



FUNDACIÓN H. A.
BARCELÓ
FACULTAD DE MEDICINA



TRABAJO FINAL DE INVESTIGACIÓN CARRERA: LICENCIATURA EN NUTRICIÓN A DISTANCIA

DIRECTOR/A DE LA CARRERA:

Dra. Norma Isabel Guezikaraian

NOMBRE Y APELLIDO DEL AUTOR / LOS AUTORES:

Peduzzi, Verónica Alejandra; Sebeni, María Soledad; Svendsen, Yanina Lucía

TÍTULO DEL TRABAJO:

Beneficios del aceite de oliva en enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer y Parkinson)

SEDE:

Larrea, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

DIRECTOR/A DE TIF:

Mg. Lic. Adriana Buks

ASESOR/ES:

Lic. Eduardo Navarrete

AÑO DE REALIZACIÓN:

2023

Sede Buenos Aires
Av. Las Heras 1907
Tel./Fax: (011) 4800 0200
☎ (011) 1565193479

Sede La Rioja
Benjamín Matienzo 3177
Tel./Fax: (0380) 4422090 / 4438698
☎ (0380) 154811437

Sede Santo Tomé
Centeno 710
Tel./Fax: (03756) 421622
☎ (03756) 15401364

Numero de tesis: 2023-13

ÍNDICE

RESUMEN	4
1. INTRODUCCIÓN	6
2. MARCO TEÓRICO	
2.1 Enfermedades neurodegenerativas.....	7
2.2. Enfermedad de Alzheimer.....	8
2.3 Enfermedad de Parkinson.....	10
2.4 Eje intestino – cerebro.....	13
2.5 Aceite de oliva características y propiedades.....	18
2.6 Relación entre el aceite de oliva y las enfermedades neurodegenerativas.....	23
3. JUSTIFICACIÓN	25
4. OBJETIVOS	
4.1 Objetivo General.....	22
4.2 Objetivos específicos.....	22
5. METODOLOGÍA Y FUENTES DE INFORMACIÓN	27
6. DESARROLLO	
6.1 Aspectos nutricionales del aceite de oliva y su contribución en la prevención de las patologías neurodegenerativas: enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.....	28
6.2 Relación entre el mecanismo de acción de las principales sustancias bioactivas presentes en el aceite de oliva (hidroxitirosol, tirosol, oleuropeína) y su influencia en la prevención del desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.....	36
7. DISCUSIÓN	47
8. CONCLUSIÓN	48
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50

RESUMEN

Introducción. Esta revisión examinó los beneficios del aceite de oliva en la dieta y su relación con enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y Parkinson. Destacó la conexión entre el aceite de oliva y la salud cerebral a través de la red intestino-cerebro, enfatizando la importancia de un equilibrio para prevenir patologías. Exploró el potencial terapéutico del aceite de oliva considerando la sensibilidad del cerebro a ácidos grasos y estrés oxidativo, abordando aspectos nutricionales y su contribución en estas enfermedades neurodegenerativas.

Objetivo. Realizar búsqueda y revisión bibliográfica sobre la influencia y/o prevención del aceite de oliva en las enfermedades neurodegenerativas

Analizar en los documentos hallados los aspectos nutricionales del aceite de oliva y su contribución en la prevención de las patologías neurodegenerativas: enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson. También la relación entre el mecanismo de acción de las principales sustancias bioactivas presentes en el aceite de oliva (hidroxitirosol, tirosol, oleuropeína) y su influencia en la prevención del desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

Metodología. Se revisaron artículos científicos de bases de datos como Scielo, Pubmed y Google Académico (2013-2023), excluyendo los realizados en niños o con objetivos publicitarios. De 100, se seleccionaron 62 centrados en antioxidantes, radicales libres, neurodegeneración, estrés oxidativo, polifenoles, efectos protectores, alimentos funcionales, y aceite de oliva en relación con Alzheimer y Parkinson.

Resultados El aceite de oliva, con sus fenoles, muestra actividad protectora contra enfermedades neurodegenerativas, respaldada por análisis de alta resolución. El tirosol en el aceite extiende la vida en *C. elegans*, indicando termotolerancia y resistencia al estrés oxidativo. Extractos polifenólicos tienen efecto neuroprotector, reduciendo la neuroinflamación; el escualeno e hidroxitirosol polarizan células microgliales hacia un fenotipo antiinflamatorio y neuroprotector. Se revela una conexión bidireccional entre el sistema nervioso central y entérico. Modificar la microbiota intestinal mediante dieta podría prevenir o modular la progresión de la enfermedad de Parkinson. Se destaca la evidencia del aceite de oliva en la prevención de enfermedades oxidativas, inflamatorias y proliferativas, ofreciendo perspectivas terapéuticas y preventivas.

Discusión. Esta revisión destaca los beneficios antioxidantes del aceite de oliva, respaldados por estudios que demuestran sus efectos antiinflamatorios y antioxidantes tanto in vitro como in vivo. En ratones, los extractos de oliva reducen la neuroinflamación y muestran efectos neuroprotectores, evidenciando la conexión entre los sistemas nerviosos entérico y central. Se sugiere que modificar la microbiota intestinal mediante la dieta podría prevenir el Parkinson. Las dietas mediterráneas, con aceite de oliva, son clave para prevenir enfermedades neuronales, enfatizando el impacto positivo del estilo de vida, ejercicio y alimentación en la prevención del Alzheimer. Se resalta la influencia de factores ambientales en el desarrollo del Parkinson.

Conclusión. Los componentes fenólicos del aceite de oliva virgen previenen enfermedades como el Alzheimer y el Parkinson al actuar con mecanismos moleculares que reducen el daño oxidativo y eliminan radicales libres. Esta nutrición cerebral, junto con un estilo de vida saludable, reduce el riesgo de demencia y alteraciones cognitivas, siendo esencial en la prevención y tratamiento de enfermedades crónicas como el Alzheimer y el Parkinson.

Palabras clave. Aceite de oliva, antioxidante, microbiota, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson.

SUMMARY

Introduction. This review examined the benefits of olive oil in the diet and its relationship with neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's. It highlighted the connection between olive oil and brain health through the gut-brain axis, emphasizing the importance of balance in preventing pathologies. The review explored the therapeutic potential of olive oil considering the brain's sensitivity to fatty acids and oxidative stress, addressing nutritional aspects and its contribution to these neurodegenerative diseases.

Objective. To conduct a literature search and review on the influence and/or prevention of olive oil in neurodegenerative diseases. Analyze the nutritional aspects of olive oil and its contribution to the prevention of neurodegenerative pathologies, including Alzheimer's and Parkinson's diseases. Also, examine the relationship between the mechanism of action of key bioactive substances present in olive oil (hydroxytyrosol, tyrosol, oleuropein) and their influence on preventing the development of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's.

Methodology. Scientific articles from databases such as Scielo, PubMed, and Google Scholar (2013-2023) were reviewed, excluding those involving children or with advertising objectives. Out of 100 articles, 62 were selected focusing on antioxidants, free radicals, neurodegeneration, oxidative stress, polyphenols, protective effects, functional foods, and olive oil in relation to Alzheimer's and Parkinson's.

Results. Olive oil, with its phenols, exhibits protective activity against neurodegenerative diseases, supported by high-resolution analyses. Tyrosol in the oil extends life in *C. elegans*, indicating thermotolerance and resistance to oxidative stress. Polyphenolic extracts have a neuroprotective effect, reducing neuroinflammation; squalene and hydroxytyrosol polarize microglial cells toward an anti-inflammatory and neuroprotective phenotype. A bidirectional connection between the central and enteric nervous systems is revealed. Modifying intestinal microbiota through diet could prevent or modulate the progression of Parkinson's disease. The evidence of olive oil in preventing oxidative, inflammatory, and proliferative diseases is emphasized, offering therapeutic and preventive perspectives.

Discussion. This review highlights the antioxidant benefits of olive oil, supported by studies demonstrating its anti-inflammatory and antioxidant effects both in vitro and in vivo. In mice, olive extracts reduce neuroinflammation and show neuroprotective effects, demonstrating the connection between enteric and central nervous systems. It is suggested that modifying intestinal microbiota through diet could prevent Parkinson's. Mediterranean diets with olive oil are crucial for preventing neuronal diseases, emphasizing the positive impact of lifestyle, exercise, and nutrition in Alzheimer's prevention. The influence of environmental factors in Parkinson's development is also emphasized.

Conclusion. The phenolic components of virgin olive oil prevent diseases such as Alzheimer's and Parkinson's by acting through molecular mechanisms that reduce oxidative damage and eliminate free radicals. This brain nutrition, along with a healthy lifestyle, reduces the risk of dementia and cognitive impairments, being essential in the prevention and treatment of chronic diseases such as Alzheimer's and Parkinson's.

Keywords. Olive oil, antioxidants, microbiota, neurodegenerative diseases, Alzheimer disease, Parkinson disease.

RESUMO

Introdução. Esta revisão examinou os benefícios do azeite de oliva na dieta e sua relação com doenças neurodegenerativas como o Alzheimer e o Parkinson. Destacou a conexão entre o azeite de oliva e a saúde cerebral por meio da rede intestino-cérebro, enfatizando a importância de um equilíbrio para prevenir patologias. Explorou o potencial terapêutico do azeite de oliva considerando a sensibilidade do cérebro a ácidos graxos e estresse oxidativo, abordando aspectos nutricionais e sua contribuição nessas doenças neurodegenerativas.

Objetivo. Realizar busca e revisão bibliográfica sobre a influência e/ou prevenção do azeite de oliva nas doenças neurodegenerativas. Analisar nos documentos encontrados os aspectos nutricionais do azeite de oliva e sua contribuição na prevenção das patologias neurodegenerativas: doença de Alzheimer e doença de Parkinson. Também a relação entre o mecanismo de ação das principais substâncias bioativas presentes no azeite de oliva (hidroxitirosol, tirosol, oleuropeína) e sua influência na prevenção do desenvolvimento de doenças neurodegenerativas como doença de Alzheimer e doença de Parkinson.

Metodologia. Foram revisados artigos científicos de bases de dados como Scielo, Pubmed e Google Acadêmico (2013-2023), excluindo os realizados em crianças ou com objetivos publicitários. De 100, foram selecionados 62 centrados em antioxidantes, radicais livres, neurodegeneração, estresse oxidativo, polifenóis, efeitos protetores, alimentos funcionais e azeite de oliva em relação a Alzheimer e Parkinson.

Resultados. O azeite de oliva, com seus fenóis, mostra atividade protetora contra doenças neurodegenerativas, respaldada por análises de alta resolução. O tirosol no azeite estende a vida em *C. elegans*, indicando termotolerância e resistência ao estresse oxidativo. Extratos polifenólicos têm efeito neuroprotetor, reduzindo a neuroinflamação; o escualeno e o hidroxitirosol polarizam células microgliais para um fenótipo anti-inflamatório e neuroprotetor. Revela-se uma conexão bidirecional entre o sistema nervoso central e entérico. Modificar a microbiota intestinal por meio da dieta poderia prevenir ou modular a progressão da doença de Parkinson. Destaca-se a evidência do azeite de oliva na prevenção de doenças oxidativas, inflamatórias e proliferativas, oferecendo perspectivas terapêuticas e preventivas.

Discussão. Esta revisão destaca os benefícios antioxidantes do azeite de oliva, respaldados por estudos que demonstram seus efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Em ratos, os extratos de azeitona reduzem a neuroinflamação e mostram efeitos neuroprotetores, evidenciando a conexão entre os sistemas nervosos entérico e central. Sugere-se que modificar a microbiota intestinal por meio da dieta poderia prevenir o Parkinson. As dietas mediterrâneas, com azeite de oliva, são fundamentais para prevenir doenças neurais, enfatizando o impacto positivo do estilo de vida, exercício e alimentação na prevenção do Alzheimer. Destaca-se a influência de fatores ambientais no desenvolvimento do Parkinson.

Conclusão. Os componentes fenólicos do azeite de oliva virgem previnem doenças como o Alzheimer e o Parkinson ao agir com mecanismos moleculares que reduzem o dano oxidativo e eliminam radicais livres. Essa nutrição cerebral, juntamente com um estilo de vida saudável, reduz o risco de demência e alterações cognitivas, sendo essencial na prevenção e tratamento de doenças crônicas como o Alzheimer e o Parkinson.

Palavras-chave. Azeite de oliva, antioxidantes, microbiota, Doenças Neurodegenerativas, Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson.

1. INTRODUCCIÓN

Al paso del tiempo se fueron conociendo más los beneficios de la incorporación del aceite de oliva en la dieta diaria y su relación con patologías relacionadas al envejecimiento.

Como también la relación intestino-cerebro, red bidireccional que conecta el SNC con el sistema nervioso entérico (SNE), la cual une las áreas emocionales y cognitivas del cerebro con las funciones intestinales más externas. Requiriendo un equilibrio apropiado para no desencadenar diversas patologías.

En ésta revisión bibliográfica se evaluaron los beneficios del aceite de oliva en relación a enfermedades neurodegenerativas, centrada en la enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson. Se revisó el potencial terapéutico del aceite de oliva y de su incorporación a la dieta, teniendo en cuenta que el cerebro es muy sensible a variaciones en la cantidad incorporada de ácidos grasos de la dieta y en consecuencia al estrés oxidativo. Analizando los aspectos nutricionales y contribución en dichas patologías.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Enfermedades neurodegenerativas

Las enfermedades neurodegenerativas son un grupo de trastornos que se caracterizan por una degeneración gradual y progresiva de ciertas células nerviosas (neuronas) en el cerebro y el sistema nervioso central. (1) Asociado a un síndrome neurodegenerativo existen cuestiones relacionadas a la vulnerabilidad anatómica, celular y proteica (ver figura 1) (2). Las alteraciones genéticas también pueden llevar a estas alteraciones o influir en la susceptibilidad para desarrollar estas enfermedades. Estas enfermedades pueden afectar la función cognitiva, la movilidad y la capacidad para llevar a cabo actividades diarias. (1)

Las neuronas son células incapaces de reproducirse y no se pueden sustituir, por lo que el daño o su destrucción conllevan un fallo en las funciones que esta desempeñaba dentro del sistema nervioso, el cual está formado por el encéfalo y la médula espinal. (3)

Entre algunos de los procesos clave en las enfermedades neurodegenerativas podemos mencionar:

1. Estrés oxidativo. Un mecanismo importante en el proceso de neurodegeneración y muerte cerebral asociado a la generación de especies reactivas derivadas del metabolismo del oxígeno molecular, especialmente intenso en el sistema nervioso central. El estrés oxidativo es un factor común conectado a la patogenia de todas las enfermedades neurodegenerativas.
2. Neuroinflamación. La microglía constituye el sistema inmune primario del sistema nervioso central y se activa como consecuencia de alteraciones en la homeostasis fisiológica para destruir patógenos y eliminar células dañadas. La neuroinflamación es un estado reactivo de este sistema inmune, mediada por las propias células de glía y también por efectores moleculares solubles procedentes de ellas, como las citoquinas proinflamatorias. La neuroinflamación es crucial en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (EA) y otros procesos neurodegenerativos.
3. Proteinopatías. Muchas enfermedades neurodegenerativas están asociadas a la formación de agregados de proteínas plegadas anormalmente, que resultan neurotóxicos.

4. Disfunción mitocondrial. A causa de sus elevados requerimientos energéticos, las neuronas son especialmente vulnerables a daños en sus mitocondrias. De hecho, las principales enfermedades neurodegenerativas están asociadas a disfunciones mitocondriales.

5. Alteraciones en ciertas vías de señalización celular. (4)

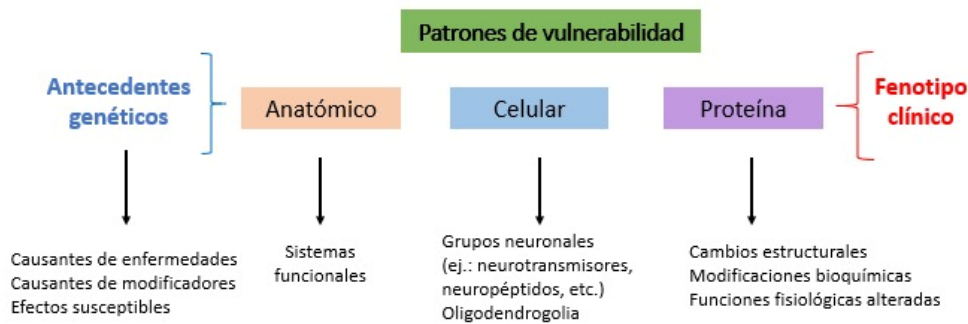


Figura 1 - Patrones de vulnerabilidad en enfermedades neurodegenerativas. (2)

Entre las patologías más frecuentes se encuentran la Enfermedad de Alzheimer (EA) y la Enfermedad de Parkinson (EP), siendo que no se conocen sus causas con exactitud, la patogenia podría desarrollarse multifactorialmente. Actualmente se han hecho avances descubriendo genes, y mecanismos que llevan al desarrollo de dichas patologías, aunque no existe aún un tratamiento efectivo para la cura de estas enfermedades, ni terapias que prevengan la muerte neuronal, o a una inducción a la regeneración de las neuronas, por lo que los tratamientos de hoy en día se encuentran enfocados en mejorar el bienestar de los pacientes. (1)

2.2 La enfermedad de Alzheimer

La EA, también denominada demencia senil de tipo Alzheimer (DSTA) o simplemente Alzheimer, es una enfermedad neurodegenerativa que se manifiesta como deterioro cognitivo y trastornos conductuales. Alois Alzheimer, en 1906 encontró depósitos anormales (ahora llamados “placas de amiloide”) y una acumulación de estructuras fibrilares entrelazadas (conocidas en la actualidad como “ovillos neurofibrilares”) en tejido cerebral de una mujer

fallecida por una enfermedad mental. Hoy en día, la presencia de estas placas y ovillos en el cerebro se considera el sello característico de la EA. (5)

Presentando una prevalencia del 5,1% más frecuente en mujeres y un incremento exponencial con la edad (6) esta enfermedad constituye la causa más frecuente de demencia. Siendo actualmente crónica y progresiva, presenta déficits de múltiples funciones cerebrales (principalmente a niveles de la corteza e hipocampo), entre ellas la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el juicio propio. Las alteraciones en déficit cognitivo van acompañadas de un deterioro del control emocional y del comportamiento. (7)

Los tratamientos terapéuticos se despliegan en dos partes. Por un lado, la elevada prevalencia y las consecuencias de la enfermedad han impulsado la investigación en torno a la identificación de los mecanismos fisiopatogénicos iniciales y a la puesta en marcha de medidas preventivas. Por otra parte, una vez establecida la enfermedad, dado que los fármacos específicos disponibles (ICE y memantina) tan solo enlentecen el curso clínico, el tratamiento ha de ser paliativo y multidisciplinar y ha de articularse dentro de un plan general de cuidados. (8)

La enfermedad de Alzheimer (EA) tiene una causa desconocida, pero se cree que resulta de la combinación de factores genéticos y ambientales a lo largo de la vida. Los factores de riesgo y protectores interactúan de manera acumulativa y compleja, y su impacto puede variar según la carga genética. Algunos genes de susceptibilidad importantes para la EA de inicio temprano son presenilina 1, presenilina 2 y proteína precursora de amiloide (APP), que afectan el metabolismo del péptido amiloide. Para la EA de inicio tardío, el gen APOE, especialmente el alelo $\epsilon 4$, es el principal factor de riesgo, aumentando significativamente la probabilidad de desarrollar la enfermedad y adelantando la edad de inicio, aunque no es suficiente para causarla por sí solo. (9)

La enfermedad afecta principalmente a las células que contienen acetilcolina y se cree que factores como el estrés oxidativo, los radicales libres, los niveles de ácido fólico, vitamina B6, vitamina B12 y homocisteína pueden desempeñar un papel en su desarrollo. La disminución de estos nutrientes puede afectar la

síntesis de metionina, lo que a su vez impacta en el metabolismo de mielina, neurotransmisores y fosfolípidos de membrana. Algunos estudios sugieren que las vitaminas E y B-caroteno pueden tener un efecto protector debido a sus propiedades antioxidantes. (10) Además, se observa una acumulación de amiloide B fuera de las células, que forma placas y fibras que dañan las neuronas, así como agregados de la proteína tau dentro de las células. (11)

2.3 Enfermedad de Parkinson

La EP fue descubierta por el médico James Parkinson en 1817. Es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente pero es la primera asociada con alteraciones del movimiento y ocurre debido a la pérdida selectiva de las neuronas dopaminérgicas. (1)

Normalmente se desarrolla entre los 55 y 65 años de edad, y ocurre en 1 % - 2 % de las personas mayores de 60 años. Su prevalencia aumenta con la edad; su pico es entre los 85 y 89 años con un 3,5 %. Es más común en los hombres y en las personas caucásicas. Su incidencia mundial oscila desde 5 hasta más de 35 casos por 100.000 personas anualmente.

La mayoría de los casos con EP son idiopáticos (aproximadamente 80 % de los enfermos), pero se conocen factores etiológicos genéticos y ambientales. La exposición a los plaguicidas, herbicidas y metales pesados (manganeso) están relacionados sustancialmente con un mayor riesgo de EP en algunos estudios epidemiológicos (12)

La EP es una enfermedad neurológica crónica y progresiva. Se caracteriza primordialmente con la aparición de lentitud al moverse (bradicinesia). Esto se acompaña por algún síntoma más, como temblor que aparece durante el reposo, rigidez. y/o problemas del equilibrio. (13) Otros síntomas característicos no motores son alteraciones gastrointestinales, del sueño, autonómicas, cognitivas, entre otras, que reflejan el compromiso de diferentes vías no dopaminérgicas. El tratamiento farmacológico busca controlar los síntomas motores y no motores, los cuales empeoran por la historia natural de la enfermedad o se acompañan de complicaciones debidas a la terapia,

haciendo necesarias otras intervenciones como la estimulación cerebral profunda. (14)

La etiopatogenia de la enfermedad sigue siendo desconocida. Se cree que es resultado de la interacción de factores genéticos, ambientales y naturales (ver figura 2) La mayoría de los casos de EP son esporádicos. Solamente el 15% de los pacientes presentan historia familiar de EP y, de esos, solo un 5% presentan una mutación de herencia. La transmisión puede ser dominante como recesiva. Entre los genes con herencia dominante se destacan: SNCA, CHCHD2 o LRRK2, todos ellos asociados al desarrollo de alteraciones en la función mitocondrial y al incremento de radicales oxidativos. (15)

Como resultado de la intervención de los factores naturales, genéticos y/o ambientales tienen lugar dos procesos fundamentales en esta patología: la acumulación de proteínas anómalas, destacando la α Syn, en la sustancia negra (cuerpos y neuritas de Lewy) y la muerte neuronal dopaminérgica. (16)

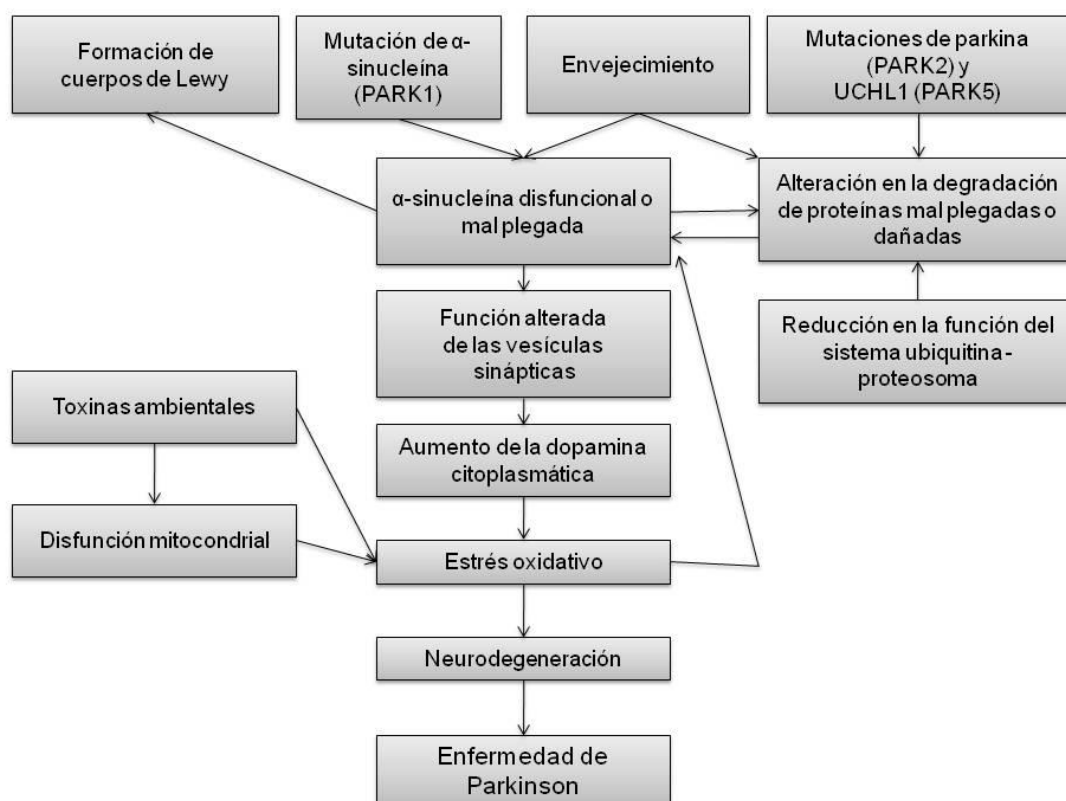


Figura 2.-Resumen esquemático de mecanismos e interacciones etiopatogénicas en las células dopaminérgicas de la sustancia negra en la enfermedad de Parkinson (17).

El estrés oxidativo es un factor clave en esta patología y se da por una alteración del balance entre la producción de especies reactivas oxidantes y los mecanismos de defensa antioxidante, causado por exceso de especies reactivas, por defecto de los mecanismos antioxidantes, o por ambos mecanismos simultáneos. Este estrés, en sus diversas vertientes, ocasiona daño en proteínas, lípidos, ADN/ARN y glúcidos en el sistema nervioso (SN). Los niveles de proteínas nitradas y carboniladas, así como los niveles lipídicos, Los marcadores de ARN y ADN se encuentran aumentados. (16)

Comprender cómo las toxinas ambientales y los traumatismos cerebrales afectan las mitocondrias y desencadenan una respuesta inflamatoria en el sistema nervioso central (SNC), lo que a su vez compromete los mecanismos de defensa neuronales, es esencial para entender cómo se activan las microglías y se generan radicales libres y moléculas citotóxicas. Estos procesos pueden contribuir a la neurodegeneración progresiva. Modificar factores ambientales como la dieta, especialmente el consumo de alimentos ricos en antioxidantes como las vitaminas A, E y C, puede potenciar la capacidad antioxidante de las células y actuar como protectores contra los agentes causales de enfermedades neurodegenerativas. (17)

Los tratamientos se encuentran enfocados en la sintomatológica y se dividen en farmacológico y tratamiento quirúrgico (18)

Los recursos terapéuticos son variados y eficaces para reducir la sintomatología de esta enfermedad. La droga más conocida y utilizada es la L-dopa o levodopa (precursor de la dopamina faltante en el organismo). Siendo la más eficiente y potente para tratar el síndrome y ha cambiado la historia natural de la enfermedad. Ninguna droga puede reemplazar a la L-dopa (salvo la infusión continua de apomorfina); pero, el uso crónico sostenido puede causar algunas complicaciones a largo plazo.

Existen medicamentos más modernos que actúan en el organismo de una manera similar, para utilizar solas en etapas iniciales de la enfermedad o combinadas

Si las medidas farmacológicas no consiguen controlar los principales síntomas motores, el tratamiento quirúrgico es una posibilidad terapéutica que ha presentado resultados excelentes. (19)

La enfermedad de Parkinson (EP) actualmente no tiene cura, pero se utilizan tratamientos paliativos para aliviar los síntomas. La causa de la EP aún no se comprende completamente. Se está investigando la relación entre el estrés oxidativo como factor de riesgo y su posible papel en el origen de la enfermedad. Algunas investigaciones exploran cómo los factores de riesgo ocupacional y la contaminación en ciertas áreas geográficas pueden desencadenar respuestas neurodegenerativas e inflamatorias, lo que podría arrojar luz sobre la relación entre el estrés oxidativo y la contaminación industrial.

Además, se ha observado una asociación interesante entre niveles elevados de colesterol y un menor riesgo de desarrollar EP. Esta relación parece relacionarse directamente con las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de las estatinas, en lugar del consumo de grasas poliinsaturadas, que pueden generar estrés oxidativo. Estos hallazgos sugieren la posibilidad de estudiar más a fondo el potencial antioxidante de los medicamentos como las estatinas, lo que podría convertirse en una herramienta futura para la prevención y control de la EP (17).

2.4 Eje intestino-cerebro

El eje intestino-cerebro es la red bidireccional que conecta el SNC con el sistema nervioso entérico (SNE) (20). Este eje une las áreas emocionales y cognitivas del cerebro con las funciones intestinales más externas. Esta comunicación comprende el SNC (cerebro y médula espinal), el sistema nervioso autónomo, el SNE y el eje hipotalámico pituitario suprarrenal (HPA) (21). Por lo tanto es de vital importancia a los fines de mantener la

homeostasis de los sistemas mencionados y agrupa numerosas vías de comunicación. Estas vías incluyen a los sistemas endocrino, inmune y neural (ver figura 3) El nervio vago es, dentro de la vía neural, una de las vías más directas para la comunicación bidireccional entre intestino y cerebro (20).

Nervio vago. El nervio vago, el principal componente del sistema nervioso parasimpático, juega un papel importante en la comunicación entre el sistema nervioso central y los microbios intestinales, y es responsable del control de diversas funciones intestinales básicas. Las bacterias pueden activar las neuronas del sistema nervioso entérico y transmitir información al sistema nervioso central a través del nervio vago. La señal del nervio vago puede activar una respuesta antiinflamatoria, previniendo la infección y produciendo cambios en la permeabilidad intestinal.

Eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA). El eje intestino-cerebro está involucrado en la mediación de varias circunstancias estresantes. El nervio vago en el intestino afecta las áreas del hipocampo y el hipotálamo del cerebro, estimulando el eje HPA. Las citoquinas inflamatorias también pueden estimular este eje, y su liberación es promovida por alteraciones en la mucosa intestinal causadas por lipopolisacáridos (LPS). Los cambios en la microbiota intestinal y la hiperestimulación a menudo ocurren en personas con trastornos psicológicos o SII, lo que destaca la influencia de la microbiota intestinal y el sistema neuroendocrino en la regulación del cerebro y el intestino. BDNF juega un papel crucial en el aprendizaje y la memoria, promoviendo la neurogénesis y el desarrollo y bienestar general del SNC. Bifidobacterium, un componente de la microbiota, puede restaurar los niveles de BDNF en el cerebro y mejorar la respuesta exagerada del eje HPA. (22)

El rol de la microbiota intestinal toma importancia a raíz de que ésta puede llegar al SNC y de esta manera alterar el comportamiento, por la vía del nervio vago. Prueba de esto es que los metabolitos de la microbiota se pueden detectar mediante las fibras aferentes del nervio vago. Toda esta

información a su vez se transfiere al SNC para así generar una respuesta. La evidencia acumulada sugiere que este eje microbiota-intestino-cerebro podría desempeñar un papel clave en los mecanismos patológicos subyacentes de las enfermedades neurodegenerativas. (20)

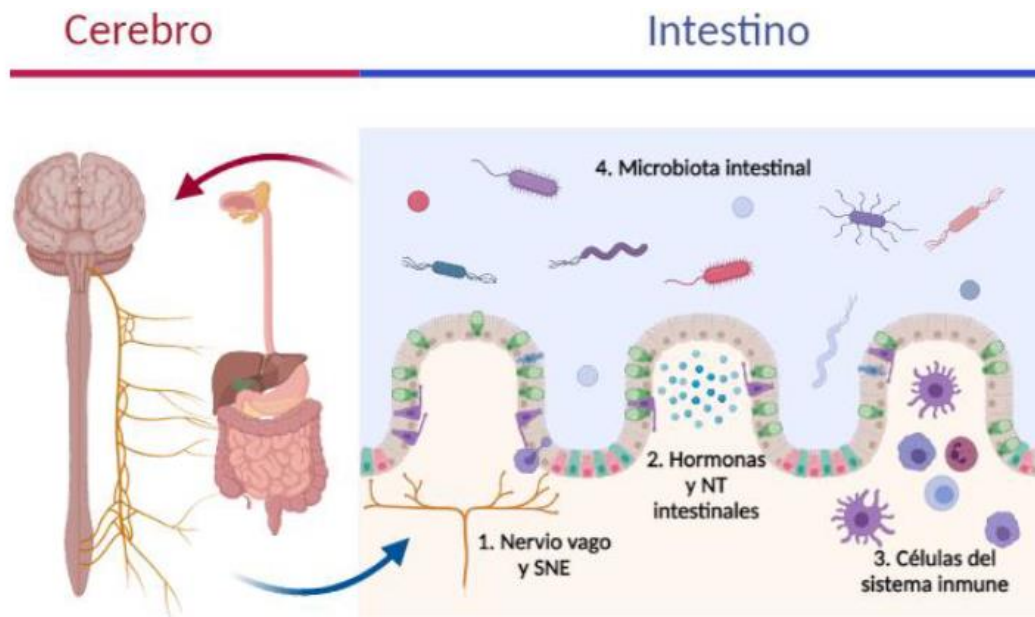


Figura 3-Vías de comunicación bidireccional del eje intestino-cerebro (23)

Microbiota y nutrición

La microbiota es una comunidad de microorganismos que habitan en un nicho ecológico específico. La microbiota residente en el intestino humano es una de las comunidades más densamente pobladas e incluye muchas especies nativas que colonizan permanentemente el tracto gastrointestinal, así como una serie variable de microorganismos que lo hacen de manera transitoria. (24)

La adquisición de la microbiota en cada individuo depende del genotipo, la exposición temprana a los microorganismos, la dieta, el estilo de vida y la terapia frente a las infecciones. Los factores que afectan la colonización microbiana desde el nacimiento incluyen el tipo de parto, el modelo de lactancia, el entorno en el que crecemos, la utilización de antibióticos, etc. Tras el destete, se producen cambios en la comunidad microbiana que tendrán como resultado el establecimiento de una microbiota con un

aumento de la diversidad, una disminución de las bifidobacterias y una transición hacia una microbiota madura, adaptada a una mayor ingesta de proteína animal y de polisacáridos de origen vegetal y dominada por los filos Bacteroidetes y Firmicutes. La dieta y el estilo de vida pueden modificar la microbiota intestinal a cualquier edad (25)

La alteración de la microbiota y la respuesta adversa del huésped a estos cambios se llama disbiosis y se ha asociado con diversas condiciones como el asma, enfermedades inflamatorias crónicas, obesidad y esteatohepatitis no alcohólica. El microbioma es el complejo formado por el material genético del huésped y la microbiota. El estudio del microbioma ha revolucionado nuestro conocimiento del mundo microbiano (24)

Relación entre el eje intestino-cerebro y los trastornos neurodegenerativos. La microbiota puede afectar al SNC a través de la producción de neurotransmisores y neuromoduladores. Esto sugiere que la microbiota intestinal puede contribuir significativamente a los trastornos neurodegenerativos. El intercambio de información entre el microbioma intestinal y el cerebro sugiere que el contenido intestinal puede afectar la función cognitiva y la salud del cerebro. La desregulación de la microbiota intestinal puede contribuir a los trastornos neurodegenerativos y relacionados con el estrés. (26)

Microbiota y EA. La composición de la microbiota intestinal en pacientes con EA está alterada, con una disminución de especies bacterianas antiinflamatorias como *Bifidobacterium* y un aumento de especies proinflamatorias como Firmicutes y Bacteroidetes. Este desequilibrio puede aumentar la inflamación en el plasma y el SNC, dando lugar a diversas patologías. Ciertas cepas de *Bifidobacterium* tienen propiedades antiinflamatorias y pueden modular los niveles de citocinas proinflamatorias. Además, ciertas especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* secretan neurotransmisores esenciales que pueden tener un impacto positivo en la disfunción neurológica.

Microbiota y EP. En cuanto a la EP, la disfunción gastrointestinal es un síntoma común que puede causar discapacidad funcional y reducir la calidad de vida. La evidencia sugiere que los cambios patológicos en el tracto gastrointestinal pueden preceder a los síntomas neurológicos y podrían servir potencialmente como una indicación temprana para el diagnóstico y tratamiento de la EP. El vaciamiento gástrico lento, también conocido como gastroparesia, es común en pacientes con EP y puede limitar la absorción de levodopa durante el tratamiento. (26)

Se ha descubierto una posible conexión entre la microbiota intestinal y la EP. Los pacientes con EP tienen una disminución significativa en las familias Prevotellaceae, Faecalibacterium y Lachnospiraceae, mientras que Bifidobacteriaceae, Ruminococcaceae, Verrucomicrobiaceae y Christensenellaceae están en mayor abundancia. Algunas bacterias, como Prevotellaceae, producen ácidos grasos de cadena corta que podrían ayudar a regular la neuroinflamación y la permeabilidad intestinal. Las bacterias inflamatorias pueden desencadenar una respuesta inmunitaria que activa la microglía y desempeña un papel clave en el daño de las neuronas dopaminérgicas y la agregación de α -sinucleína. Por lo tanto, este desequilibrio de la microbiota intestinal puede contribuir al desarrollo de la EP. (26)

Estrés oxidativo

El estrés oxidativo se asocia a las células y a la acción de un radical libre que le afecta, así en condiciones normales se da un equilibrio entre la producción de radicales libres u otras especies reactivas con los mecanismos antioxidantes (exógeno y endógeno) permitiendo que la toxicidad por oxidación sea menor y con menos daño celular. Si se rompe el equilibrio, obtendremos un déficit en el sistema antioxidante o por la proliferación descontrolada de los radicales libres.

Para proteger al organismo de los radicales libres; existen dos vías: enzimáticas y no enzimáticas (endógenas y exógenas) siendo su interacción intra o extracelular. La vía endógena precisa de la ayuda de antioxidantes exógenos que son los de la dieta diaria.

La expectativa de vida humana podría aumentar al disminuir los efectos del proceso oxidativo que alteran la membrana interna o el ADN mitocondrial lo que conlleva a daño y aumento del estrés oxidativo, produciéndose más oxidantes y perdiendo el equilibrio requerido por la célula, el genoma mitocondrial es susceptible al ataque de los radicales libres que la misma mitocondria produce y la presencia de estrés oxidativo podrían asociarse con la patogenia que conduce a la destrucción celular propia del envejecimiento. (27)

2.5 Aceite de oliva, características y propiedades.

Descripción

La familia Oleaceae incluye 30 géneros de árboles y arbustos de hoja caduca, incluido el olivo y sus parientes, que suman alrededor de 600 especies.

El género *Olea* obtuvo su nombre del griego “elaia” y del latín “oleum”, pero es conocido por cerca de 80 nombres diferentes. Dicho género comprende 30 especies pero *Olea europaea* L. es el miembro más popular, siendo la única especie de este género que se utiliza como alimento.

. Fuera de España, Italia y Grecia, que producen el 60% a nivel mundial, Estados Unidos y Argentina son los principales productores de aceituna.

Cultivo - Historia

El olivo es uno de los árboles cultivados más antiguos del planeta. Su cultivo se remonta a más de 7000 años. El uso del aceite de oliva para la salud del cuerpo se puede encontrar en la literatura griega antigua. La producción de aceite de oliva más antigua data de hace unos 6500 años frente a la costa del Carmelo al sur de Haifa, Israel. Los olivos se extendieron hacia el oeste desde el área mediterránea hacia Italia, Portugal, España, Grecia y Francia. Los conquistadores españoles, en 1560, llevaron los esquejes y semillas de *O. europaea* a Perú y desde allí se extendió a otros países del continente americano. (28)

Aceite de oliva- definiciones

El aceite de oliva (AO) es el jugo de la fruta *Olea europaea*. Se denomina aceite de oliva virgen (AOV) cuando se obtiene por procesos físicos y sin más

tratamiento que el lavado, decantación, centrifugado y filtración. Cuando el AOV alcanza los más altos estándares establecidos por el Estándar Comercial del Consejo Oleícola Internacional (COI), puede clasificarse como aceite de oliva virgen extra (AOVE) ⁽²⁹⁾

Según el CAA se comercializarán según las denominaciones y definiciones siguientes:

- Aceite de oliva virgen: es el obtenido del fruto del olivo únicamente por procedimientos mecánicos o por otros medios físicos en condiciones, especialmente térmicas, que no produzcan la alteración del aceite, y que no haya tenido más tratamientos que el lavado, la decantación, la centrifugación y el filtrado.

Aceite de oliva refinado: es el aceite de oliva obtenido de aceites de oliva vírgenes mediante procesos de refinación que no provoquen ninguna modificación de la estructura glicerídica inicial. La acidez libre máxima expresada en ácido oleico es 0,3 gr. cada 100 gr., y las características físicas y químicas corresponden a las establecidas en el CAA.

Aceite de oliva: es el aceite de oliva compuesto por aceite de oliva refinado y por aceite de oliva virgen apto para el consumo humano, y cuya acidez libre máxima, expresada en ácido oleico, es 1,0 gr. por 100 gr., y las características físicas, químicas y organolépticas corresponden a las establecidas en el CAA (30)

Proceso de obtención del aceite de oliva

El proceso industrial de obtención del aceite de oliva virgen consta de una serie de pasos que van desde la recepción de la materia prima hasta el envasado como se ilustra en el siguiente diagrama de flujo (figura 4):

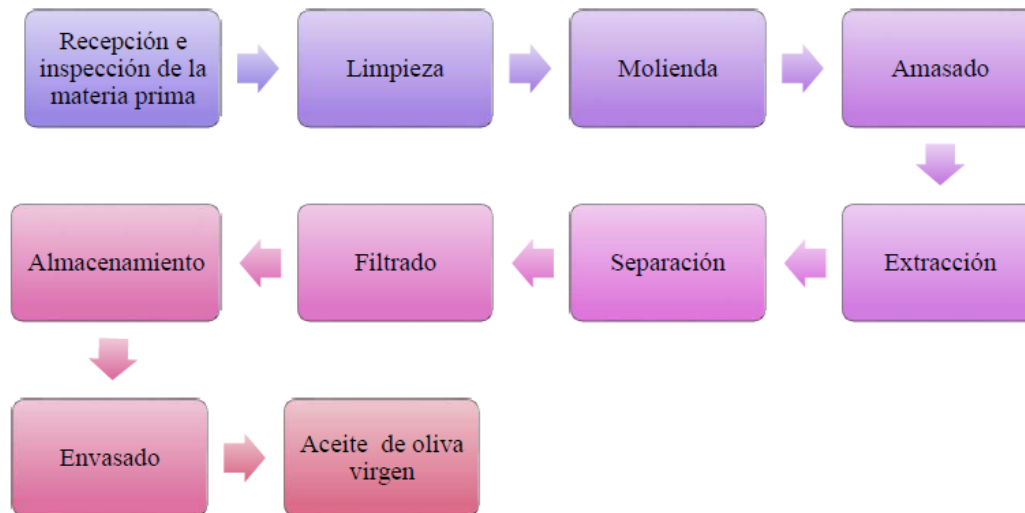


Figura 4 -Diagrama de flujo de obtención del aceite de oliva virgen (31)

Recepción: se observa el estado sanitario del fruto y la calidad industrial (roturas, aplastamientos, fermentación)

Limpieza: eliminación de impurezas

Molienda: Hay dos tipos de molinos El primero es el molino de piedras, cuya ventaja es que produce una pasta con la granulometría óptima para la extracción, reduciendo así la formación de emulsiones. Además no se necesita calentar la aceituna durante la molienda, por lo que se generan menos cambios químicos o sensoriales del aceite. Como desventajas se cuentan la lentitud del proceso y la mayor necesidad de personal. La segunda alternativa es el molino mecánico, que tiene mayor velocidad de proceso y moltura en forma continuada. Requiere menos personal

Amasado: Se hace para favorecer la separación del aceite del resto de la aceituna. Consiste en someter la pasta de aceituna a la acción de un movimiento continuo a temperatura mayor a la del ambiente.

Extracción: Una vez amasada la pasta de aceituna, es necesario separar el aceite del resto de los componentes. Los métodos de extracción pueden dividirse en dos sistemas: el de Presión y el de Centrifugación.

Separación: se ha dejado en desuso la decantación y actualmente se utilizan centrífugas verticales, más veloces y también requieren menos mano de obra.

Filtrado y Almacenamiento: aquí hay dos maneras, primero filtrar o primero almacenar e ir realizando traspasamientos de un tanque a otro para ir eliminando las impurezas que se decantan. Algunas industrias sostienen que al

filtrar antes de enviar el aceite a los depósitos se pierden parte de los polifenoles y antioxidantes, con lo cual habría una tendencia a la pérdida de estabilidad y reducción de las valoraciones sensoriales.

Envasado y rotulado: Debe envasarse y rotularse de acuerdo a las denominaciones del CAA mencionadas más arriba en el presente documento.

(32)

Composición

Desde un punto de vista químico encontramos en el aceite de oliva una fracción saponificable, que es la parte propiamente grasa, y otra parte insaponificable (ver figura 5) Esta última es una fracción muy pequeña respecto al peso total del aceite, (entre el 1 y el 2%) pero de gran importancia en cuanto a los componentes potencialmente saludables que contiene. ⁽³³⁾

La fracción saponificable del AOV está formada por triacilglicéridos (97-99%), con el ácido oleico como principal ácido graso.

La fracción no saponificable, incluye más de 230 compuestos. Entre dichos compuestos encontramos vitaminas y algunos antioxidantes que además de aportar aroma, gusto y color al aceite, son responsables de la mayoría de sus actividades biológicas y propiedades funcionales. Los compuestos fenólicos, comúnmente llamados “polifenoles” son los más conocidos por sus propiedades antioxidantes. La variedad de la aceituna, la madurez en el momento de su recolección, el área de cultivo, el clima, y el tipo de proceso utilizado para extraer el aceite influyen en contenido de polifenoles de un AOV. Además de los polifenoles, el AOV contiene otros componentes minoritarios que también están siendo objeto de investigación por sus posibles efectos beneficiosos en la salud, como son los ácidos triterpénicos, que están presentes principalmente en la piel y el hueso de la aceituna. ⁽³⁴⁾

El aceite de oliva además contiene antioxidantes como la vitamina E, carotenos y dentro de los más importantes compuestos fenólicos se encuentran el hidroxitirosol y oleuropeina. Además contiene escualeno, que es capaz de eliminar los radicales libres del oxígeno singlete, e inhibe la síntesis de colesterol a través de la inhibición del 3-hidroxi-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMGCoA). En comparación con los AGPI, los AGM son menos

susceptibles a la oxidación. Esto a su vez conduce a una mayor disponibilidad de antioxidantes en la forma activa y una mejor estabilidad del aceite. ⁽³⁵⁾

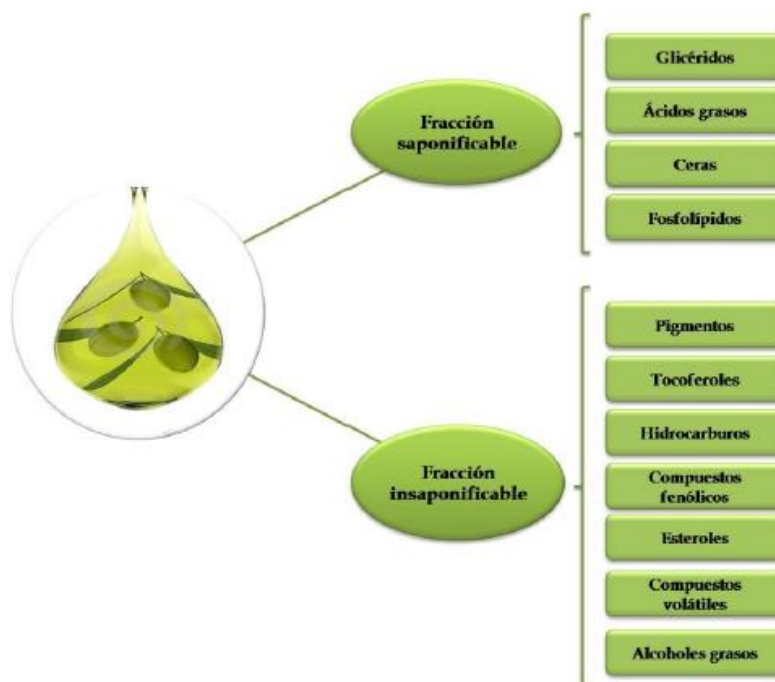


Figura 5 - Esquema de la composición química del aceite de oliva virgen ⁽³⁶⁾

Descripción y propiedades de los compuestos fenólicos del aceite de oliva

Los polifenoles son sustancias que se encuentran en el mesocarpio de las aceitunas, solubles en agua, y se transfieren al aceite de oliva virgen durante la extracción. El aceite de oliva virgen tiene el mayor contenido fenólico, ya que el proceso del refinado reduce en gran manera su contenido, mostrando importantes pérdidas en compuestos como la oleuropeína y el ligtrósido, y en lignanos ⁽³⁶⁾

Entre los fenoles, los hidrofílicos comprenden los tres grupos de compuestos con mayor interés en materia de salud

Fenoles simples (tiroso, hidroxitiroso)

Secoiridoides (oleuropeína)

Lignanos (pinoresinol, acetoxipinoresinol) ⁽³⁷⁾

2.6 Relación entre el aceite de oliva y las enfermedades neurodegenerativas

La incidencia de patologías relacionadas con el envejecimiento, preocupa enormemente en los países desarrollados tales como Alzheimer, Parkinson, entre otras. Según la teoría de los radicales libres del envejecimiento y su posterior extensión mitocondrial, el envejecimiento proviene del daño oxidativo en el organismo a lo largo de la vida, parte no es reparado y se acumula, dando lugar a un funcionamiento celular incorrecto. La evidencia publicada muestra que el aceite de oliva virgen, puede prevenir el deterioro cognitivo relacionado con la edad y la demencia. Nuestro cerebro es muy sensible a variaciones en el contenido de ácidos grasos de la dieta y al estrés oxidativo y la ingestión crónica supone un aporte de niveles estables de antioxidantes en el organismo (38)

Los posibles beneficios para la salud del aceite de oliva se investigan exhaustivamente en los últimos años, descubriendo el impacto positivo de la ingesta en la salud humana. (39)

Las personas que consumen aceite de oliva en lugar de grasas procesadas o animales tienden a tener dietas más sanas potencialmente y con mejores resultados de salud. En recientes estudios se observó que la relación entre el aceite de oliva y el riesgo de mortalidad por demencia era independiente de la calidad general de la dieta, lo que podría sugerir que el aceite de oliva tiene propiedades especialmente beneficiosas para la salud cerebral. Algunos compuestos antioxidantes del aceite de oliva pueden atravesar la barrera hematoencefálica, lo que podría tener un efecto directo en el cerebro" (40)

Diversas pruebas piloto mostraron que el consumo de AOVE mejoran la función de la barrera hematoencefálica, la función cerebral y la memoria en los individuos con deterioro cognitivo leve. Además, los hallazgos mostraron los efectos beneficiosos no solo del Aceite de oliva extra sino también de los beneficios para la salud de los compuestos fenólicos, las grasas monoinsaturadas (como el ácido oleico como grasa principal en el aceite de oliva), que están presentes tanto en el Aceite de oliva extra como en el Aceite de oliva refinado. (41)

El más reciente estudio realizado durante un periodo de seguimiento de 28 años, independientemente de la calidad de la dieta, indicó que, comer más de media cucharada de aceite de oliva al día resulta un riesgo un 28% menor de morir por demencia, en comparación con los participantes que nunca o casi nunca consumían aceite de oliva, sugiriendo que sustituir una cucharadita diaria de mayonesa o margarina por la misma cantidad de aceite de oliva se correlaciona con un riesgo entre un 8% y un 14% menor de muerte relacionada con la demencia. (40)

El aceite de oliva con sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios, demuestra mejoras en enfermedades neurodegenerativas entre otras y su modulación de la microbiota intestinal. (39)

Por otro lado previene el deterioro cognitivo relacionado con la edad y la demencia ya que mantiene la integridad de las membranas y mejora los procesos de transmisión neuronal. (38) Aunque sigue siendo necesaria más investigación, la evidencia generada más recientemente respalda el potencial del aceite de oliva para contribuir beneficiosamente a la salud y a la prevención y el tratamiento de una variedad de enfermedades no transmisibles, como consecuencia de la sinergia entre la complejidad de sus componentes. (39)

3. JUSTIFICACIÓN

La presente revisión está dirigida a analizar la contribución del aceite de oliva a las enfermedades neurodegenerativas. La razón de este trabajo es que las enfermedades neurodegenerativas son un problema que abarca todos los estratos socio-económicos, es de amplia difusión y de cada vez más incidencia en la salud de la población (42) (43). Consideramos a los desafíos que presentan estas enfermedades como significativos para la salud pública en todo el mundo y en la Argentina.

Estas enfermedades, entre ellas la enfermedad de Alzheimer y la de Parkinson (que serán referidas especialmente en este trabajo) se caracterizan por el deterioro progresivo de las funciones cerebrales, lo que conduce a una disminución de la calidad de vida de los afectados. La finalidad de esta investigación es, por lo tanto, contribuir desde la nutrición, a aportar información para lograr una mejor calidad de vida, en relación a la prevención de las enfermedades mencionadas y su asociación con los compuestos bioactivos del aceite de oliva.

La importancia de esta revisión radica en contribuir a recopilar saberes y evidencia que puedan clarificar el panorama de esta relación aceite de oliva-enfermedades neurodegenerativas que parece ser prometedora y también sentar bases para investigaciones posteriores.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Realizar búsqueda y revisión bibliográfica sobre la influencia y/o prevención del aceite de oliva en las enfermedades neurodegenerativas

4.2 Objetivos específicos

- Analizar en los documentos hallados los aspectos nutricionales del aceite de oliva y su contribución en la prevención de las patologías neurodegenerativas: enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.
- Analizar en los documentos hallados la relación entre el mecanismo de acción de las principales sustancias bioactivas presentes en el aceite de oliva (hidroxitirosol, tirosol, oleuropeína) y su influencia en la prevención del desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

5. METODOLOGÍA Y FUENTES DE INFORMACIÓN

Para la realización del trabajo se utilizaron artículos científicos, libros, publicaciones obtenidas de las bases de datos Scielo, Pubmed, Google académico, excluyendo las publicaciones realizadas en niños o con fines publicitarios.

Se tomó en cuenta el periodo entre 2013 y 2023. De 100 artículos se realizó una selección de 62 para la realización del siguiente trabajo.

Los términos de búsqueda empleados fueron palabras relacionadas con la temática: capacidad antioxidante, propiedades, radicales libres, neurodegeneración, estrés oxidativo, polifenoles, efecto protector, alimento funcional, entre otros, todos respecto al aceite de oliva y las enfermedades neurodegenerativas Alzheimer y Parkinson.

6. DESARROLLO

6.1: Aspectos nutricionales del aceite de oliva y su contribución en la prevención de las patologías neurodegenerativas: enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

Diversos estudios han ratificado que la fracción insaponificable que representa el 0.4-5% del aceite de oliva, contiene una serie de compuestos fenólicos con destacada actividad antioxidante responsables de los efectos beneficiosos de dicho aceite, que tienen que ver con la neutralización de los radicales libres y el consecuente impedimento de que ocasionen un daño en la salud.

La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) estableció en 2011, que “el consumo de polifenoles del aceite de oliva contribuye a la protección de los lípidos sanguíneos frente al daño oxidativo”, por ello recomienda el consumo de 5 mg de hidroxitirosol y sus derivados al día a través del consumo moderado de aceite de oliva dentro de una dieta equilibrada. (44)

Los efectos más potentes son los desarrollados por los denominados virgen y extra virgen, cuando se administran en crudo. Se destacan, los compuestos fenólicos y los ácidos grasos. Los compuestos fenólicos, con su poder antioxidante con efecto quimioprotector, aportan estabilidad frente a la oxidación. Los ácidos grasos ω -6 son los constituyentes de las membranas plasmáticas y modulan procesos como la transmisión de señales, la inflamación, el estrés oxidativo y la inmunidad. Por otro lado, la vitamina E ejerce un importante papel como antioxidante frente a enfermedades relacionadas con la edad, trastornos cardiovasculares o EA. (45)

El grupo de investigación 'Estrés celular y edad' de la Universidad de Jaén, ha determinado la capacidad neuroprotectora del tirosol, uno de los compuestos fenólicos presentes en el aceite de oliva, ante los efectos patógenos de enfermedades neurodegenerativas como la EP. (46)

El aceite de oliva virgen extra es único entre los aceites vegetales por su elevada concentración de compuestos fenólicos que posee, entre los que se encuentra el tirosol. En los últimos años, diferentes investigaciones han puesto de manifiesto sus propiedades beneficiosas.

En el estudio realizado por la universidad de Jaen han reproducido en los *C. elegans* algunos de los síntomas de esta enfermedad neurodegenerativa, como deficiencias motoras, daño producido en las neuronas dopaminérgicas y la agregación de esta proteína en el citoplasma celular. Los resultados contrastan el efecto neuroprotector de este compuesto fenólico. Señalan que el tirosol induce a la disminución del estrés oxidativo y reduce significativamente la agregación de la α -sinucleína, retrasando la parálisis muscular en los nematodos.

Se observa de esta manera, una menor degeneración de las neuronas dopaminérgicas en este modelo animal, por lo que los principales efectos patógenos de la EP se retrasan y se reducen ostensiblemente. Este estudio y otros similares, pueden ser un primer paso para apoyar la continuación de esta línea de investigación con la realización de ensayos clínicos y nutricionales en animales más complejos y en seres humanos para testar si el tirosol, como suplemento alimenticio, tiene esos efectos en los pacientes. (46)

El estrés oxidativo es un factor clave en el deterioro del sistema nervioso. Enfermedades como EA o EP son algunos de los procesos degenerativos más comunes. El poder antioxidante de los polifenoles puede ser de gran ayuda en la prevención de este tipo de enfermedades. (37)

Los polifenoles presentes en el aceite de oliva tienen gran importancia en la formación y desarrollo de las neuronas y otras células del SNC, pero también son claves en los adultos para la prevención de enfermedades neurodegenerativas. Diversos estudios realizados en modelos animales y en humanos, han demostrado que la suplementación con estos nutrientes se asocia a una mejora de la función cognitiva, que se refleja en una mejora del proceso de aprendizaje, o en la memoria en niños, o a una prevención del declive en personas de la tercera edad.

Los alimentos ricos en sustancias con capacidad neuroprotectora contribuyen a prevenir la incidencia de factores degenerativos desde la infancia, minimizando el impacto de enfermedades de carácter neurodegenerativo, que presentan un creciente índice de prevalencia en la edad madura. (47)

Por otro lado, compuestos obtenidos del aceite de oliva, así como el aceite de oliva como una terapia alternativa, se han utilizado para la prevención y el manejo de diferentes enfermedades neurodegenerativas como EP o EA, en las que las células inmunes del sistema nervioso central (SNC) se encuentran activadas (48)

Dieta y enfermedades neurodegenerativas

La dieta mediterránea

La dieta mediterránea es el patrón dietético más estudiado. Sus principales características son el consumo de alimentos ricos en ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, antioxidantes (en verduras y frutas), vitaminas hidrosolubles y liposolubles, polifenoles (aceite de oliva, verduras y frutas) y minerales, evitando el consumo excesivo de ácidos grasos saturados. Los beneficios observados están mediados por el efecto antiinflamatorio y antioxidante de la dieta mediterránea. (49)

La dieta mediterránea disminuye el riesgo de padecer EA u otro tipo de demencia. Un equipo médico de la Universidad de Newcastle en Reino Unido analizó datos y señaló que seguir esta alimentación reduce 23% la posibilidad de desarrollar enfermedades neurodegenerativas. Un estudio realizado por Oliver Shannon (Universidad de Newcastle) y otros investigadores del Reino Unido reveló que seguir una dieta mediterránea reduce la probabilidad de desarrollar demencia en casi una cuarta parte, incluso entre aquellos con genes que la ponen en mayor riesgo. Aunque diversos trabajos han abordado el impacto de esta dieta sobre los trastornos neurodegenerativos y han sugerido que este tipo de alimentación disminuía el riesgo, esos estudios se realizaron con muestras pequeñas. (50)

Dieta MIND (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay)

Es una combinación entre los dos patrones dietéticos anteriormente mencionados (DASH – Dietary Approaches to Stop Hypertension - y dieta mediterránea) con modificaciones, con el objetivo de ser una dieta más específica en acciones preventivas y de manejo de las enfermedades

neurodegenerativas como el EA. La dieta MIND aumenta el consumo de vegetales, en especial de hoja verde, bayas, aceite de oliva extra virgen, nueces, granos integrales y fuentes de proteínas bajas en grasa. Al ponerse a prueba este tipo de dieta en estudios observacionales, se observa que la dieta mind puede proteger más frente a EA y deterioro cognitivo que las dietas mediterránea y DASH. Se evidencia la necesidad de futuras investigaciones que confirmen los resultados. (49)

La dieta mediterránea y dieta MIND

Investigadores del Rush Alzheimer's Disease Center han evaluado cadáveres de pacientes con EA que seguían dietas mind y mediterránea, y encontraron que seguir ambas dietas puede lograr que las personas mejoren su salud cerebral y protejan la cognición a medida que envejecen. La conclusión de este estudio, después de ajustar la edad al momento de la muerte, el sexo, la educación, la ingesta calórica total -y si las personas tenían un gen relacionado con un mayor riesgo de EA- fue que las personas que habían adherido a la dieta mediterránea tenían una edad cerebral 18 años menos que las personas que no la seguían. Similares hallazgos se produjeron en relación a la dieta mind, con un estado cerebral en apariencia 12 años menor. En ambos casos esto se expresó como menos patología de EA post mortem, expresada sobre todo, en función de carga de β amiloide (51)

Prevención a través de la nutrición

Las principales vías de actuación de la nutrición para modificar los factores de riesgo son reducir la ingesta de grasas saturadas y grasas trans, disminuir el consumo de lácteos, aumentar la ingesta de frutas, cereales integrales, verduras, mantener el uso de la dieta mediterránea (MedDi), dieta hipocalórica, dieta cetogénica (KD), patrones dietéticos para la hipertensión (DASH)(dieta reducida en sodio), patrones dietéticos para la hipertensión (DASH) junto a la dieta mediterránea para el retraso del deterioro neurológico (MIND). También es importante, a la hora de diagramar un plan alimentario basado en la

prevención, tener presentes las investigaciones sobre los efectos neuroprotectores de nutrientes individuales como los ácidos grasos poliinsaturados, la vitaminas B, vitamina E y folato. Dichas investigaciones han indicado que el consumo de alimentos que contienen estos nutrientes, está relacionado con un menor riesgo de demencia. (49)

Tabla 1: Artículos seleccionados sobre los aspectos nutricionales del aceite de oliva y su contribución en la prevención de la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

Autores, año, país	Tipo de estudio	N	Principales hallazgos
Navarro Marta. 2016. España	Experimental in vitro	N = 10	<ul style="list-style-type: none"> - Se obtuvieron subproductos derivados de la obtención del aceite de oliva que constituyen una importante fuente de hidroxitirosol, compuesto fenólico que ejerce un potente efecto antiglicante en las distintas etapas de la glicación. - Se observó que el extracto de hoja de olivo redujo la formación de AGEs tanto en alimentos como a nivel celular.
Salas Arias, T. 2019. España	Revisión	56 publicaciones	<ul style="list-style-type: none"> - En el aceite de oliva se encontraron compuestos como los fenoles, que poseen actividad protectora

			frente a las enfermedades neurodegenerativas. Esto fue analizado mediante HPLC y UHPLC.
Ana Cañuelo, Gilbert-López, Pedro Pacheco-Liñán, Et al. 2012. España	Experimental in vitro	N =493 grupo control N =480 grupo intervención (tirosol)	- Se demostró que el tirosol tiene la capacidad de prolongar la vida útil en el nematodo <i>C. elegans</i> y que este efecto puede estar mediado por una mayor termotolerancia y resistencia al estrés oxidativo. - Se examinó y verificó que dos factores de transcripción que convergen en la regulación de la respuesta al choque térmico, DAF-16 y HSF-1, están involucrados en los efectos sistémicos del tirosol.
Sirvent Segura, Elia Ana. 2021. España	Experimental en ratones.	N =10 grupo control N =10 grupo intervención 1 N =10 grupo intervención 2	- Los extractos de oliva utilizados en el estudio, produjeron una disminución de los síntomas epilépticos inducidos por la administración de ácido kaínico. - Se constató disminución del daño histopatológico producido por el ácido kaínico en ratones tratados previamente con

			<p>extractos del olivo.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se demostró que los extractos de aceite de oliva ricos en polifenoles, tienen efecto neuroprotector y ayudan a disminuir la neuroinflamación.
<p>Toscano Sánchez, M.d.R. 2019. España</p>	<p>Experimental in vivo</p>	<p>N =1 grupo control N =16 grupo intervención</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Se confirmó que la hipertrigliceridemia postprandial favorece el acúmulo intracelular de triglicéridos en células microgliales, regulando positivamente la expresión génica del receptor ApoB48R. Siendo esta acumulación menor en presencia de lipoproteínas postprandiales ricas en ácido oleico. - Se observó que el escualeno e hidroxitirosol, promueven la polarización de células microgliales hacia un fenotipo antiinflamatorio y neuroprotector.
<p>Martínez Tejados, José Ramón. 2022.</p>	<p>Revisión</p>	<p>37 publicaciones</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Se evidencio la relación entre la nutrición con respecto a la prevención y manejo de la EA. - Se observó ausencia de efecto beneficioso de la

España			suplementación de vitaminas y polifenoles, proteínas, aminoácidos y vitaminas del grupo B.
Shannon, O.M., Ranson, J.M., Gregory, S. et al. 2023.	Cohorte prospectivo	N = 60298 Hombres y mujeres entre 40 y 69 años	- Se asoció a la dieta mediterránea, con un menor riesgo de demencia.
Agarwal P, Leurgans SE, Agrawal S, et al. 2023. EEUU	Experimental in situ	N = 581, edad al morir: $91,0 \pm 6,3$ años; edad media en la primera evaluación dietética: $84,2 \pm 5,8$ años; 73% mujeres; $6,8 \pm 3,9$ años de seguimiento	- Se asocian las dietas Mediterránea con menos patología de EA post mortem. - Se demostró que una mayor ingesta de vegetales de hojas verdes se asocia a menos incidencia de EA.

6.2: Relación entre el mecanismo de acción de las principales sustancias bioactivas presentes en el aceite de oliva y su influencia en la prevención de la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

Los principales efectos de los compuestos fenólicos relacionados con las enfermedades neurodegenerativas se refieren al efecto antioxidante y neuroprotector. Cuando un radical libre capta un electrón, la molécula que cede la partícula se convierte en radical libre, dando lugar a una cascada de reacciones, como ocurre en la peroxidación lipídica, generando daño y

disfunción celular. El mismo proceso se puede extrapolar a las proteínas del ADN y la degradación celular. Los compuestos fenólicos poseen una serie de beneficios entre los que se incluyen la eliminación de radicales libres y la quelación de metales pro-oxidantes (37)

La **oleuropeína** es el compuesto que se encuentra en mayor proporción en las aceitunas, el cual, junto a otros compuestos fenólicos, se hidroliza durante el proceso de fermentación, obteniéndose como productos el tirosol y el hidroxitirosol (52)

La importancia del hidroxitirosol y la oleuropeína en las enfermedades que inhiben a las ciclooxigenasas (COXs) es que neutralizan los radicales libres, ejerciendo una acción antioxidante en el tejido cerebral.

Estudios en modelos celulares de EP han mostrado que el tirosol, el hidroxitirosol y la oleuropeína pueden atenuar el daño celular mediante distintos mecanismos. Además, estudios in vitro sobre células derivadas de un feocromocitoma (tumor de la médula suprarrenal de la rata (células PC12) han demostrado los efectos protectores de la oleuropeína contra la apoptosis de dichas células, inducida por 6-hidroxidopamina, aportando propiedades neuroprotectoras y neurorestaurativas. (45)

Potencial antioxidante y antiinflamatorio de hidroxitirosol

La barrera hematoencefálica es una membrana conformada por células endoteliales especializadas que protegen al cerebro y controlan la migración de sustancias; además aísla las neuronas del resto de cuerpo para facilitar una función independiente. (45) El hidroxitirosol es un polifenol que atraviesa la barrera hematoencefálica, incluso en concentraciones muy bajas, lo que le da una ventaja en la prevención del daño oxidativo neuronal protegiendo al cerebro. (47)

El hidroxitirosol es un o-difenol con una importante actividad biológica. Se encuentra naturalmente en la aceituna y en el aceite de oliva extra virgen en un 70 a un 80% de la fracción fenólica total. Este compuesto es responsable, junto con otros compuestos fenólicos, del sabor amargo característico del aceite de

oliva y de su elevada estabilidad por su gran actividad antioxidante y actividades biológicas. (53)

El HT es el principal polifenol presente en los productos de oliva (aceitunas, extractos, etc.), estimula la vía Nrf2, que reduce los indicadores de estrés oxidativo: dopamina, peroxidación lipídica y agotamiento de la glutatión deshidrogenasa. La activación de Nrf2 por HT podría ser una estrategia efectiva para proteger las células contra el posible daño causado por el estrés oxidativo. (47)

La inflamación es otro proceso de suma importancia en los desórdenes neurodegenerativos. Algunos estudios demostraron que el hidroxitirosol puede ejercer acción sobre la microglía, evitando su activación, lo que se refleja en el control de la inflamación. (53)

Tabla 2: Artículos seleccionados sobre la relación entre el mecanismo de acción de las principales sustancias bioactivas presentes en el aceite de oliva y su influencia en la prevención de la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson

Autores, año, país	Tipo de estudio	N	Principales hallazgos
Higuera Campo, Javier. 2017. España	Revisión	78 publicaciones	- Se demostró la relación entre los polifenoles y sus efectos fisiológicos favorables para la salud, ya sea en la prevención o en el tratamiento de determinadas enfermedades -Se destaca el efecto antiinflamatorio y antioxidante de los polifenoles.

<p>Sirvent Segura, Elia Ana. 2021. España</p>	<p>Experimental en ratones.</p>	<p>N =10 grupo control N =10 grupo intervención 1 N =10 grupo intervención 2</p>	<p>- Se constató disminución del daño histopatológico producido por el ácido kaínico en tejidos de ratones tratados previamente con extractos del olivo. - Se afirmó que los extractos procedentes del olivo ricos en polifenoles muestran neuroprotección y una disminución en la neuroinflamación.</p>
<p>Arenas Nemoga, Sergio Andrés. 2020. España</p>	<p>Experimental sobre alperujo</p>	<p>N = 4 grupo intervención (en agua) N = 4 grupo intervención (en etanol)</p>	<p>- Se destaca a la oleuropeina como el componente de la aceituna del cual derivan el tirosol e hidroxitirosol por fermentación de la misma</p>
<p>Salas Arias, Tania. 2019. España</p>	<p>Revisión</p>	<p>56 publicaciones</p>	<p>- Se demostró que en el AOV se pueden encontrar compuestos que presentan actividad protectora frente a las enfermedades neurodegenerativas, como son los fenoles</p>
<p>Suárez Montenegro, Zully Jimena.</p>	<p>Experimental in vitro e in vivo</p>	<p>N =3 grupo control N =32 grupo</p>	<p>- Se mostró que el extracto de hoja de olivo inhibe las enzimas colinérgicas y tiene</p>

<p>2022. Colombia- España</p>		<p>intervención</p>	<p>una promisorio actividad anti-inflamatoria y de eliminación de radicales libres y de óxido nítrico.</p>
<p>Sanchez Gonzalez, Katia Dinorah. 2019. México</p>	<p>Experimental in vivo</p>	<p>N =9/grupo Grupos = 5 ratas macho de la cepa Wistar</p>	<p>- Se observó que el hidroxitirosol administrado por vía intravenosa presentó un efecto neuroprotector en el sistema nervioso central frente a la toxicidad del MPP+.</p>

Influencia de las sustancias bioactivas del aceite de oliva en la enfermedad de Alzheimer.

Los estudios sobre la relación entre el SNE y la EA están en una fase incipiente. Las investigaciones sobre muestras humanas son muy limitadas, pero hasta ahora se encuentran aumentos de beta-amiloide en la submucosa intestinal en pacientes afectados con EA y una buena correlación entre los niveles cerebrales e intestinales de dicha sustancia y de la proteína precursora de beta-amiloide (54)

Una dieta rica en aceite de oliva arrojó como resultado, una disminución en la expresión de genes implicados en procesos inflamatorios y estrés oxidativo; asimismo, los pacientes presentaron menores niveles plasmáticos de lípidos oxidados, y un beneficio directo a nivel de tejido neural, mejorando su plasticidad neuronal para procesos de aprendizaje, memoria y cognición. En pacientes con EA se ha observado un bajo nivel plasmático de DHA, y un estudio determinó que un aumento de éste se correlaciona de manera significativa con una disminución cercana al 39% del riesgo de padecer EA. (55)

El aceite de oliva evidencia el gran potencial de los componentes fenólicos presentes en él, en concreto, la oleuropeína-aglicona y el oleocantal. Se ha observado que dichos compuestos son capaces de contrarrestar la agregación amiloide y la neurotoxicidad producida por ésta, por lo que el consumo de aceite de oliva podría ser de utilidad en la prevención de la EA. Asimismo, en un estudio realizado en ratones, se observó que tras suministrar a los animales una dieta enriquecida en aceite de oliva extra virgen (AOEV) durante seis meses, los niveles de β -amiloide disminuyeron, sin embargo, no se observaron modificaciones en los niveles de la proteína tau, ni en la función cognitiva. (56)

De estos compuestos, investigaciones actuales sugieren que el oleocantal (OC) sería efectivo frente a la neurodegeneración, y especialmente la EA. Aunque parte de su actividad biológica y los mecanismos de acción implicados están aún por determinarse, se considera que su efecto neuro-protector se debería a su potente capacidad antiinflamatoria. Dentro del marco de la dieta mediterránea y el consecuente consumo de AOVE, el oleocantal ayudaría a

prevenir la neurodegeneración, mejorar sus síntomas y frenar su progresión. (57)

Se estima que un tercio de los casos de EA en todo el mundo son atribuibles a siete factores modificables (baja educación, hipertensión en la mediana edad, obesidad en la mediana edad, diabetes, inactividad física, tabaquismo y depresión), lo que brinda oportunidades de prevención. Sin embargo, se necesitan ensayos controlados aleatorios para confirmar estas asociaciones e investigar estrategias para mantener el funcionamiento cognitivo y prevenir el deterioro cognitivo (58)

La dieta es cambiante a lo largo de la vida y está sujeta a condicionantes culturales y de estatus socioeconómico. Pero estudios recientes señalan que las dietas ricas en frutas, verduras, proteínas de origen vegetal, pescado, ácidos grasos omega-3, aceite de oliva y poca carne, como la dieta mediterránea, se asocian con menor incidencia de la EA. Por otro lado, existe un desconocimiento fisiopatológico, que dificulta visualizar en un futuro cercano un tratamiento curativo que impida la formación o eliminación de lesiones de la EA. Esto hace que se considere la prevención primaria como la mejor opción en cuanto a esta enfermedad. (59)

-

Tabla 3: Artículos seleccionados sobre influencia de las sustancias bioactivas del aceite de oliva en la enfermedad de Alzheimer				
Autores, país	año,	Tipo de estudio	N	Principales hallazgos
Sirakanyan, A. K., García, J. J. G., & Pingarrón, L. L.2020.		Revisión	16 publicaciones	- Se demuestra una relación de bidireccionalidad entre el sistema nervioso central y el sistema nervioso entérico.

<p>Miranda A, Gómez-Gaete C, Mennickent S. 2017. Chile</p>	<p>Revisión</p>	<p>46 publicaciones</p>	<p>- Se demuestra que los cambios en los estilos de vida juegan un rol fundamental a la hora de prevenir a largo plazo el desarrollo de la EA.</p>
<p>González RLG, Palmeros EC, González MMT, et al. 2016. México</p>	<p>Revisión</p>	<p>59 publicaciones</p>	<p>- Se evidencia que la alimentación y el estado nutricional de un individuo pueden ejercer un papel esencial en la modulación de la aparición de EA.</p>
<p>González P, Inocencia P. 2020. España</p>	<p>Revisión</p>	<p>74 publicaciones</p>	<p>- Se estudia investigación sobre la EA y caracterización de los determinantes específicos de la patología en busca de un posible tratamiento farmacológico.</p> <p>- Se evidencia la importancia del papel que desempeñan las células de la microglía, los astrocitos y la vasculatura cerebral para el desarrollo de la EA.</p>
<p>Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A .Et al. 2015. Reino</p>	<p>Ensayo controlado aleatorio doble ciego.</p>	<p>N =629 grupo control N = 631 al grupo intervención</p>	<p>- Se sugiere que una intervención multidominio podría mejorar o mantener el funcionamiento cognitivo en personas mayores de edad, en riesgo de padecer</p>

Unido			deterioro cognitivo.
Bermejo-Pareja F, Llamas-Velasco S, Villarejo-Galende A. 2016. España	Revisión	80 publicaciones	- Se estudia que la prevención primaria podría reducir la incidencia, o retrasar la aparición de la EA.

-

Influencia de las sustancias bioactivas del aceite de oliva en la enfermedad de Parkinson.

A principios de la década de 2000, ciertos estudios sugirieron por primera vez, que dicha patología no se limita al SNC y también es detectable en el SNE. Esta evidencia respaldó la teoría de que la patología de la EP podría iniciarse en el SNE y que podría propagarse desde el tracto gastrointestinal hasta el mesencéfalo a través del nervio vago, lo que daría como resultado la muerte de las neuronas dopaminérgicas del SNC. (20)

La dieta mediterránea, en la cual el aceite de oliva es uno de los principales alimentos, se relaciona con un menor riesgo de aparición de EP. Los ácidos grasos poliinsaturados contenidos en el aceite de oliva están inversamente relacionados con el riesgo de EP. La dieta puede influir tanto en el eje microbiota intestinal-cerebro al modificar la composición de la microbiota como en las funciones neuronales del SNE y el SNC para mejorar la progresión de la patología de la EP. Investigaciones recientes han demostrado que los precursores y cofactores específicos de membrana derivados de los alimentos, pueden mejorar la pérdida sináptica y las alteraciones del SNC y del SNC relacionadas con la membrana, y reducir los signos motores y no motores en estudios preclínicos (21)

Los estudios epidemiológicos sugieren que la ingesta de aceite de oliva virgen (AOV) se asocia con un menor riesgo de padecer enfermedades crónicas de base oxidativa e inflamatoria, siendo las más prevalentes en las sociedades actuales. Los efectos beneficiosos del AOV han sido atribuidos a la presencia de ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) y a una serie de compuestos que, aunque minoritarios en cuanto a su concentración, han mostrado potentes propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antiproliferativas.

Estudios en modelos celulares de EP han mostrado que el tirosol, el hidroxitirosol y la oleuropeína pueden atenuar el daño celular mediante distintos mecanismos, gracias a los componentes antioxidativos y anti inflamatorios y por su capacidad para estimular la eliminación de agregados proteicos que al acumularse en el tejido neuronal producen daño, disfunción y muerte neuronal. (34)

La dieta es un factor clave en la progresión de la enfermedad. Existen evidencias de que dietas antioxidantes y dietas bajas en proteínas ralentiza y mejoran los síntomas de la enfermedad. (60) (20)

La evidencia actual advierte la posible utilidad terapéutica de prevenir o modificar la progresión de la EP alterando la microbiota intestinal a través de la dieta, y revela patrones nutricionales específicos que pueden aumentar o disminuir el riesgo de desarrollar EP.

El estrés oxidativo es clave para el desarrollo de la EP. Por lo que cabe destacar que seguir una dieta antioxidante retrasa el proceso de envejecimiento. (60)

Tabla 4 : Artículos seleccionados sobre influencias de las propiedades del aceite de oliva en la enfermedad de Parkinson

Autores, año, país	Tipo de estudio	N	Principales hallazgos
Terenzi, D., Muth, A. K., & Park, S. Q. 2022. Alemania	Revisión	117 publicaciones	<ul style="list-style-type: none"> - Se evidencio la posible utilidad terapéutica de alterar la microbiota intestinal a través de la dieta como un enfoque para prevenir o modificar la progresión de la EP. - Se evidencio el impacto de la nutrición en el eje intestino-cerebro y su posible papel en el desarrollo de la EP.
Alfonsetti, M., Castelli, V., & d'Angelo, M.	Revisión	203 publicaciones	<ul style="list-style-type: none"> - Se demostró que los prebióticos, probióticos y simbióticos pueden representar

2022. Italia			un enfoque terapéutico potencial para la EP.
Sanchez Rodriguez, Estefanía y Mesa, María D. 2018. España	Revisión	50 publicaciones	- Se evidencio que el uso del AOV y sus componentes bioactivos en la prevención de algunas enfermedades de base oxidativa, inflamatoria y proliferativa.
Tintoré Muñoz, Elena. 2014. España	Revisión	47 publicaciones	- Se concluyó que las propiedades antioxidantes pueden suponer un factor a tener en cuenta en cuanto a la prevención de la enfermedad.

7. DISCUSIÓN

En el presente trabajo se realizó una revisión bibliográfica de los últimos 10 años, sobre el consumo de aceite de oliva y sus posibles funciones protectoras para la salud. Sus componentes, principalmente los polifenoles, generan beneficios por sus propiedades antioxidantes, reduciendo el riesgo neurodegenerativo.

En cuanto a los aspectos nutricionales del aceite de oliva y las enfermedades neurodegenerativas, en un estudio in vitro realizado en España, (44) se obtuvieron subproductos fenólicos del aceite de oliva, que demostraron efecto antioxidante a nivel celular. También en el trabajo de revisión de Salas Arias (45), se encontraron compuestos fenólicos que demostraron tener actividad protectora frente a las enfermedades neurodegenerativas. Estos hallazgos coinciden con el trabajo de revisión realizado por Higuera Campo (37), en donde se demuestra el efecto antiinflamatorio y antioxidante de los polifenoles. También coinciden con esto los resultados hallados en el estudio de Sánchez Rodríguez (34) y el de Tintoré Muñoz (60) sobre el rol preventivo de dichas sustancias. Además, esto se asocia al trabajo experimental in vitro e in vivo realizado por Suárez Montenegro y Zully Jimena, donde demostraron el mismo efecto pero proveniente de extractos de hojas de olivos.

Por otro lado, en el estudio realizado por Sirvent Segura y Elia Ana (47), en el cual se utilizaron ratones en tres grupos diferentes para su desarrollo, se pudo concluir que los extractos de oliva producen una disminución de los síntomas epilépticos, además de tener un efecto neuroprotector y disminución de la neuroinflamación. Este hallazgo también se confirmó en el trabajo experimental in vivo de Toscano Sánchez (48) donde se observó el efecto antiinflamatorio y neuroprotector del escualeno e hidroxitirosol sobre las células microgliales.

El estudio de Sirakanyan demuestra la relación bidireccional entre el sistema nervioso entérico y el sistema nervioso central. El estudio de Terenzi agrega el impacto de la dieta en este eje y la posible intervención en la prevención del desarrollo de EP

El estudio de Terenzi marca la posibilidad de alterar la microbiota intestinal con la dieta, como mecanismo de prevención de la EP. En concordancia con esto, los resultados de diversos trabajos realizados de forma prospectiva, *in situ*, han demostrado la importancia de las dietas mediterráneas para la prevención de diversas patologías neuronales. Similares resultados se obtuvieron en el trabajo realizado por Shannon, Ranson y Gregory; mediante un tipo de estudio de cohorte prospectiva, con un N de 60.298 conformado por hombres y mujeres de entre 40 y 69 años de edad. A esto se le suma el diseño experimental que dio resultados similares, realizado por Agarwal y Leurgans, con la diferencia que se realizó con un N menor y agregando en sus resultados, la importancia de la ingesta de vegetales de hojas verdes.

Respecto al estilo de vida y a cómo las sustancias bioactivas del AOV influyen en las enfermedades neurodegenerativas, la revisión de Bermejo y otros evidenció que la prevención primaria influye en la incidencia y el momento de aparición de EA. Los estudios de Miranda y González coinciden en el rol del ejercicio y la alimentación para la prevención de la EA. Por su parte, Ngandu y Lehtisalo, en un ensayo controlado aleatorio doble ciego, sugieren mejorar la intervención en personas mayores de edad; al igual que en el trabajo de revisión de Bermejo-Pareja, donde se confirma que se podría reducir la incidencia o retrasar la aparición de EA.

Por su parte, la revisión realizada por Tintoré, hace notar la importancia y la implicancia de los factores ambientales en el surgimiento de EP, a diferencia de otros trabajos investigados donde no se ha encontrado dicha información.

8. CONCLUSIÓN

Se concluye que los componentes fenólicos presentes en el AOV como el hidroxitirosol, tirosol y oleuropeína poseen beneficios para la salud, ya que contribuyen a la prevención del desarrollo de patologías neurodegenerativas, como EA y EP mediante mecanismos moleculares por los cuales pueden ejercer efectos antiinflamatorios y antioxidantes en el tejido nervioso.

Gracias a sus compuestos bioactivos, y en relación a los mecanismos de acción, actúan minimizando las características del daño oxidativo bloqueando y eliminando radicales libres.

Los aspectos nutricionales del AOV otorgan una nutrición protectora cerebral, que, junto a un estilo de vida saludable disminuyen el riesgo de demencia y/o alteraciones cognitivas en personas sanas siendo un factor fundamental en la prevención y el tratamiento de patologías crónicas como EA y EP.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernández JM. Enfermedades neurodegenerativas: Alzheimer-Parkinson. [En línea]. 2021 [citado el 30 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/149161>
2. Gabor G. Clasificación patológica molecular de las enfermedades neurodegenerativas - hacia la medicina de precisión. [En línea] febrero de 2016. [Citado el: 7 de abril de 2023.] Disponible en: <https://shorturl.at/mCLX3>
3. Tamarit Silva C. Biomarcadores que apoyan el diagnóstico y/o pronóstico en enfermedades neurodegenerativas [Internet]. 2019 [citado el 7 de abril de 2023]. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/CARLOS%20TAMARIT%20SILVA.pdf>.
4. Menéndez Ramos JC. Fármacos multidiana como una nueva estrategia contra las enfermedades neurodegenerativas. Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia [Internet]. 2022 [citado 8 de noviembre de 2023]; 88(Extra):387-99. Disponible en: <https://medes.com/publication/174763>
5. Laura María MI, Mayra Fernanda RM, Esther María MB, Susana FB, Abel PF. Enfermedad de Alzheimer. En: aniversariocimeq2021 [Internet]. 2021 [citado 8 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://aniversariocimeq2021.sld.cu/index.php/ac2021/Cimeq2021/paper/view/268>
6. Garre-Olmo, J. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Rev.Neurol. [Internet] 2018. [Citado el: 6 de abril de 2023.] 66: 377-86 Disponible en: <https://www.svnps.org/documentos/enfermedad-de-alzheimer.pdf>
7. Folch J, Ettcheto M, Petrov D, Abad S, Pedrós I, Marin M, et al. Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína β -amiloide. Neurología [Internet]. 1 de enero de 2018 [citado 6 de abril de 2023]; 33(1):47-58. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021348531500064X>
8. Sánchez D, Bravo N, Miranda J, Olazarán J. Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado [Internet]. febrero de 2015 [citado 6 de abril de 2023]; 11(72):4316-22. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304541215000049>
9. Espín Falcón J.C. Factores de riesgo asociados a pacientes con enfermedad de Alzheimer y sus cuidadores principales. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. Marzo 2020 [citado 3 de abril de 2023]; 36(1): e1138. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252020000100008&lng=es
10. De Girolami D, González Infantino C. Clínica y terapéutica en la nutrición del adulto. 1.ª ed. 2ª reimp. Ciudad autónoma de Buenos Aires: El Ateneo; 2014. 492-495 p.
11. Blanco A, Blanco G. Química Biológica. 10. 2ª reimp. El Ateneo; 2019. capítulo 10.
12. Rodríguez García PL. Diagnóstico y tratamiento médico de la enfermedad de Parkinson. Rev Cubana Neurol. Neurocir. [Internet]. 1 de enero de 2020 [citado 14 de marzo de 2023]; 10(1). Disponible en: <https://revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/285>

13. Alemán Pullas SL, Montero Balarezo CX, Díaz Recalde EX, Jarro Sanchez CM. Enfermedad de Parkinson. Diagnóstico y tratamiento. RECIMUNDO: Revista Científica de la Investigación y el Conocimiento [Internet]. 2022 [citado 5 de abril de 2023]; 6(2):250-66. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8410256>
14. Marín M DS, Carmona V H, Ibarra Q M, Gámez C M, Marín M DS, Carmona V H, et al. Enfermedad de Parkinson: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Revista de la Universidad Industrial de Santander Salud [Internet]. marzo de 2018 [citado 7 de abril de 2023];50(1):79-92. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0121-08072018000100079&lng=en&nrm=iso&tlng=es
15. González Crujeiras I. El origen de la enfermedad de Parkinson podría estar presente en el aparato digestivo [Internet] [bachelor thesis]. 2021 [citado 7 de abril de 2023]. Disponible en: <https://minerva.usc.es/xmlui/handle/10347/27793>
16. Damas Hermoso F. Análisis de proteínas relacionadas con estrés oxidativo en saliva y suero de enfermos de Parkinson idiopático. 15 de noviembre de 2021 [citado 30 de marzo de 2023]; Disponible en: <https://idus.us.es/handle/11441/130414>
17. García JJF, Hinojosa IG. Enfermedad de Parkinson: Neurodegeneración asociada a Estrés Oxidativo / Parkinson's disease: neurodegeneration associated with Oxidative Stress. Panorama Cuba y Salud [Internet]. 6 de abril de 2020 [citado 7 de abril de 2023]; 15(2 (41)). Disponible en: <https://revpanorama.sld.cu/index.php/panorama/article/view/1222>
18. Vallejo Zambrano CR, Jiménez Jiménez RA, Morán Rodríguez VE, Gómez Chumo ME, Del Valle Pilay MB, Palma Moreno NJ. Síndrome de Parkinson: Revisión bibliográfica y actualización. RECIMUNDO [Internet]. 7 de abril de 2020 [citado 12 de noviembre de 2023]; 4(4):270-81. Disponible en: <http://recimundo.com/index.php/es/article/view/906/1451>
19. Enfermedad de parkinson | Fleni [Internet]. 2017 [citado 7 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.fleni.org.ar/patologias-tratamientos/enfermedad-de-parkinson-2/>
20. Terenzi D, Muth AK, Park SQ. Nutrition and gut–brain pathways impacting the onset of parkinson's disease. Nutrients [Internet]. 6 de julio de 2022 [citado 11 de abril de 2023]; 14(14):2781. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/14/2781>
21. Alfonsetti M, Castelli V, d'Angelo M. Are we what we eat? Impact of diet on the gut–brain axis in parkinson's disease. Nutrients [Internet]. 17 de enero de 2022 [citado 11 de abril de 2023]; 14(2):380. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/2/380>
22. Guijarro Gomez P. Influencia de la microbiota intestinal en el eje intestino cerebro y en los procesos neurodegenerativos: enfermedad de parkinson (Ep) [Internet]. Facultad de Farmacia - Universidad Complutense; [citado 13 de abril de 2023] Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/PAULA%20GUIJARRO%20GOMEZ.pdf>
23. Sacristán Oliveri I. Influencias de la microbiota en el eje intestino-cerebro y el desarrollo de enfermedades. 2021 [citado 13 de abril de 2023]; Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/48217>
24. Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. Revista de Gastroenterología de México [Internet]. 1 de octubre de 2013 [citado 15 de abril de 2023]; 78(4):240-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090613001468>

25. Álvarez-Calatayud G, Guarner F, Requena T, Marcos A. Dieta y microbiota. Impacto en la salud. *Nutr Hosp* [Internet]. 7 de septiembre de 2018 [citado 12 de abril de 2023]; 35(6). Disponible en: <http://revista.nutricionhospitalaria.net/index.php/nh/article/view/2280>
26. Prieto Cerquera BY, Salazar Quintero AD. Microbiota intestinal en pacientes con enfermedades neurodegenerativas: revisión bibliográfica. 2022 [citado 14 de abril de 2023]; Disponible en: <https://repositorio.unicolmayor.edu.co/handle/unicolmayor/5675>
27. Coronado H M, Vega y León S, Gutiérrez T R, Vázquez F M, Radilla V C. Antioxidants: present perspective for the human health. *Revista chilena de nutrición* [Internet]. junio de 2015 [citado 14 de abril de 2023]; 42(2):206-12. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0717-75182015000200014&lng=en&nrm=iso&tlng=en
28. Hashmi MA, Khan A, Hanif M, Farooq U, Perveen S. Traditional uses, phytochemistry, and pharmacology of *olea europaea* (Olive). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* [Internet]. 23 de febrero de 2015 [citado 4 de abril de 2023]; 2015:e541591. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2015/541591/>
29. Jiménez-Sánchez A, Martínez-Ortega AJ, Remón-Ruiz PJ, Piñar-Gutiérrez A, Pereira-Cunill JL, García-Luna PP. Therapeutic properties and use of extra virgin olive oil in clinical nutrition: a narrative review and literature update. *Nutrients* [Internet]. enero de 2022 [citado 1 de abril de 2023]; 14(7):1440. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/7/1440>
30. Código Alimentario Argentino [Internet]. Magyp; Art.535. [Internet] [citado 6 de abril de 2023] Disponible en: https://alimentosargentinos.magyp.gob.ar/contenido/marco/CAA/Capitulo_07.htm
31. Kleinjan V. Obtención de Aceite de Oliva Virgen [Internet]. Facultad de Ciencias y Tecnología de los Alimentos - Universidad Nacional del Comahue; [citado 7 de abril de 2023] Disponible en: https://www.academia.edu/download/53809232/Informe_aceite_de_oliva.pdf
32. Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca (Argentina). Aceitunas y Aceite de Oliva en Argentina [Internet]. Buenos Aires: Secretaría de Alimentos y Bioeconomía; [citado 4 de abril de 2023]. Disponible en: https://alimentosargentinos.magyp.gob.ar/contenido/revista/ediciones/55/productos/R55_oliva.pdf
33. Pastrana Moncayo L. Análisis de la calidad del aceite de oliva virgen: relación entre la estabilidad oxidativa y la composición fenólica [Internet]. Universidad de Sevilla; 2016. [Citado e 6 de abril de 2023.] Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/132461553.pdf>
34. Sánchez-Rodríguez E, Mesa MD. Compuestos bioactivos del aceite de oliva virgen. *Nutr Clin Med* [Internet]. 2018 [citado 6 de abril de 2023]; XII: 80-94. Disponible en: <http://www.aulamedica.es/nutricionclinicamedicina/pdf/5064.pdf>
35. Durán Agüero S, Torres García J, Sanhuesa Catalán J. Aceites vegetales de uso frecuente en Sudamérica: características y propiedades. *Nutrición Hospitalaria* [Internet]. julio de 2015 [citado 30 de marzo de 2023]; 32(1):11-9. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0212-16112015000700004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
36. Becerra Herrera M. Estudio de la composición fenólica del aceite de oliva virgen extra: caracterización y reactividad antioxidante. 2013 [citado 7 de abril de 2023]; Disponible en: <https://rabida.uhu.es/dspace/handle/10272/7656>

37. Higuera Campo J. Los compuestos fenólicos en el aceite de oliva/hoja de olivo: propiedades beneficiosas. Phenolic Compounds in Olive Oil/Olive Leaf: Healthy Properties [Internet]. 26 de junio de 2017 [citado 5 de abril de 2023]; Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/11758>
38. González-Moreno IJ. Aceite de oliva y salud [Internet]. Universidad de Jaén; 2014. [citado el 13 de sep. de 23] Disponible en: <https://hdl.handle.net/10953.1/1326>
39. Isaakidis A, Maghariki JE, Carvalho-Barros S, Gomes AM, Correia M. Is there more to olive oil than healthy lipids? Nutrients [Internet]. 18 de agosto de 2023 [citado 13 de septiembre de 2023]; 15(16):3625. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/16/3625>
40. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. N Engl J Med [Internet]. 21 de junio de 2018 [citado 13 de septiembre de 2023]; 378(25):e34. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1800389>
41. Kaddoumi A, Denney TS, Deshpande G, Robinson JL, Beyers RJ, Redden DT, et al. Extra-virgin olive oil enhances the blood-brain barrier function in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. Nutrients [Internet]. 1 de diciembre de 2022 [citado 13 de septiembre de 2023]; 14(23):5102. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/23/5102>
42. Demencia - OPS/OMS | Organización panamericana de la salud [Internet]. [citado 21 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/demencia>
43. Schiess N, Cataldi R, Okun MS, Fothergill-Misbah N, Dorsey ER, Bloem BR, et al. Six action steps to address global disparities in parkinson disease: a world health organization priority. JAMA Neurology [Internet]. 1 de septiembre de 2022 [citado 21 de julio de 2023]; 79(9):929-36. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.1783>
44. Navarro M. Estudio in vitro de la capacidad antiglicante y mecanismo de acción de subproductos agroalimentarios. Obtención de un extracto vegetal antiglicante y su evaluación en una matriz alimentaria y modelo celular. 2016 [citado 2 de junio de 2023]; Disponible en: <https://digital.csic.es/handle/10261/172399>
45. Salas Arias T. Determinación de compuestos del aceite de oliva virgen relacionados con enfermedades cancerígenas y neurodegenerativas. 2019 [citado 2 de junio de 2023]; Disponible en: <https://idus.us.es/handle/11441/91601>
46. Cañuelo A, Gilbert-López B, Pacheco-Liñán P, Martínez-Lara E, Siles E, Miranda-Vizuet A. Tyrosol, a main phenol present in extra virgin olive oil, increases lifespan and stress resistance in Caenorhabditis elegans. Mechanisms of Ageing and Development [Internet]. 1 de agosto de 2012 [citado 3 de junio de 2023]; 133(8):563-74. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0047637412001303>
47. Sirvent Segura E. Evaluación de la capacidad neuroprotectora de extractos procedentes del olivar en un modelo de neurodegeneración en ratón [Internet] [http://purl.org/dc/dcmitype/Text]. Universidad Miguel Hernández de Elche; 2021 [citado 12 de abril de 2023]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=291803>
48. Toscano Sánchez M del R. Efecto protector del aceite de oliva sobre la activación de la Microglía [Internet] [http://purl.org/dc/dcmitype/Text]. Universidad de Sevilla; 2020 [citado 14 de abril de 2023]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=259939>

49. Martínez Tejados JR. Revisión sobre el manejo y prevención de la enfermedad del Alzheimer a través de la nutrición. 2022 [citado 3 de junio de 2023]; Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/54380>
50. Shannon OM, Ranson JM, Gregory S, Macpherson H, Milte C, Lentjes M, et al. Mediterranean diet adherence is associated with lower dementia risk, independent of genetic predisposition: findings from the UK Biobank prospective cohort study. *BMC Med* [Internet]. 14 de marzo de 2023 [citado 4 de junio de 2023]; 21(1):81. Disponible en: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-023-02772-3>
51. Agarwal P, Leurgans SE, Agrawal S, Aggarwal NT, Cherian LJ, James BD, et al. Association of mediterranean-dash intervention for neurodegenerative delay and mediterranean diets with alzheimer disease pathology. *Neurology* [Internet]. 30 de mayo de 2023 [citado 5 de junio de 2023]; 100(22):e2259-68. Disponible en: <https://n.neurology.org/content/100/22/e2259>
52. Nemoga A, Andrés S. Extracción de compuestos fenólicos mediante el uso de disolventes orgánicos a partir del subproducto obtenido en la elaboración de aceite de oliva virgen (Alperujo). 8 de enero de 2020 [citado 12 de abril de 2023]; Disponible en: <https://riunet.upv.es/handle/10251/134096>
53. Gonzalez KDS. Efecto del hidroxitirosol sobre los niveles de dopamina y recuperación funcional en el modelo de nado forzado de ratas tratadas con mpp+. [Internet] 14 de marzo de 2019 [citado 12 de abril de 2023]; Disponible en: <http://riaa.uaem.mx/xmlui/handle/20.500.12055/540>
54. Sirakanyan, A. K., García, J. J. G., & Pingarrón, L. L. Afectación del sistema nervioso entérico por el estrés oxidativo en la patología gastrointestinal y neurodegenerativa. [Internet]. 2020. [citado 2023 abril de 2023]; Disponible en <https://zagan.unizar.es/record/111477/files/TAZ-TFG-2020-653.pdf?version=1>.
55. Miranda A, Gómez-Gaete C, Mennickent S. Dieta mediterránea y sus efectos benéficos en la prevención de la enfermedad de Alzheimer. *Revista médica de Chile* [Internet]. abril de 2017 [citado 7 de abril de 2023]; 145(4):501-7. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-98872017000400010&lng=es&nrm=iso&tlng=es
56. González Rodríguez LG, Palmeros Exsome C, González Martínez MT, et al. Factores dietéticos y nutricionales en la prevención de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Salud Pública Nutr. México* [Internet]. 2016 [citado 16 de abril de 2023]; 15(1):27-37. Disponible en <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=67791>.
57. González Pérez, P I. Oleocantal del Aceite de Oliva Virgen Extra y sus efectos en procesos neurodegenerativos. Facultad de farmacia y ciencias de la alimentación. Universidad de Barcelona. España [Internet]. 2020 [citado 16 de abril de 2023]; 15(1):27-37. Disponible en <https://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/150979>.
58. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Et Al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. . Reino Unido [Internet] 2015 [citado 10 de Abril de 2023]; *The Lancet*, 385(9984), 2255–2263. doi:10.1016/s0140-6736(15)60461-5. Disponible en [https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60461-5](https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60461-5).
59. Bermejo-Pareja F, Llamas-Velasco S, Villarejo-Galende A. Prevención de la enfermedad de Alzheimer: un camino a seguir. *Rev Clin Española* [Internet]. diciembre de 2016 [citado 13 de

abril de 2023]; 216(9):495-503. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014256516300832>

60. Tintoré Muñoz E. Nutrición y enfermedad de Parkinson [Internet] [bachelorThesis]. 2014 [citado 14 de abril de 2023]. Disponible en: <https://dehesa.unex.es:8443/handle/10662/2039>

61. Alarcón-Aguilar A, Maycotte-González P, Cortés-Hernández P, López-Diazguerrero NE, Königsberg M. Dinámica mitocondrial en las enfermedades neurodegenerativas. Gaceta Médica de México [Internet]. 2019 [citado 7 de abril de 2023]; 155(3). Disponible en: https://www.gacetamedicademexico.com/frame_esp.php?id=306.

62. Cobo Huesa, Belén. Ansiedad, depresión y enfermedad de parkinson. Posibilidades terapéuticas. [Internet] 2021. [Citado el: 7 de abril de 2023.] Disponible en <https://crea.ujaen.es/jspui/handle/10953.1/14410>

63. Locanto Ó. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Archivos de Medicina Interna [Internet]. julio de 2015 [citado 6 de abril de 2023]; 37(2):61-7. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1688-423X2015000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=e

64. Vázquez Celaya L, Tamariz Rodríguez A, Gutiérrez Pérez J R, Marin Márquez G, Toledo Cárdenas M R, Carrillo Castilla P, et al. Enfermedad de Parkinson más allá de lo motor. eNeurobiología [Internet]. 2019 [citado 6 de abril de 2023]; 10(23):3. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7735494>

65. Suárez Montenegro ZJ. Obtención de compuestos bioactivos a partir de subproductos agroalimentarios: extracción, caracterización química y evaluación de su actividad frente a Alzheimer. enero de 2022 [citado 12 de abril de 2023]; Disponible en: <https://digital.csic.es/handle/10261/262140>

66. Sarria Montoya, A N. "Efectos de los polifenoles en la salud humana." [Internet] 2023 [Citado 17 de agosto de 2023]. Disponible en <https://repository.unilibre.edu.co/handle/10901/25143>.

67. Malik J, Choudhary S. Chapter 4 - the molecular basis for protective effect of mediterranean diet in neurodegenerative disorders. En: Farooqui T, Farooqui AA, editores. Role of the Mediterranean Diet in the Brain and Neurodegenerative Diseases [Internet]. Academic Press; 2018 [citado 15 de agosto de 2023]. p. 53-76. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128119594000043>

68. Loughrey DG, Lavecchia S, Brennan S, Lawlor BA, Kelly ME. The impact of the mediterranean diet on the cognitive functioning of healthy older adults: a systematic review and meta-analysis. Adv Nutr. [Internet] julio de 2017[citado 15 de agosto de 2023]; 8(4):571-86. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28710144/>

69. Tresserra-Rimbau A, Rimm EB, Medina-Remón A, Martínez-González MA, López-Sabater MC, Covas MI, et al. Polyphenol intake and mortality risk: a re-analysis of the PREDIMED trial. BMC Medicine [Internet]. 13 de mayo de 2014 [citado 15 de agosto de 2023]; 12(1):77. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-77>

70. Visioli F, Franco M, Toledo E, Luchsinger J, Willett WC, Hu FB, et al. Olive oil and prevention of chronic diseases: Summary of an International conference. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases [Internet]. 1 de julio de 2018 [citado 17 de agosto de 2023]; 28(7):649-56. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939475318301261>