postprandiales de al menos 30 minutos durante las 5 horas posteriores a la comida de mediodía, se concluyó que las dietas LPP son beneficiosas para las fluctuaciones motoras de los pacientes con EP (Barichella, et al. 2006). Una dieta baja en proteínas disminuye los tiempos totales en “off”. Además, las dietas LPP no han sido asociadas con la aparición de signos de malnutrición, por lo que este régimen dietético puede abarcar las necesidades nutricionales de pacientes con EP.

Estas dietas aumentan la eficacia de la levodopa al disminuir la competitividad de las proteínas por los transportadores, quedando evidenciado en varios estudios, aunque en pacientes con fluctuaciones motoras, la ingesta diaria recomendada de proteínas debe ser limitada a 0.8g/kg. Además el uso de LPP permite a los pacientes distribuir el mayor consumo de proteínas de la mañana a la noche, sin restringir la variedad de alimentos en las comidas de la mañana (Barichella, et al. 2006).

6.3.1. Resveratrol (RES)

Numerosas vías de investigación van encaminadas a la evidencia de los efectos beneficiosos en los sistemas hepático, nervioso y cardiovascular del RES (Chao, et al. 2008).

El RES procede de las fitoalexinas, incluidas en algunos alimentos. Esta sustancia inhibe la formación de radicales libres, por lo que protege del estrés oxidativo que acelera el envejecimiento celular. Actúa como agente antiinflamatorio al suprimir la función de las ciclooxigenasas (COX), enzimas que catalizan la conversión de ácido araquidónico en sustancias proinflamatorias como las prostaglandinas 2, las cuales estimulan el crecimiento de las células tumorales. Posee un papel importante contra el envejecimiento, es cardio y neuroprotector, también es eficaz en la regulación metabólica, permitiendo mantener los efectos de una dieta hipocalórica sin disminuir la ingesta, pudiendo ser beneficioso por tanto en el tratamiento de la obesidad.

Las principales fuentes de RES son el vino tinto, algunos frutos secos, las uvas rojas, seguidos por el chocolate amargo y la mora. Por tanto, cabe pensar, que la dieta mediterránea (en la que se incluye una copa de vino diaria), tiene un factor de neuroprotección importante, y según algunos estudios, una de las causas de la larga esperanza de vida en países mediterráneos pese al consumo de grasas saturadas.

Sin duda, esta molécula abre una línea de investigación importante en el campo de frenar el envejecimiento y las enfermedades que le acompañan, como es el caso de la EP.

6.3.2. Vitamina B y dietas antioxidantes

Las vitaminas B son coenzimas hidrosolubles involucradas en muchas vías del metabolismo celular. Dentro del grupo de vitaminas B encontramos hasta 22 tipos (B1-22). La B2 en concreto es precursora de FMN (flavinomononucleótido) y de FAD (flavin-adenina nucleótido). Esta vitamina está involucrada en la síntesis de energía celular, también esencial para la función mitocondrial (Liu, et al. 2005), se ha demostrado que los pacientes con EP tienen una ingesta inferior a la adecuada de vitamina B2 y que esto puede favorecer el debut de la enfermedad (Ueki, et al. 2004; Gaenslen, et al. 2008)

Si los mecanismos oxidativos están involucrados en la patogénesis de la EP, se puede esperar que las vitaminas antioxidantes sean un factor de protección frente al desarrollo de esta enfermedad.

Debido a que la vitamina B actúa como coenzima del metabolismo de la homocisteína, la deficiencia de vitamina B causa hiperhomocisteinemia, niveles anormalmente altos de homocisteína, un aminoácido azufrado importante en la transferencia de grupos metilos. Se han encontrado niveles anormalmente altos de homocisteína en el plasma de pacientes con EP, y esta puede provocar según estudios recientes, daño a células neuronales en mecanismos neurotóxicos como aumento del estrés oxidativo y generación de derivados de homocisteína. Según un estudio, el aumento de ingesta de vitamina B12, ácido fólico y vitamina B6 durante cuatro meses en sujetos sanos y con una media de edad de 76 años, disminuyó la concentración de homocisteína plasmática, aunque, como era de esperar, no mejoró los síntomas motores ni las pruebas cognitivas (Gaenslen, et al. 2008).

En la actualidad, aunque existen bastantes indicios del papel beneficioso que ocupa la vitamina B, no existen datos suficientes que concluyan que la hipótesis de una alta ingesta de vitamina B reduzca el desarrollo de la EP (Gaenslen, et al. 2008).

Como ya se ha comentado en este trabajo, el estrés oxidativo es la clave para el desarrollo de la EP, por lo que cabe destacar que el seguir una dieta antioxidante que ralentice el proceso de envejecimiento es muy importante.

Las personas tenemos fuentes, tanto endógenas (glutación, coenzima Q) como exógenas, a través de la dieta, de sustancias antioxidantes.

Los principales antioxidantes presentes en nuestra alimentación son:

7. Beta-carotenos: presentes tanto en alimentos de coloración naranja, tales como zanahorias, albaricoques, calabaza o mango, y en las verduras de hoja verde, como las espinacas y las coles.
8. Luteína: en verduras de hoja verde.
9. Licopeno: es un potente antioxidante presente en los tomates, sandía o papaya.
10. Selenio: se trata un mineral que forma parte de algunas enzimas con actividad antioxidante. Las principales fuentes de selenio son el arroz y el trigo, y su contenido dependerá. También está presente en los músculos de los animales, por lo que la carne es otra fuente de este mineral.

6.3.3. Dietas ricas en omega 3

Muchas causas de mortalidad disminuyen con el incremento de la ingesta de ácidos grasos omega 3, presentes en el pescado. Alrededor del 60% del peso del cerebro está compuesto por grasas entre las que predominan las grasas omega 3. Además, el aumento de la ingesta dietética de estos ácidos grasos, procedentes del pescado y productos derivados, mejora las funciones cognitivas en personas mayores sanas.

Tanto en el cerebro como en el corazón, los ácidos grasos omega 3 forman parte de las membranas celulares. Además, son precursores de las prostaglandinas y ejercen poderoso efectos en procesos inflamatorios. El estrés oxidativo puede ser también atenuado gracias a ellos.

En un estudio realizado en Rotterdam, se determina que los ácidos grasos monoinsaturados y los omega 3 están asociados a una disminución del riesgo de padecer EP, pero no los ácidos omega 6 (Kones 2010).

En Canadá, Calon y Cicchetti se sometieron a un grupo de ratones a una dieta enriquecida con ácidos grasos de la familia de los omega 3, y a otro grupo de la misma especie se les administró una dieta enriquecida en ácidos omega 6 (Calon, et al. 2008). Después provocaron artificialmente los síntomas parkinsonianos a través de la administración de MPTP. El resultado fue, por una parte, que el grupo de ratones alimentados con omega 6 mostró una degeneración de neuronas dopaminérgicas en un 31%, con una reducción de dopamina del 50%, y en contraposición, en el grupo de ratones con dieta enriquecida en omega 3, no hubo muerte celular y aumentaron las concentraciones de dopamina en el encéfalo (Kones 2010). Este estudio demuestra claramente que las dietas ricas en omega 3 ejercen un papel de neuroprotección importante contra la aparición de EP.

Los científicos estiman que este efecto protector podría estar relacionado con el DHA (ácido docosahexanóico). Los análisis revelaron que los ácidos grasos omega-3 (concretamente, el DHA), habían reemplazado a los omega-6 presentes en el cerebro de los ratones, lo que según Calon, demuestra por una parte, la importancia de la dieta en la composición de los ácidos grasos del cerebro y, por otra, la tendencia natural del cerebro hacia los ácidos grasos omega-3 (Calon, et al. 2008). El DHA causa cambios en las características físicas de las membranas celulares, los canales de iones, las señales de transducción, y los canales voltaje-dependientes de calcio que quizás determinen la supervivencia de las neuronas dopaminérgicas (Kones 2010).

Una dieta típica americana contiene un ratio de omega 6 frente a omega 3 de 20:1, mientras que nuestros antecesores en el paleolítico consumían estos ácidos grasos en un ratio de entre 1-2:1 (Kones 2010), por tanto, debemos centrarnos en sustituir los alimentos que más consumimos en la actualidad por alimentos ricos en omega 3, sin tampoco olvidar que los ácidos grasos omega 6 suponen un papel importante en nuestra dieta. Estos alimentos con alto contenido en omega 3 son principalmente pescados, verduras, aceites y frutos secos. Entre los pescados destacan el salmón (con un contenido de omega 3 de más del doble que omega 6), las

sardinas y los boquerones. Las verduras más aconsejables son el brócoli, la col rizada o las espinacas. De entre los aceites el más importante es el aceite de oliva, muy presente en nuestra dieta, y entre los frutos secos, los más recomendables son las semillas de lino o las pipas de calabaza.

DESAYUNO

Café liviano, té

Azúcar

Dos tostadas (20g)

Jugo de fruta recién preparado o 1-2 frutas enteras.

Pastas 50g

Carne, 150g

Pescado de cualquier tipo, 200g

Huevos, dos unidades

Jamón cocido, 100 g

Leche (250 ml) o yogur, queso (50 g)

MEDIA MAÑANA

Puede comer una fruta de cualquier tipo o trasladar parte del desayuno a esta hora (por ejemplo, una tostada)

ANTES DE ACOSTARSE

Leche, 250 ml con o sin azúcar

ALMUERZO

Consomé (libre)

Sopa de verduras

Sopa de harina o pastas (10g en seco)

Patatas guisadas, asadas, hervidas o fritas

Aceite de oliva

Mayonesa casera

Verduras en ensalada, cocidas, fritas, o hervidas.

Alimentos que puede comer a lo largo del día:

Líquidos: café o té, refrescos, zumos de frutas, vino.

Frutas: todas, tanto frescas como en mermeladas, compotas y en conserva

Verduras: todas, preparadas de la forma que desee, excepto con bechamel o rebozadas con harina o huevo entero.

Patatas: incluídos purés

Huevos: solo la yema y con moderación

MERIENDA

Café, té o fruta.

Pan: cantidades muy pequeñas y de preferencia integral

CENA

Arroz, 50 g (blanco, en paella, guisado solo o con carne y legumbres)

Alubias, garbanzos, lentejas, habas, 50 g.

Alimentos que solo puede ingerir en la cena:

Carnes, pescados y embutidos.

Leche y derivados

Pan, pastas y clara de huevo

Todas las legumbres y frutos secos

7. CONCLUSIONES

Queda patente en este trabajo que la etiopatogénesis, el diagnóstico y los factores ambientales y genéticos que contribuyen a la EP necesitan ser investigados en mayor profundidad. Sintetizando los resultados obtenidos, se puede concluir que:

- ✓ No se pueden establecer las causas concretas del inicio de la enfermedad puesto que los estudios realizados hasta la fecha muestran resultados muy heterogéneos y varían mucho en cuanto al tipo de población, tanto ambiental como demográficamente. No existen estudios realizados a una escala lo suficientemente importante como para poder confirmar las hipótesis que se manejan hasta el momento.
- ✓ La comparación de los distintos factores de riesgo ocupacional y ambiental, que contribuyen a su inicio en distintas partes del mundo, es de difícil aplicación. Esto se debe a que los métodos para la evaluación de los casos, los criterios de diagnóstico de la enfermedad y su clasificación, la evaluación de la exposición a factores ambientales, y la selección de casos y controles apropiados varían ampliamente en los estudios revisados.
- ✓ Existen evidencias científicas que relacionan el riesgo de EP con ciertos factores ambientales concretos, como la exposición a pesticidas, así como la vida rural y el consumo de agua de pozo. Sin embargo; otros factores de riesgo como el sexo o la raza siguen ofreciendo resultados significativamente incongruentes en función de la población que se estudie, lo que hace pensar que el factor genético está estrechamente ligado a su inicio.
- ✓ Fumar tiene una multitud de efectos nocivos sobre la salud humana, y está fuertemente asociado con el envejecimiento prematuro, cáncer de pulmón, enfermedades cardiovasculares y a la mortalidad en general. Se ha estimado que en 2020, cerca de 8 millones de muertes en todo el mundo serán atribuibles al consumo de tabaco (Morozova, et al. 2008), Sin embargo, en cuanto a lo que respecta a la EP, existen numerosos estudios que evidencian el papel neuroprotector que ejerce la nicotina sobre las neuronas dopaminérgicas por causas que siguen investigándose. Estos resultados no incitan a que desde el ámbito sanitario se aconseje el consumo de tabaco en pacientes con EP, pero la comprensión de la relación entre el tabaquismo y la

enfermedad puede proporcionar información sobre los mecanismos de neurodegeneración y contribuir a su prevención o tratamiento.

- ✓ Aún no está clara la relación entre el riesgo de EP y la presencia de otras enfermedades concomitantes como la diabetes o la hipercolesterolemia.
- ✓ La dieta y la nutrición ejercen, sin lugar a dudas, un importante papel en la enfermedad. Se ha demostrado que las personas que padecen EP están en mayor riesgo de malnutrición que las personas sanas de su misma edad, del mismo modo el consumo de dietas ricas en grasas animales contribuyen al inicio de la enfermedad, consumidas incluso varios años antes de la aparición de los primeros síntomas.

Por otra parte, numerosos estudios demuestran que las propiedades antioxidantes de los ácidos grasos omega 3 (concretamente el DHA), presentes sobretodo en el pescado y los aceites de origen vegetal, pueden suponer un factor a tener en cuenta en cuanto a la prevención de la enfermedad.

La dieta mediterránea aporta numerosos alimentos con propiedades antioxidantes como pueden ser el aceite de oliva y el vino (por la presencia de RES).

También se ha demostrado que un bajo consumo de proteínas, distribuidas en la noche y no durante el día, mejora significativamente las fluctuaciones motoras de los pacientes con EP, debido a que las proteínas que ingerimos procedentes de la carne y el pescado mayoritariamente, compiten por los mismos transportadores que la levodopa, inhibiendo de esta forma su efecto.

Por tanto, son muchos aún los factores y causas que deben seguir estudiándose en lo que respecta a esta enfermedad.

8. LÍNEAS FUTURAS

Las nuevas terapias de tratamiento están orientadas a la búsqueda de estrategias no dopaminérgicas, que permitan controlar o eliminar las complicaciones motoras o proporcionar un estímulo dopaminérgico más fisiológico.

Según Rosario Luquin Pulido, Coordinadora del grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento de la Sociedad Española de Neurología, todavía nos encontramos en un punto lejano para poder curar esta afección, pero la EP es probablemente la enfermedad neurológica con mayores expectativas de futuro en cuanto a tratamientos. También explica que el reto actual es tratar de encontrar fórmulas para que la enfermedad se detenga, o al menos se ralentice. Además se ha avanzado muchísimo en la investigación con células madre, principalmente con el objetivo de sustituir neuronas perdidas por neuronas funcionales. Aunque hasta el momento, la cirugía está mejorando en gran medida la calidad de vida de estos pacientes, esta sigue siendo una solución paliativa, ya que el proceso de muerte neuronal no se puede resolver hasta la fecha.

El doctor José Ángel Obeso, especialista del Departamento de Neurología de la Clínica Universidad de Navarra, cita a la rasagilina como “el único fármaco sobre el que se ha hecho un estudio que demuestra que mejora la evolución de la enfermedad”.

Por tanto, las expectativas de futuro, tanto para el tratamiento, como para la paliación de síntomas de la enfermedad siguen constituyendo un reto, sin embargo, los resultados obtenidos están siendo realmente esperanzadores.

9. AGRADECIMIENTOS

Me gustaría dar las gracias a todas las personas que me han apoyado en lo que supone el culmen de mi carrera universitaria, y que se traduce en este trabajo.

A mis amigos y compañeros de carrera, por ser mis pies y mis manos, y a los profesores de la Facultad de Enfermería: “gracias porque aprendí”.

A mi tutor, José Manuel Fuentes Rodríguez por la energía que transmite y su confianza.

Y en especial, dar las gracias a mi co-tutora de Trabajo Fin de Grado Rosa Ana González Polo, por su entrega, comprensión y disponibilidad durante la realización de este proyecto.

BIBLIOGRAFÍA

- Aarsland, D., et al
1996 Frequency of dementia in Parkinson disease. *Arch Neurol* 53(6):538-542.
- Abbot, R.D., et al
2002 Midlife adiposity and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 59(7):1051-1057.
- Allam, M.F., et al.
2003 Young onset Parkinson's disease and smoking: meta-analysis. *Neurology* 37(12):1101-1103.
- Anderson, C., et al.
1999 Dietary factors in Parkinson's disease: the role of food groups and specific foods. *Mov Disord* 14(1):21-7.
- Barichella, M., et al.
2009 Major nutritional issues in the management of Parkinson's disease. *Mov Disord* 24(13):1881-92.
- Barichella, M., et al.
2006 Special low-protein foods ameliorate postprandial off in patients with advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 21(10):1682-7.
- Bravo, J.M.
2011 Papel de LRRK2 en autofagia: posible implicación en la enfermedad de Parkinson. Tesis doctoral.
- Butterfield, PG., et al.
1993 Environmental antecedents of young-onset Parkinson's disease. *Neurology* 43:1150-1158.
- Calne, D. et al.
1992 Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Ann Neurol* 32 Suppl: S125-127.
- Calon, F. et al.
2008 Can we prevent Parkinson's disease with n-3 polyunsaturated fatty acids?. *Future Lipidol* (3):133-137.
- Chao, J., et al.
2008 Dietary oxyresveratrol prevents parkinsonian mimetic 6-hydroxydopamine neurotoxicity. *Free Radic Biol Med* 45(7):1019-26.
- Diaz
2002 Diagnóstico precoz de enfermedad de Parkinson: neurospect del transportador de Dopamina. *Rev.chil.neuro-psiquiatr.*
- Duan, W., et al.
2003 Dietary restriction normalizes glucose metabolism and BDNF levels, slows disease progression, and increases survival in huntingtin mutant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(5):2911-6.
- Duan, W., and M. P. Mattson
1999 Dietary restriction and 2-deoxyglucose administration improve behavioral outcome and reduce degeneration of dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *J Neurosci Res* 57(2):195-206.
- Elbaz, A., and C. Tranchant
2007 Epidemiologic studies of environmental exposures in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 262(1-2):37-44.
- Gaenslen, A., T. Gasser, and D. Berg

- 2008 Nutrition and the risk for Parkinson's disease: review of the literature. *J Neural Transm* 115(5):703-13.
- Godwin-Austen, RB., et al.
1982 Smoking and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 45:577-81.
- Hamadeh, M. J., et al.
2005 Caloric restriction transiently improves motor performance but hastens clinical onset of disease in the Cu/Zn-superoxide dismutase mutant G93A mouse. *Muscle Nerve* 31(2):214-20.
- Holmer, H. K., et al.
2005 Dietary restriction affects striatal glutamate in the MPTP-induced mouse model of nigrostriatal degeneration. *Synapse* 57(2):100-12.
- Hu, G., et al.
2006 Body mass index and the risk of Parkinson disease. *Neurology* 67(11):1955-1959.
- Hughes, A.J., et al.
2003 A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 50(2):140-148
- Jia, H., et al.
2010 Synergistic anti-Parkinsonism activity of high doses of B vitamins in a chronic cellular model. *Neurobiol Aging* 31(4):636-46.
- Johnson, C. C., et al.
1999 Adult nutrient intake as a risk factor for Parkinson's disease. *Int J Epidemiol* 28(6):1102-9.
- Kessler, II.
1971 Epidemiologic Studies of Parkinson's disease. I. Smoking and Parkinson's disease: a survey and explanatory hypothesis. *Am Epidemiol* 94:16-24.
- Kessler, II.
1972 Epidemiologic Studies of Parkinson's disease. III. A community-based survey. *Am J Epidemiol* 96:242-254.
- Kones, R.
2010 Parkinson's disease: mitochondrial molecular pathology, inflammation, statins, and therapeutic neuroprotective nutrition. *Nutr Clin Pract* 25(4):371-89.
- Koller, W.
1990 Environmental risk factors in Parkinson's disease. *Neurology* 40(8):1218-21
- Kulisevsky, J., et al.
2013 Advanced Parkinson's disease: clinical characteristics and treatment. Part II. *Neurologia* 28(9):558-83.
- Lai, B. C., et al.
2002 Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 8(5):297-309.
- Liu, J., et al.
2005 Reducing mitochondrial decay with mitochondrial nutrients to delay and treat cognitive dysfunction, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Nutrition Neuroscience* (8):67-89.
- Mattson, M. P.
2000a Emerging neuroprotective strategies for Alzheimer's disease: dietary restriction, telomerase activation, and stem cell therapy. *Exp Gerontol* 35(4):489-502.

- Mattson, M. P.
2000b Existing data suggest that Alzheimer's disease is preventable. *Ann N Y Acad Sci* 924:153-9.
- Mattson, M. P.
2003a Gene-diet interactions in brain aging and neurodegenerative disorders. *Ann Intern Med* 139(5 Pt 2):441-4.
- Mattson, M. P.
2003b Will caloric restriction and folate protect against AD and PD? *Neurology* 60(4):690-5.
- Mattson, M. P., et al.
2004 Prophylactic activation of neuroprotective stress response pathways by dietary and behavioral manipulations. *NeuroRx* 1(1):111-6.
- Micheli, F. *Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados*. Editorial PANAMERICANA, 2006. ISBN: 9789500615815
- Morozova, N., E. J. O'Reilly, and A. Ascherio
2008 Variations in gender ratios support the connection between smoking and Parkinson's disease. *Mov Disord* 23(10):1414-9.
- Palacios, N., et al.
2011 Obesity, diabetes, and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 26(12):2253-9.
- Patel, N. V., et al.
2005 Caloric restriction attenuates Aβ-deposition in Alzheimer transgenic models. *Neurobiol Aging* 26(7):995-1000.
- Powers, K. M., et al.
2009 Dietary fats, cholesterol and iron as risk factors for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 15(1):47-52.
- Rajput, A. H.
1992 Frequency and cause of Parkinson's disease. *J Neurol* 19(1suppl):103-107.
- Sheard, J. M., et al.
2011 Prevalence of malnutrition in Parkinson's disease: a systematic review. *Nutr Rev* 69(9):520-32.
- Stern, M., et al
1991 The epidemiology of Parkinson's disease; a case-control study of young onset and old-onset patients. *Arch Neurol* 48:903-907.
- Ueki, A. et al.
2004 Life style risks of Parkinson's disease: association between decreased water intake and constipation. *J Neurol* 251 (suppl 7) (2):18-23.
- Ulamek-Koziol, M., et al.
2013 Good and bad sides of diet in Parkinson's disease. *Nutrition* 29(2):474-5.
- Wang, J., et al.
2005 Caloric restriction attenuates beta-amyloid neuropathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J* 19(6):659-61.
- Zhu, H, et al
1999 Dietary restriction protects hippocampal neurons against the death-promoting action of a presenilin-1 mutation. *Brain Res* (842):224-29.