



## **AURKIBIDEA:**

Laburpena

Laburdurak

<b>1. Sarrera.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Helburuak.....</b>	<b>2</b>
<b>3. Metodologia.....</b>	<b>2</b>
<b>4. Garapena.....</b>	<b>3</b>
<b>4.1. Etiologia.....</b>	<b>3</b>
<b>4.2. Sailkapena.....</b>	<b>4</b>
<b>4.3. Arrisku faktoreak.....</b>	<b>4</b>
<b>4.3.1. Sindrome metabolikoa.....</b>	<b>5</b>
<b>4.3.1.1. Hipertentsioa.....</b>	<b>5</b>
<b>4.3.1.2. 2.motako diabetesa.....</b>	<b>6</b>
<b>4.3.1.3. Hiperkolesterolemia.....</b>	<b>8</b>
<b>4.3.1.4. Obesitatea eta gorputz-pisu             desegokia.....</b>	<b>9</b>
<b>4.3.2. Hiperhomozisteinemia.....</b>	<b>10</b>
<b>4.3.3. Mikrobiota gastrointestinalaren         desorekak.....</b>	<b>10</b>
<b>4.4. Omega-6 eta omega-3 familiako gantz azidoen     ingestioa eta alzhemerraren arteko erlazioa.....</b>	<b>12</b>
<b>4.5. Tratamendu dietetikoak.....</b>	<b>14</b>
<b>5. Ondorioak.....</b>	<b>18</b>
<b>6. Bibliografia.....</b>	<b>19</b>

## LABURPENA

Alzheimerra neroendekapenezko gaixotasun progresiboa den dementzia nagusia da. Pazienteek alterazio kognitiboak, funtzionalak, psikologikoak eta portaeraren alterazioak pairatzen dituzte, patologia aurrera doan heinean. Alzheimerren prebalentzia azken urteetan asko igo da eta osasun publikoaren arazo larri bat bihurtzen ari da.

Orain arte, gaixotasun hau faktore genetikoekin erlazionatu izan da, baina gaur egun, elikadura arrisku faktore garrantzitsua bihurtu da gaixotasun honen agerpenean eta progresioan. Errebisio bibliografiko honetan, alzheimerra garatzeko elikadura eta nutrizioarekin erlazionatutako arrisku faktoreak identifikatu eta hauek gaixotasunean duten eragina aztertzen da; izan ere, obesitatea, 2.motako diabetesa (DM2) eta hiperkolesterolemia alzheimerrekin estuki erlazionatu izan dira. Gainera, zenbait nutrienteen ingestioa alzheimerrekin erlazionatu dira, hala nola, omega 6 (n-6) omega 3 (n-3) gantz azido poliasagabeak eta polifenolak.

Bestetik, Hipertentsioa geldiarazteko ikuspegi dietetiko (DASH), Neuroendekapena atzeratzeko Dieta Mediterranea eta DASH-en esku-hartzea (MIND) eta dieta Mediterranea (DiMe) bezalako elikadura-patroiak jarraitzea alzheimerren agerpena atzeratu edo sintomen hobekuntza eragiten duen eztabaidatzen da.

Bukatzeko, alzheimerren agerpenaren prebentzioan lagundu dezakeen aste bateko dieta proposatzen da, arrakasta erakutsi duten aipatutako hiru dietak oinarritzat hartuta.

Hitz gakoak: Alzheimerra, dementzia, arrisku faktoreak, hipertentsioa, 2.motako diabetesa, hiperkolesterolemia, obesitatea, hiperhomozisteinemia, mikrobiota gastrointestinala, DHA, omega gantz azidoak, dieta Mediterranea, DASH, MIND, polifenolak.

## LABURDURAK:

24-OHC	24-hidroxikolesterola
27-OHC	27-hidroxikolesterola
A $\beta$	Beta-amiloide
AA	Azido arakidonikoa
AL	Azido linoleikoa
ALN	Azido $\alpha$ -linolenikoa
Apo $\epsilon$ 4	Apolipoproteina $\epsilon$ 4 genotipoa
APOE	E Apolipoproteina
APP	$\beta$ -amiloidearen proteina aitzindaria
DASH	Hipertentsioa geldiarazteko ikuspegi dietetiko
DHA	Azido dokosaheksaenoikoa
DiMe	Dieta Mediterranea

DM2	2.motako diabetesa
EPA	Azido eikosapentaenoikoa
GA	Gantz azidoa
HDL	Dentsitate altuko lipoproteina
HTA	Hipertentsio arteriala
IDE	Intsulinareen entzima degradatzailea
IL-6	Interleuzina-6
KLGAP	Kate luzeko gantz azido poliasegabeak
LDL	Dentsitate baxuko lipoproteina
MIND	Neuroendekapena atzeratzeko DiMe eta DASH-en esku-hartzea
n-3	Omega-3
n-6	Omega-6
NMDA	N-metil-D-aspartatoa
NSZ	Nerbio Sistema Zentrala
NZH	Neurozuntzeko harilak
PET	Positroi-igorpenen tomografia
TNF- $\alpha$	Nekrosi tumoralaren faktorea

## 1. SARRERA

Azken hamarkadetan bizi-itxaropena handitu egin da, eta horrekin batera hainbat gaixotasun kronikoren agerpena, alzheimerreka kasu. Alzheimerreka neuroendekapenezko gaixotasun progresiboa eta mortala da, memoriaren etengabeko narriadura eta funtzio kognitibo, pertsonalitate eta jokabideetan aldaketak ematen direneko gaixotasuna (1). Dementia guztien kausa nagusia da eta mundu mailan 65 urtetik gorako pertsonen heriotzaren bosgarren kausa da. Estimatzen da gaur egun, 35,6 milioi pazientek alzheimerreka pairatzen dutela (2) eta Espainian, horietatik 1,2 milioik, hain zuzen ere (3). Gainera, gaixotasun honen intzidentzia etengabe igotzen ari da. Izan ere, Espainiako Neurologiaren Asoziazioak dio urtero 40.000 alzheimerreka kasu berri diagnostikatzen direla (3).

Orain arte gaixotasun honekin erlazionatu izan diren faktore etiologiko nagusien artean adina dago, baina honek ez du esan nahi alzheimerreka zahartzearen ondorio zuzena denik. Bestetik, sexuaren arabera aldeak daude. Ikusi da emakumeek alzheimerreka garatzeko arrisku handiagoa dutela, gaixotasuna pairatzen duten  $\frac{2}{3}$  emakumeek baitira (4). Izan ere, emakume eta gizonetan alde nabariak daude hormona ugariaren mailetan, garuneko zenbait funtziotan eta hanturarekiko erantzunean. Ezberdintasun hauek, emakumeek bizi-itxaropen handiagoa izatea eragiten dute (4).

Analisi genetikoek frogatu dute gene baten edo batzuen mutazioek herentziazko alzheimerreka eragiten dutela, esaterako,  $\beta$ -amiloidearen proteina aitzindaria (APP), presilina 1 edo presilina 2 proteinak kodifikatzen dituzten geneetan (5). Hala eta guztiz ere, kausa genetikoak kasu gutxiaren arrazoa izaten da, gehienetan (% 95 inguru) ingurugiroko faktoreen eraginez ematen baitira, horietako asko dietarekin erlazionatzen direnak, izan ere hipergluzemia, hiperintulinemia, intsulinarekiko erresistentzia eta hipertentsioa alzheimerrekan arrisku faktoreak dira. Alzheimerrekan etiologia oraindik guztiz ezaguna ez bada ere, azken ikerketek elikadura-patroiarekin eta elikadura-patroi desegoki batek eragindako obesitatearen komorbiditateekin erlazionatu dute (6). Alzheimerreka gaixotasun multifaktoriala da, eta nahiz eta oraindik ez dagoen frogatuta ohitura dietetikoaren bidezko guztizko prebentzioa, azken urteetan ikertzaileak elikadura-patroi batzuen jarraipena eta nutriente espezifiko batzuen ingestioa gaixotasunaren agerpena atzeratzearekin erlazionatzen hasi dira (7). Beste hitzetan, elikadura-patroi egokia jarraitzea alzheimerrekan babeslea izan daitekeela ikusi da (8). Esaterako, zenbait ikerketetan behatu da omega-3 (n-3) gantz azidoen (GA) familiakoa den azido dokosahexaenoikoaren (DHA) ingestio altuago batek funtzio kognitiboan hobekuntzak eragin ditzakeela (9). Ondorioz, populazioari gomendio dietetiko eraginkorrak helaraztea inplikazio handiak izan ditzake neuroendekapenezko gaixotasun honen

garapenaren moteltzean. Harreman horiek aztertzen ez baditugu, zaila izango dugu gaixotasuna ulertu eta terapia pertsonalizatu bat lortu.

Hori dela eta, berrikuspen honen bidez elikadura-patroiaren eta nutriente espezifikoaren ingestioaren eta alzhemerraren harremana aztertuko da, modu honetan etorkizunean gaixotasuna pairatu lezaketen pertsonetan haren agerpena atzeratzen lagunduko duten gomendio espezifiko eta eraginkorrak zehaztuz.

## **2. HELBURUAK**

Berrikuspen honen helburu nagusia, alzhemerra garatzeko nutrizioarekin erlazionatutako arrisku faktoreak identifikatzea eta gaixotasun honen agerpena atzeratzeko edo haren garapena moteltzeko jarraitu beharreko tratamendu dietetikoak proposatzea da.

Helburu espezifikoak:

- 1) Nutrizioarekin erlazionatutako arrisku faktore ezberdinen eta alzhemerraren arteko lotura ebaluatzea.
- 2) Elikadura-patroia eta alzhemerraren arrisku faktoreen arteko erlazioa aztertzea.
- 3) Pertsonaren egoera nutrizionala eta alzhemerraren arteko erlazioa aztertzea.
- 4) Etorkizunean gaixotasuna pairatu lezaketen pertsonetan haren agerpena atzeratzen lagunduko duten tratamendu dietetikoak proposatzea.

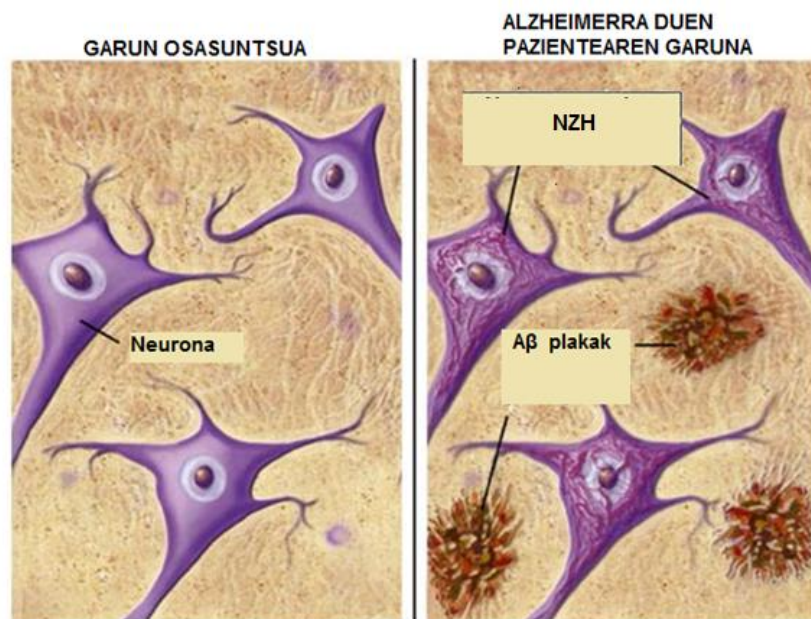
## **3. METODOLOGIA**

Lan hau burutzeko Pubmed datu basean bilaketa egin zen 2020.urteko urria eta 2021.urteko urtarrilaren artean. Erabilitako gako-hitzak “alzheimer’s disease”, “epidemiology of alzheimer”, “alzheimer and dietary pattern”, “alzheimer and hypertension”, “alzheimer and Mediterranean diet”, “alzheimer and DASH”, “alzheimer and type 2 Diabetes”, “alzheimer risk and obesity”, “alzheimer and weight”, “alzheimer and hypercholesterolemia”, “alzheimer and microbiota”, “alzheimer and gut microbiota” “alzheimer prevention”, “alzheimer and polyphenols”, “dementia and fatty acids”, “alzheimer and omega ratio”, “alzheimer and dietary lipids”, “alzheimer and docosahexaenoic acid” izan ziren. 2007-2020 urte arteko ikerlanak hartu ziren, eta lanean erabiliko ziren artikuluen bigarren behaketa egiteko, izenburua eta lanaren laburpena irakurri ziren.

## 4. GARAPENA

### 4.1. ETIOLOGIA

Errendimendu kognitiboaren gutxiagotzearekin batera, Alzheimer gaixotasuna, batez ere, garuneko bi lesio neuropatologikok ezaugarritzen dute (4). Alde batetik, neurozuntzeko harilen (NZH) agerpena ematen da, Tau proteinaren hiperfosforilazioaren ondorioz (4). Haril hauek garunean intrazelularki pilatzen dira. Bestetik,  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) peptidoaren maila altuak ere agertzen dira garunean, zelula-arteko espazioan plaka zehaztugabeetan pilatzen direnak (10,11) (1. Irudia).  $A\beta$  proteina pertsona guztien garunean agertzen da, baina pertsona osasuntsuetan, organismoak kaltea eragin baino lehenago deuseztatzen ditu. Alzheimerra duten pertsonen garunean aldiz,  $A\beta$  peptidoak geroz eta talde handiagoetan pilatzen dira, aipaturiko plaka zehaztugabeak sortuz. Denborarekin, plaka hauek garuneko zonalde gehiagotan pilatzen hasten dira, eta horietako batzuk memoria eta ikaskuntzaren arduradunak izanik, kalteak larriak izan daitezke.



**1.irudia:** Pertsona osasuntsuaren eta Alzheimerreko garunaren arteko ezberdintasunaren irudikapena (11). NZH: neurozuntzeko harilak;  $A\beta$ :  $\beta$ -amiloide. Garrahan-etik moldatua.

Plaka neuritiko eta NZH-en presentziak estres oxidatiboa, hantura eta prozesu apoptotikoak aktibatzen ditu nerbio sisteman, heriotz neuronal eraginez. Izan ere,  $A\beta$ -ak eragindako neurotoxizitate honek Alzheimerreko lehenengo etapan parte hartzen duela uste da, neuronen heriotza eta endekapena bultzatuz (12).

Patologia hau duten pertsonek, neuronen arteko sinapsien eta substantzia txuriaren galtze orokor bat pairatzen dute, neuronen desmielinizazioaren ondorioz (13). Ez dira

mekanismoak ezagutzen, baina ezaugarri neuropatologiko hauek alzhemerraren diagnostikoaren parte dira. Izan ere, alzhemerraren ezaugarri patologikoak sintomen agerpena baino hogeita urte lehenago garatu daitezke (14).

Arrisku faktore polimorfikoei dagokienez, horietatik garrantzitsuenak E apolipoproteinarako (APOE) kodifikatzen duen *APOE*  $\epsilon 4$  aleloa espresatzea da, garuneko A $\beta$ -ren pilaketan eragin dezakeelako. Izan ere, alelo hau espresatzen duten banakoetan plaka neuritiko gehiago ikusi dira (13). *APOE*  $\epsilon 4$  alelo bakar bat edukitzea alzhemerra garatzeko bi-hiru aldiz arrisku altuagoarekin erlazionatu da, eta alelo honen bi kopien agerpena aldiz, arriskua bost aldiz handitzearekin (13). Are gehiago, alelo honen presentziak memoriaren narriadura eragiten du, eta estimazio ezberdinek aditzera eman dutenez, heredatutako alelo bakoitzak alzhemerraren hasiera sei-zazpi urte gutxitzen ditu (13).

#### **4.2. SAILKAPENA**

Alzheimer gaixotasunaren sailkapena egiteko hurrengoetan jasota dauden irizpide klinikoak kontuan hartzen dira: "Nahasmendu Mentalen Gidaliburu Diagnostiko eta Estatistikoa" (DSM-V) (15) eta "Nahasmendu Neurologiko, Komunikatibo, Istripu Zerebrobaskular, Alzheimer Gaixotasuna eta Erlazionatutako Nahasmenduen Institutu Nazionala" (NINCDS-ADRDA) (15). Izan ere, irizpide kliniko horiek gaixotasunaren familia-aurrekariak, miaketa fisikoa, laborategi frogak, neuro-irudiak eta ebaluazio neuropsikologikoa barne-hartzen dituzte.

Gaixotasuna agerpen-adinaren arabera sailkatu daiteke, arrisku-faktore garrantzitsua baita. Gaixotasun hau garatzen duten paziente gehienek (> % 95) 65 urte baino gehiago dituzte (hasiera berantiarrekoa deritzon alzhemerra). Bestetik, pazienteen % 1 eta % 5 bitartean hasiera goiztiarra dute, 40.hamarkadaren bukaeran edo 50.hamarkadaren hasieran hain zuzen (13). Hasiera berantiarra eta goiztiarreko alzhemerra klinikoki bereiztezinak dira, baina orokorrean, goiztiarra larriagoa izaten da eta progresio azkarragoarekin asoziatzen da.

#### **4.3. ARRISKU FAKTOREAK**

Arrisku faktoreek gaixotasuna garatzeko probabilitatea handitzen duten eta gaixotasunaren etiologiarekin asoziatuta egon daitezkeen ezaugarriak dira. Faktore hauek gaixotasuna pairatzearen arriskua ebaluatzeko erabili daitezke, baina orokorrean, ez dira nahikoa izango gaixotasun baten diagnostikoaren markatzaile gisa erabiltzeko.

Alzhemerrarekin asoziatutako arrisku faktoreak aldagarriak eta ez aldagarriak bezala sailkatzen dira (10). Orain arte, gaixotasun hau faktore ez aldagarriekin asoziatu izan



da, esaterako adina, sexua eta aldagai genetikoak, baina azken urteetan, arrisku faktore aldagarriak gero eta gehiago ikertzen ari dira. Faktore aldagarriek gaixotasun metabolikoak barne-hartzen dituzte, hala nola, 2. motako diabetesa (DM2), sindrome metabolikoa, hipertensio arteriala (HTA) eta obesitatea, azken batean elikadura-patroi desorekatu batekin estuki erlazionatuta daudenak.

Gainera, estimatzen da Alzheimer gaixotasuna duten hiru pertsonetatik batek gutxienez, arrisku faktore aldagarrien ondorioz garatu duela, eta beraz, prebenitu egin daitekeela (16).

#### **4.3.1. Sindrome metabolikoa**

Sindrome metabolikoa nahasmendu metabolikoen multzo bat da, diabetesa eta gaixotasun kardiobaskularrak garatzeko arrisku faktore gisatzat hartzen dena (17). Faktore genetikoak eta bizimodu ez-osasungarriak (gainelikadura eta sedentarismoa) bezalako faktoreen konbinazioek sindromearekin erlazionatutako asalduren garapena laguntzen dute.

Ikerketek sindrome metabolikoa alzhemerra garatzeko arriskuarekin erlazionatu dute, hau da, asoziazio positibo bat dagoela ikusi dute (13). Are gehiago, sindrome metabolikoa eta galera kognitiboaren arteko erlazioak iradokitzen duenez, disfunczio metabolikoak neuroendekapenaren arriskua handitu dezake (2).

Beraz, sindrome metabolikoa alzhemerra garatzeko arrisku faktore aldagarri bat da. Izan ere, bizi-ohiturak moldatuta, gaixotasunaren garapena kontrolatu daiteke, eta bizi-ohitura horien artean elikadura-patroiak garrantzi handia du. Dieta mediterraneok (DiMe) positiboki eragiten dio sindrome metabolikoari, besteak beste, dentsitate baxuko lipoproteina (LDL) oxidatua eta odoleko glukosa mailak gutxitzeko gaitasuna baitu (18,19).

Jarraian, sindrome metabolikoa ezaugarritzen duten egoerek alzhemerraren agerpenaren eta garapenarekin duten erlazio etiologikoa aztertuko da.

##### **4.3.1.1. Hipertentsioa**

HTA kronikoa zuten saguetan frogatu egin zen garunean A $\beta$  plakak pilatuta zituztela, aurretik aipatu bezala, hau Alzheimer gaixotasunaren ezaugarri histologiko nagusia izanik (20).

Gizakietan egindako ikerketetan, hain zuzen ere 40 eta 64 urte bitarteko pertsona helduetan, presio arterial altua narriadura kognitibo, dementsia eta alzhemerra garatzeko arrisku handiagotuarekin erlazionatu egin zen (10). Hau gertatzen da, HTA-k hesi hematoentzefalikoaren osotasunari eragiten diolako eta ondorioz, A $\beta$  bezalako molekula neurotoxikoen pilaketa erreztu daitekeelako (20), funtzio neuronala edo

sinaptikoa murriztuz (13). Gainera, HTA kronikoak garuneko zirkulazioan eragin larriak ditu, esaterako hipokanpo eta kortexean, memoriaren galtzea eta narriadura kognitiboa eraginez. Ondorioz, HTA duten pertsonak joera handiagoa dute alzheimerre garatzeko, neuroendekapenera bultzatzen baitu (21).

Bestetik, hainbat ikerketek HTA garuneko pisu gutxiago batekin (garuneko atrofiaren ondorioz) eta NZH-en sorkuntzarekin erlazionatu dute (22). Hortaz, badirudi HTA-ren prebentzioa alzheimerren prebentziorako interesgarria izan daitekeela.

Arrisku faktore hau maneiatu eta prebenitu egin daiteke bizimodu osasuntsu batekin, batik bat dieta egoki batekin. Ikerketa ezberdinetan behatu izanenez, DASH (Hipertentsioa geldiarazteko ikuspegi dietetikoa) dietarekiko atxikimendu altu bat presio arteriala erregulatzeko baliagarria da, honek sodioaren ingestioaren murrizketa bultzatzen baitu (23). Horrez gain, gizakiekin egindako zenbait ikerketa epidemiologikoetan, DASH dietarekiko atxikimendu altuago bat narriadura kognitiboaren tasa geldoago batekin erlazionatu izan da (23). Ondorioz, HTA prebenitzearekin batera, alzheimerren prebentzioa bultzatzen da.

#### **4.3.1.2. 2.motako diabetesa**

Profenno *et al.*-ek egindako meta-analisi batean, luzetarako hamar ikerketa barnehartu zituenak, DM2 eta alzheimerren arteko erlazioa ikertu zen; emaitzek erakutsi zuten, DM2-ak alzheimerre pairatzeko arriskua nabarmen handitzen zuen, % 54 hain zuzen (13). Gainera, Janson *et al.* -ek egindako ikerketa batean, alzheimerre zuten pazienteen % 81ek DM2 edo baraualdiko glukosa maila asaldatuta zuten (24). Izan ere, alzheimerre eta DM2-ak hainbat amankomuneko berezitasun dituzte: lesio baskularrak, hantura, estres oxidatiboa, intsulinarekiko erresistentzia, intsulinaren seinalizazio-jauzi desegokia, intsulinaren degradazioa eta garuneko A $\beta$  proteinaren pilaketa (15).

Glukosa maila altuak eta intsulinarekiko erresistentziak estres oxidatiboan, disfuntzio mitokondrialean eta garuneko seinale neurohanturazkoetan inpaktua du, honela diabetesa eta neuroendekapena konektatuz (15,25). Berriki ikertzaileek intsulinarekiko erresistentzia memoriaren galera eta narriadura kognitiboarekin asoziatu egin dute (1). Intsulina, metabolismoaren erregulazioan eta gastu energetikoan nabarmentzen den hormona da (15). Nahiz eta metabolismoaren erregulazioarekin asoziatu, funtzio garrantzitsuak ditu garunean ere. Esaterako, beharrezkoa da neuronon biziraupena eta garuneko plastizitatea bermatzeko (26). Gainera, intsulinaren errezeptore asko memoriarekin erlazionatutako garuneko ataletan aurkitzen dira, hala nola hipokanpoan, garun-kortexean eta sari-ezagutzaren atalean (27).

Garun-mailako hipergluzemia eta hiperintulinemia, A $\beta$ -ren gehiegizko pilaketarekin erlazionatzen da, garunean A $\beta$ -ren deuseztapenean gutxiagotze bat ematen delako (10). Diabetesa duten pazienteen artean, hain zuzen ere hiperintulinemia dutenetan, intsulina A $\beta$ -rekin lehiatzen da intsulinarekin entzima degradatzailearengatik (IDE), eta honek garuneko A $\beta$ -ren ezabapena zailtzen du, plaken gehiegizko metaketa emanez (13). Bestetik, pertsona osasuntsuen eta alzheimerre zuten pazienteen hipokanpoaren ehunaren ikerketa histopatologikoei erakutsi zutenenez, alzheimerre zuten pertsonen garun-ehunean IDE-ren espresio genikoa baxuagoa zen. Alzheimerrean, garuna intsulinarekiko erresistentea bihurtu daiteke A $\beta$  hipokanpoko neuronekin elkartu direlako (8), eta A $\beta$ -ren deuseztearen blokeoa alzheimerrearen garapenarekin erlazionatu daiteke.

Bestetik, hiperintulinemia egoerak ere, Tau proteinaren hiperfosforilazioa sustatzen du, honek NZH-en formazioa eragiten duena, aurretik aipatu bezala, alzheimerrearen etiologiarekin erlazionatuta dagoena (6).

Dietari dagokionez, ikusi da DiMe eta DASH dietekiko atxikimendu altu batek DM2 arriskua jeisten duela, honekin batera Alzheimer gaixotasunaren agerpena prebenituz edo atzeratuz (29). Esaterako, PREDIMED ikerketan oliba olio eta intxaurretan aberatsa zen DiMe jarraitzen zuten parte-hartzaileek, DM2 arriskua % 30- % 50 artean murriztea lortu zuten (29). Honetaz gain, puntuazio kognitibo altuagoak lortu zituzten burututako azterketetan (30). Beste hitzetan, oliba olio edo intxaurrekin osatutako DiMe-k efektu positiboa erakutsi zuen funtzio kognitiboan eta narriadura kognitibo arinaren agerpenean, DM2-ren arriskua murrizteaz gain.

Bestetik, azken ikerketetan polifenoletan aberatsak diren elikagaiekiko interes handia piztu da, osasunerako onuragarriak diren funtzio asko dituztelako eta gaixotasun ugariren prebentziorako baliagarriak direlako, hala nola, diabetesa eta obesitatearako.

Polifenolak landareek defentsa-mekanismo moduan ekoizten dituzten konposatu naturalak eta antioxidatzaileak dira (7). Erradikal askeak deusezteko gai diren eta estres oxidatiboaren aurrean jokatzen duten substantziak, hain zuzen (7,31). Oro har, fruta, ongailu, lekale, tea, intxaur, zereal eta barazkietan aurkitu daitezke. Erresberatrola esaterako, mahatsetan eta zenbait hazietan aurkitzen den polifenola, DM2-ren arriskua gutxitzen duela ikusi izan da, intsulinarekiko sentsibilitatea hobetzen duelako, kalte oxidatiboa gutxituz (31). Gainera, polifenol kantitate altua zuten elikagaien ingestio handiago batek alzheimerre garatzeko arriskua gutxitzen zuen, eta kognizioan hobekuntzak ikusi ziren. Ondorioz, DM2-ren prebentzioak, Alzheimer gaixotasunaren prebentzioan laguntzen du.

#### 4.3.1.3. Hiperkolesterolemia

Helduarotan nahiko ohikoa izaten den odoleko kolesterol maila altua, alzheimerre garatzeko arrisku handiago batekin erlazionatzen da (15), zehazki, LDL maila altuak eta dentsitate altuko lipoproteinen (HDL) maila baxuak ematen direnean (6). Orain arte egindako ikerketek adierazi dute, alzheimerre pairatzen duten pazienteen kolesterol plasmatikoren mailak % 10 inguru handituta daudela, gizabanako osasuntsuekin alderatuz (6).

Esan beharra dago kolesterolak ezinbesteko funtzioak dituela mintz zelularraren plastizitatean, garapenean eta funtzio neuronalean, alzheimerre duten pazientetan aztoratuta daudenak hain zuzen (6). Izan ere, ikerketek frogatu dute odoleko kolesterol maila altuek hesi hematoentzefalikoaren osotasuna konprometitzen ahal duela; hau A $\beta$  peptidoaren pilaketa eta NZH-en eraketa altuago batekin erlazionatzen da, azken batean narriadura kognitiboa eta hantura ekar ditzaketenak.

Hala ere, aipatzekoa da garuna gai dela gehiegizko kolesterola oxisterol gisa metabolizatzeke, hau kolesterolaren oxidazioko produktua izanik (15). Horietako batzuk 27-hidroxikolesterol (27-OHC) eta 24-hidroxikolesterol (24-OHC) dira, eta orokorrean, alzheimerre duten pazienteen odolean aurkitzen diren bitartekariak dira (15). Beraz, metabolito hauek maila altuagoan topatzea alzheimerren diagnostikorako etorkizun handiko biomarkatzaileak izan daitezke.

Hiperkolesterolemia alzheimerren arrisku faktore oso aldagarria da, bizi-ohiturak eta elikadura-patroia moldatuta modu errez samarrean kontrola daitekeena. Jakina da dietaren bidez hartutako gantzen eta plasmako kolesterol mailaren arteko erlazioa sendoa dela; azterketa metabolikoeke frogatu dute, GA asegabeetan baxuak eta GA aseetan aberatsak diren dietak, kolesterol plasmatikoren profila okertzen dutela, HDL-ren gutxipen eta LDL-ren handipen bat eraginda (19). Baita ere ikusi da, *trans* gantz azido poliasegabeetan aberatsak diren elikagaiak (landare-olioen hidrogenazio partzialaren bidez lortu egin direnak) kontsumitzen dituzten pertsonerek, hiperkolesterolemia jasateko arrisku handiagoa dutela, LDL-kolesterolaren mailak handitzeko gaitasun handia baitute.

Honetaz gain, ebidentzia zientifiko indartsua dago DiMe-rekiko atxikimendu altu bat izanez gero, LDL gutxitu eta HDL mailak handitzen direla adierazteke (19). Hau dela eta, hiperkolesterolemia ekiditeke DiMe-rekiko atxikimendu altu bat gomendatzen da, GA asegabeetan aberatsak diren elikagaiak kontsumituz eta GA asean kontsumoa mugatuz. Honela, hiperkolesterolemia prebenitzeaz gain, alzheimerren garapena motelagoa izatea lortu dezakegu.

#### 4.3.1.4. Obesitatea eta gorputz-pisu desegokia

Orain arte egin diren ikerketek, gehiegizko gorputz-pisua alzheimerra garatzeko arrisku handiagotuarekin erlazionatu dute (1). Anstey *et al.* -ek egindako metanalisi batean helduaroan gorputz pisu baxua, gainpisua edo obesitatea pairatzea, zahartzaroan alzheimerra garatzeko arrisku handiago batekin asoziatu zuten (32).

Obesitatea gehiegizko gantz masaren pilaketa da, koerikortasun bezala hiperkolesterolemia, gaixotasun kardiobaskularrak, sindrome metabolikoa eta DM2 barne hartzen dituenak.

Erraietako gantz ehunaren handipen batek, gerri-aldaka indize altuago baten bidez antzeman daitekeena, alzheimerra pairatzeko arriskua handitzen duela behatu da (1). Alzheimerra zuten pazienteak paziente osasuntsuekin alderatuz, lehenengoen gerri zirkunferentzia handiagoa zutela ikusi zen (33). Gainera, glukosa eta triglizerido maila altuagoa eta HDL baxuagoa zuten.

Obesitatearen ondorioz ematen den gehiegizko gantz ehunaren metaketak, hanturaren aldeko zitokina gehiago sortzea eragiten du, honela estres oxidatiboa emanez (15). Beraz, obesitatearen eta alzheimerren arteko erlazioa adipozitoek jariatzen dituzten hormona (adipokinak) eta hanturazko zitokinen arteko asoziazioaren bidez ulertu daiteke (32). Izan ere, obesitatean eman ohi diren adipokina maila desorekatuek Alzheimer gaixotasuna pairatzeko arriskua % 59 handitu dezakete (10). Esaterako, nekrosi tumoralaren faktorea (TNF- $\alpha$ ), Interleuzina-6 (IL-6) eta leptina orokorrean baino maila handiagoetan daude eta aldiz, adiponektina gutxiago (15). Adipokina hauek, hesi hematoentzefalikoa gurutzatzeko gai dira eta Nerbio Sistema Zentralean (NSZ) beraien errezeptore espezifikoeekin aktibatzen dira (15). Guzti honek Tau hiperfosforilazioa eta A $\beta$  plaken pilaketa eragiten du.

Bestetik, obesitatean hesi hematoentzefalikoaren integritatearen gutxitzea ematen da, honek besteak beste APP mailen handipena eragiten duena, Alzheimer patologia handituz (32).

Alterazio guzti hauek, batez ere obesitatea pairatzen duten helduetan ikusten dira gehien bat, eta ez zahartzaroan obesitatea pairatzen dutenetan (14). Beraz, alzheimerren prebentzioa, obesitatea duten helduetan egitea gomendagarria izango litzateke.

Gizakiekin eta animaliekin egindako ikerketek iradokitzen dute dietako hainbat nutriente garrantzitsuak izan daitezkeela obesitatea eta Alzheimer gaixotasunerako prebentziorako (15). Gainera, orain dela gutxi berri eman zenez, gantzetan aberatsak diren dietak Alzheimer gaixotasunean ematen diren lesio neuropatologikoetan eragiten dutela, hala nola, narriadura kognitiboa, APP-ren prozesamendua bultzatu (honek A $\beta$

sorkuntza eragiten du) eta intsulinaren erresistentziarekin asoziatuta dagoen min mitokondrialak (15).

Obesitatea eta alzeimerraren prebentziorako DiMe atxikimendu altua gomendatzen da, elikadura patroi hau jarraitu ezker, bi gaixotasun hauetan hobekuntzak ikusten baitira (10). Bestetik, polifenolen efektuen onurak ikusi dira gaixotasun hauetan (7). Hauen ingestioa alzeimerraren intzidentziarekin alderantziz proportzionala dela ikusi baita. Beraz, uste da polifenolek alzeimerraren prebentziorako eta hobekuntzarako baliagarriak izan daitezkeela, patologia honen arriskua eta haren garapenaren atzerapena eragiteaz gain, gizabanakoen profil metabolikoa eta garuneko funtzio kognitiboa hobetzen dituztelako.

#### **4.3.2. Hiperhomozisteinemia**

Homozisteina metioninaren metabolismotik eratorritako aminoazidoa da. Homozisteinaren maila altuak hainbat faktoreren arabekoak dira, hala nola, adina, bizi estiloa eta sexua. Hiperhomozisteinemiak efektu zuzenak ditu funtzio kognitiboan eta neurotoxikoa izan daiteke (15). B12, B9 eta B6 bitaminen eskasiak hiperhomozisteinemiaren arduradunak izan daitezke (15). Hauek kofaktore gisa jarduten dute homozisteinaren metabolismoan eta garuneko funtziorako beharrezkoak diren metilazio prozesuetan parte hartzen dute. Izan ere, B9 eta B12 bitaminen urritasunak adierazpen neurologiko eta psikiatriko ezberdinekin asoziatu dira, narriadura kognitiboa barne-hartuz (34).

Ikerketa ezberdinetako datuek erakusten dute homozisteinak arterietan lipidoen pilaketa, estres oxidatiboa, hantura eta N-metil-D-aspartato (NMDA) errezeptorearen aktibazioa estimulatzeko duela, eta azken honek A $\beta$  peptidoen toxizitatearen handipena eragiten duela (15).

Gainera, ikusi da homozisteinaren kontzentrazioa gutxituz gero, Tau proteina hiperfosforilatuaren mailak murriztea (NZH agerpenaren arduradunak) lortu daitezkeela (34). Modu honetan, garuneko atrofia gutxitu daiteke, alzeimerrarekin erlazionatuta dagoena.

Beraz, arrisku faktore hau B6, B9 eta B12 bitaminen ahoratze egoki batekin moldatu daiteke. Bitamina hauek, arrautza, gibela, haragia, sardina eta fruitu lehorretan aurkitu ditzakegu batik bat (35). Honela, arrisku faktore hau prebenitzez gain, alzeimerrean dituen eraginaren etendura lortu dezakegu.

#### **4.3.3. Mikrobiota gastrointestinalaren desorekak**

Frogatu egin da adinarekin erlazionatutako mikrobiotaren biodibertsitatearen gutxiagotzeak, proteobakterioen maila handiak eta bifidobakterioen gutxipenak hain

zuzen, alzhemerraren agerpena eragiten duela, guzti honek A $\beta$  proteinaren ekoizpenean laguntzen baitu (15). Beraz, mikrobiotaren biodibertsitatearen mantenua funtsezkoa dirudi garuneko lesio neuropatologikoak saihesteko. Izan ere, duela gutxi ezagutu da ekosistema gastrointestinal ezegonkor batek (disbiosia) garunean eragiten duela, neurohanturazko prozesua bultzatuz (36). Disbiosiaren ondorioz, hanturaren aldeko zitokinak askatzen dira (IL-6 eta TNF- $\alpha$  batik bat), eta memoriaren narriadura eragingo dute. Gainera, ekosistema gastrointestinal ezegonkor batek, erantzun immunearen funtzioa desegokia izatea eragin dezake, honek ere, neurohantura bultzatuz. Bestetik, zenbait ikerketek frogatu egin dute, disbiosiak N-metil-D-aspartato (NMDA) errezeptorearen aktibazioa asaldatu dezakeela, honek A $\beta$  peptidoen toxizitatearen handipen bat eraginez (37).

Laburbilduz, disbiosiak neuroinflamazioa eta NMDA errezeptorearen erantzun txikiagoa eragin dezake, eta plastizitate sinaptiko gutxiago eta A $\beta$  maila altuak eragin. Faktore hauek alzhemerraren garapenarekin asoziatzen dira.

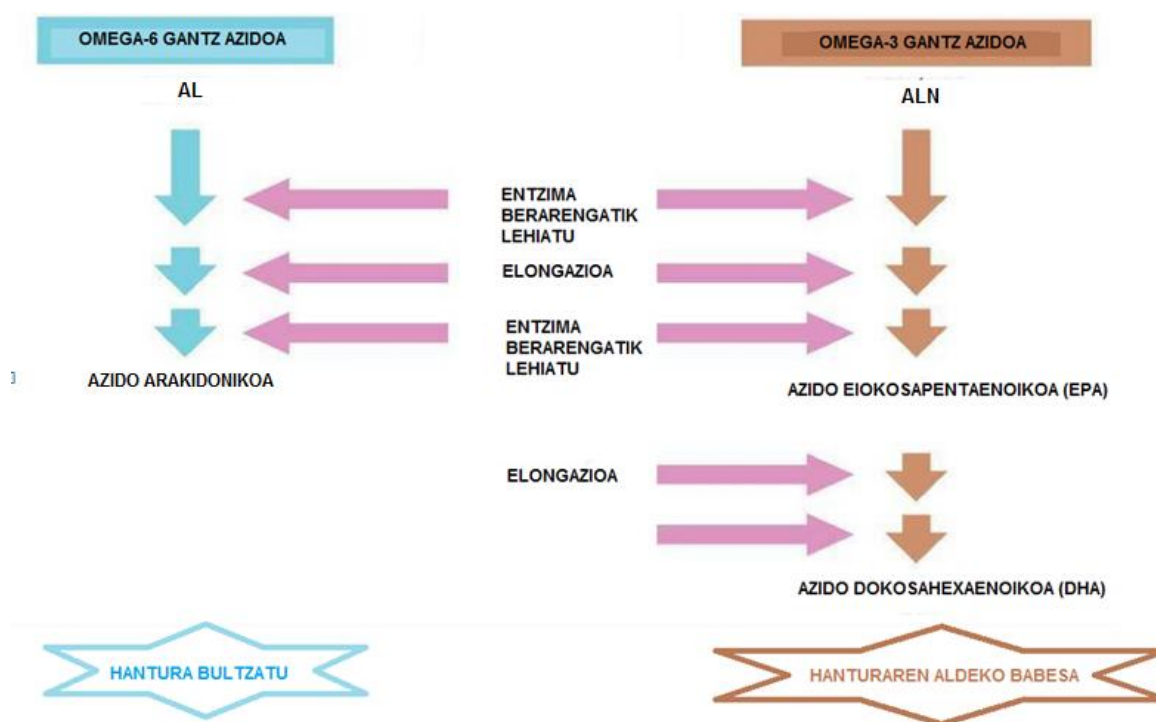
Elikadura patroiaren bidezko osasunerako onurei dagokionez, ikerketetako azken datuek aditzera eman dute probiotiko eta prebiotikoen ingestio altuak narriadura kognitiboa eta alzhemerraren arriskua atzeratzen dutela (38). Probiotikoak, mikrobiotan eta organismoan eragin onuragarriak dituzten mikroorganismo biziak dira, prebiotikoak aldiz, substantzia digeriezinak dira bakterioentzat elikagai gisa jokatzen dutenak. Azken hauek landare jatorriko elikagaietan aurkitu ditzakegu, batez ere, zuntz eta almidoietan aberatsak diren karbohidrato konplexuetan, hala nola, oloa, soia, fruta eta barazkietan (38). Probiotikoak, jogurt, gazta edota kefir bezalako esnekietan aurkitu ditzakegu.

Tratamenduari dagokionez, orain dela gutxiko entsegu batean frogatu zuten alzhemerra zuten pazienteen tratamendua Lactobacillus eta Bifidobakteriaz osatutako formulazio probiotiko bat erabiliz, errendimendu kognitiboa hobetu zitekeela (15). Probiotikoek hesteko hesiaren integritatea hobetzen dute, patogenoen aurka babesten duten zelula epitelialak aktibatuz (15). Gainera, mikrobiota osasuntsu izatea beharrezkoa da dietako zenbait nutrienteen metabolizaziorako, hala nola, bitaminen biosintesisirako (39) edota polifenolak metabolizatzeko (40).

Laburbilduz, prebiotikoek eta probiotikoek mikrobiota gastrointestinala osasuntsu mantentzen laguntzen dutenez, alzhemerraren prebentziorako lagungarria izan daitezke, aurretik aipatu bezala, disbiosiak Alzheimer gaixotasunean eragiten baitu.

#### 4.4. OMEGA-6 ETA OMEGA-3 FAMILIAKO GANTZ AZIDOEN INGESTIOA ETA ALZHEIMERRAREN ARTEKO ERLAZIOA

Kate luzeko gantz azido poliasegabe (KLGAP) esentzial eta erdi-esentzialak bi familia handitan banatu ditzakegu: omega-3 (n-3) eta omega-6 (n-6) (41). Esentzialak dira gure organismoak ez dituelako haien sintesirako beharrezkoak diren entzimak espresatzen, eta ondorioz, dietaren bidez eskuratu beharra ditugulako. n-3 GA-en barruan azido  $\alpha$ -linolenikoa (18:3; ALN) dago, eta n-6 barruan aldiz, azido linoleikoa (18:2; AL). ALN n-3 familiako KLGAP-en aitzindari metabolikoa da, azido eikosapentaenoikoa (C20: EPA) eta azido dokosahehexaenoikoa (C22:6, DHA) ALN-tik hasita sintetizatu ditzakegulako. AL aldiz, n-6 familiako KLGAP-en aitzindari metabolikoa da, azido arakidonikoa (20:4, AA) baita hainbat eraldaketa prozesuren ondorioz sintetizaten dugun GA nagusia (**2.irudia**) (42).



**2. irudia:** AL eta ALN-tik hasita azido arakidonikoa eta EPA eta DHA-ren sintesirako bide metabolikoak (42). AL: azido linoleikoa; ALN: azido linolenikoa. Molina Montes *et al.*-etik moldatua.

n-3 KLGAP, batez ere itsas-jatorriko elikagaiak (arrain urdin gantzatsuak, itsaskiak eta algak), kanola, koltza olioak, intxaur eta liho eta kalabaza hazietan aurkitzen dira (35). n-6 familiako KLGAP aldiz, landare jatorriko elikagaietan nabarmentzen dira, gehien bat landare olioetan, (ekilore eta kotoi olioetan), baina baita hazi, zereal, kartamo eta fruitu



lehorretan ere (35). AL, gainera, animalia jatorriko elikagaietan aurkitu dezakegu, hala nola, animalia gantz edota arrautzaren gorringoan (25).

Arazoa da gaur egun n-6/n-3ren arteko erlazioa 20:1an dagoela mendebaldeko herrialde askotan, gomendioa 1:1 eta 4:1 artean izanik (25). n-6/n-3 ratio egokia izatea beharrezkoa da, bi KLGAP hauek, entzima desaturasa berarengatik lehiatzen dutelako. Azken hamarkada hauetan n-3 GA-en kontsumoa asko murriztu da, landare jatorriko olioaren kontsumoa asko igo baita, hauek n-6 GA-etan aberatsak izanik (25). Honetaz gain, txerri eta behi haragiaren kontsumoa handitu da, honela azido arakidonikoaren kontsumoa handituz (41). Gainera, n-6-aren kontsumoa handitzeaz gain, n-3-aren kontsumoa askotan ez da nahikoa, ez baita fruitu lehor eta arrainen kontsumo nahikoa egiten. Gaur eguneko n-6/n-3 erlazio altu honek hanturaren aldeko zitokinen ekoizpena handitzen du, batez ere, TNF- $\alpha$  eta IL-6-ena (41). Gainera, aurretik aipatu den bezala, hanturaren aldeko zitokina hauek alzheimerren agerpenean eragiten dute. Aldiz, EPA eta DHA KLGAP-ek zitokina hauen espresioa gutxitzen ahal dute, hanturaren aurkako propietateak baitituzte (9,41).

Garuna organismoko bigarren atal gantzatsuena da, bere pisu lehorreko % 50-60 lipidoak izanik (4). Dietaren bidez hartzen ditugun lipidoek mintz zelularren funtzioa eta konposizioa determinatzen dute eta honek erlazio estua du funtzio kognitiboarekin (9). Ikusi denez, NSZ-ean dauden GA ugariak palmitatoa, azido arakidonikoa eta DHA dira, EPA kantitate askoz txikiagoan agertzen den bitartean (9).

n-3 eta n-6 KLGAP-en ahorakinak gorputz-zelulen mintz zitoplasmatikoaren fosfolipidoen GA-en konposizioari eragiten dio, batez ere neuronen mintzeko fosfolipidoei (12). DHA garuneko mintz zelularretako fosfolipidoen konposatu nagusia da eta kantitate egokietan funtzio neuronal egokia mantentzen laguntzen du (9). Horrez gain, DHA-k A $\beta$  peptidoaren produkzioa gutxitu dezake (9). Beraz, n-3 GA-en kontzentrazio plasmatico egokiek paper garrantzitsua dute zahartzaroan narriadura kognitiboa atzeratzeko (9). DHA maila altuak alzheimerren arriskua % 60 gutxiago izatearekin asoziatu ziren eta dietaren bidezko DHA ingestio altu batek alzheimerra garatzeko arriskua % 72 jeisten duela behatu zen (9).

Gaur egun, jakina da KLGAP neuroendekapenezko gaixotasunen prebentzioan eta tratamenduan faktore determinatzaileak direla (12). Karraskariekin egindako ikerketetan, n-3 KLGAP-en gutxiegiako ingestio batek memoriaren galera, ikaskuntzaren arazoak eta nahaste kognitiboak dakartzala ikusi dute, guzti hauek Alzheimer gaixotasunaren ezaugarriak izanik. Hain zuzen ere, alzheimer duten pazienteetan n-3 GA hauen garuneko eta odoleko kontzentrazioak baxuak direla ikusi da (10). Hauek orokorrean GA aseengatik ordezkatuak izaten dira, azido miristikoa,

palmitikoa eta estearikoa nagusituz, neuronen mintz zitoplasmatikoari zurruntasuna gehituz eta haien funtzioan negatiboki eraginez.

Gainera, DHA eta EPA-k hainbat eragin osasungarri dituzte: hantura gutxitu, presio arteriala gutxitu, triglizerido serikoen mailak jeitsi eta garuneko zahartze kognitiboa atzeratzen dute (10). Orokortuz, n-3 GA-ek paper garrantzitsua dute NSZ-ean, eta zehatzago, neuronetako plastizitatean eta sinaptogenesian. Hala ere, n-3 GA-en efektua alzhemerraren fisiopatologian oraindik ez da guztiz argia (9). Gainera, alzheimer arin edo neurritzkoa duten pazienteetan, DHA gehigarriek ez dute narriadura kognitiboaren tasa gutxitzen (43).

Laburbilduz, ebidentzia zientifikoak dio Alzheimer gaixotasunerako KLGAP hauen funtzio babesgarria lortzeko, EPA eta DHA kontzentrazio plasmatico altu bat eta gomendioen barnean dagoen n-6/n-3 ratioa lortu behar dela helduarotik. Honela, gaixotasuna atzeratzea lortu dezakegu.

#### **4.5. TRATAMENDU DIETETIKOA**

Azken urteetan jasotako ebidentzia klinikoek, DiMe, DASH eta Neuroendekapena atzeratzeko Dieta Mediterranea eta DASH-en esku-hartzea (MIND) dietekiko atxikimendu altu bat izatea gomendatu egiten dute alzhemerraren prebentziorako (44). Dieta hauekiko atxikimendua atxikitze-inkesten bidez neurtzen da (8). Hau da, zenbat eta puntuazio handiagoa izan, dieta horrekiko atxikimendu altuagoaren seinale da.

Frogatu egin da patroi dietetiko hauek efektu neurobabesgarria dutela, batik bat estres oxidatiboa eta hantura gutxitzen dutelako, alzhemerraren fisiopatologiarekin asoziatuta dauden arrisku faktoreak hain zuzen (44).

Zahartzaroan eta bereziki neuroendekapenezko patologietan, makrofago mikroglialak aktibatzen dira garunean, zitokinen produkzioa handituz, hala nola, IL-6 eta TNF- $\alpha$ -rena (36). Hauek hantura prozesuekin erlazionatuta daude eta heriotz neuronala, neuroendekapena eta garuneko bolumen txikiagoa izatera eramaten gaituzte. Are gehiago, hantura egoera honek A $\beta$ -ren produkzioa faboratzen du.

Bestetik, aurretik aipatu den bezala, alzhemerra duten pazienteek A $\beta$ -ak eragindako estres oxidatiboa pairatzen dute (12), eta hau kalte neuronala, peroxidazio lipidikoa eta gliako zelulen eta neuronen mantentze funtzioa burutzen duten entzimen oxidazioarekin asoziatzen da. Dietaren bidez hartzen ditugun substantzia antioxidatzaileek ordea, egoera hau arintzeko gaitasuna dute; elikagaien bidez hartzen ditugun antioxidatzaileek, espezie oxidatiboen produkzio handitu hau neutrailizatu dezaketelako.

DiMe fruta, barazki, lekale, zereal, hazi, intxaur, arrain eta oliba olioetan aberatsa den elikadura-patroia da (36). Bestetik, esne eta esnekien, hegaztien eta ardoaren

neurritzko kontsumo batek ezaugarritzen du, eta haragi gorri eta prozesatu eta gozoen ingesta baxu batek.

DASH dieta, presio arterialari eragiten dioten faktore dietetikoak identifikatzeko egin zen patroi dietetiko da (19). DASH eta DiMe-k hainbat elikagai-osagaien kontsumo altuaren ezaugarria partekatzen dute, hala nola zereal integralak, fruta, barazkiak, lekaleak, haziak eta fruitu lehorrak. Hala eta guztiz ere, zenbait desberdintasun ere aurkitzen dira, esaterako, DASH dietak gantzan baxuak diren esne eta esnekien kontsumoa indartzen du, eta DiMe-k baino arrain eta oliba olio kantitate txikiagoa gomendatzen du.

MIND dieta aldiz, garuna babesteko eta dementziak prebenitzeko helburuarekin diseinaturiko dieta da eta DiMe eta DASH dieten arteko nahaste bat da (8). MIND dieta garunarentzako onuragarriak diren hamar elikagai edo elikagai-taldeetan oinarritzen da: hosto berdeko barazkiak, gainerako barazkiak, intxaurrak, baiak, babarrunak, zereal integralak, arraina, hegaztiak, oliba olio eta ardoa. Bestetik, garunarentzako onuragarriak ez diren bost elikagai-talde identifikatzen ditu: haragi gorriak, gurina eta guruin barrak, gaztak, pastelak eta gozoak, eta janari azkarra edo frijituak.

Beraz, MIND dieta landare jatorriko elikagaietan oinarritzen da eta animalia jatorriko elikagaien eta GA aseetan aberatsak diren elikagaien ingestio mugatuarekin asoziatzen da (30). Zehazki, baia eta hosto berdeko barazkien kontsumo altu bat bultzatzen du, eta DiMe-rekin alderatuz, MIND dietak arrainaren kontsumo baxuagoa proposatzen du.

Zenbait ikerketetako emaitzek erlazionatu egin dute dieta hauekiko atxikimendu altu bat izanda, alzheimerra eta narriadura kognitiboaren arriskua jeitsi daitekeela (40). Asoziazio horren arrazoia, dieta hauek eginkizun neurobabesgarria izan dezaketeela da, hanturaren aldeko zitokin eta erradikal askeek eragindako kaltea prebenitzen laguntzen dutelako hain zuzen.

Morris *et al.*-ek egindako ikerketa batean, DASH eta DiMe-rekiko atxikimenduaren puntuazio altuagoak alzheimerra garatzeko probabilitate baxuagoarekin erlazionatu ziren, hain zuzen ere, % 39 - % 54 arrisku gutxiagotzarekin (8).

MIND dietaren atxikitze-puntuazio altu bat lortu zuten pertsonak, narriadura kognitibo motelago batekin asoziatu ziren (44). Hain zuzen ere, MIND dietarekiko atxikimenduaren tertzil altuenetan zeuden parte-hartzaileek, alzheimerra garatzeko tasaren % 53-ko murrizpen bat izan zuten tertzil baxuenekin alderatuta, tarteko tertzilean zeudenak aldiz, gaixotasuna pairatzeko % 35 arrisku gutxiago zuten bitartean (8). Hortaz, datuek dieta honekiko atxikimenduak alzheimerra pairatzeko arriskua nabarmen murrizten duela iradokitzen dute.

Ikertzaile batzuek gizon eta emakume helduekin egindako hiru urteko ikerketa batean ikusi zuten, DiMe jarraitzen ez zuten parte-hartzaileek A $\beta$  metaketa handiagoa zuten DiMe jarraitzen zutenekin alderatuz (16). Ikerketa honetako estimazioek diote, DiMe-rikiko atxikimendu altuago batek 3.5 urteko atzerapena eragin dezakeela gaixotasunaren agerpenean.

PREDIMED ikerketan, parte-hartzaileek puntuazio kognitibo altuagoak lortu zituzten oliba olio eta intxaurretan aberatsak ziren DiMe dietak jarraitu eta gero, gantz baxuko dietak jarraitzen zituztenekin alderatuta (30). Hau da, efektu positiboa ikusi zuten funtzio kognitiboan eta narriadura kognitibo arinaren agerpenaren moteltzea lortu zuten DiMe-ren bidez.

Ondorioz, datu hauek baieztatzen digute dieta hauek alzhemerraren ezaugarri patologikoen garapenean positiboki eragin dezaketela, gaixotasunaren agerpena atzeratuz (16).

Aurretik aipatutako hiru patroi dietetikoek amankomunean dute antioxidatzaile, bitamina, mineral, zuntz eta polifenoletan aberatsak direla. Lehenago aipatu bezala, azken ikerketek arreta handia jarri dute polifenoletan. Aipatutako hiru dieta hauetan kantitate altuetan agertzen diren elikagaietan hainbat polifenol mota aurkitzen dira; kertzetina esaterako, sagar, te, brokoli eta ahabian aurkitu dezakegun polifenola da (31). Hesi hematoentzefalikoa gurutzatzeko gai da, honela, garuneko zelulei babesa eskainiz. Bestetik, erresberatrola mahats eta baia motako fruituetan dagoen beste polifenol bat da (31). Hanturaren aurka eta estres oxidatiboak eragindako min zelularraz babesten du organismoa, eta A $\beta$ -ren agregazioa ekiditen du, APP-ren prozesamenduan parte hartzen duelako. Aurreko biak landare-jatorriko elikagaietan aurkitzen diren polifenol ugariaren adibide dira, zeintzuetarako osasunerako efektu onuragarri asko deskribatu izan diren. Hala eta guztiz ere, esan beharra dago ikerketa gehienak animaliekin egin direla eta gizakiekin interbentzio dietetiko gehiago egitea komenigarria izango litzatekeela, benetan alzhemerraren agerpena atzeratzen duten patroi-dietetikoen arrakastaren erantzule direla egiaztatu ahal izateko.

Laburbilduz, ez dago Alzheimer gaixotasuna modu zuzenean prebenitzeko dieta konkretu bat baina DiMe, DASH eta MIND dietek emaitza positiboak eman dituzte gaixotasunaren prebentzioan. Alzhemerraren prebentzioan lagunduko duten dietak, anitza eta osasuntsua den elikadura-patroiaren oso antzekoak dira. Horren adibide, alzhemerraren agerpenaren prebentzioan lagundu dezakeen aste bateko dietaren proposamena dago, arrakasta erakutsi duten aipatutako hiru dietak erreferentzia gisa hartuta (8,30,36,44).

	ASTELEHENA	ASTEARTEA	ASTEAZKENA	OSTEGUNA	OSTIRALA	LARUNBATA	IGANDEA
GOSARIA	Kafea edo infusioa Ogi integrala, oliba olio eta tomatearekin Laranja bat	Kafea edo infusioa Ogi integrala, tomate eta ahuakatearekin 2 kiwi	Kafea edo infusioa Ogi integrala frantses erako tortillarekin Laranja bat	Kafea edo infusioa Jogurt naturala, oloa, ahabia eta masustekin	Kafea edo infusioa Ogi integrala, oliba olio eta tomate eta urdaiazpikoarekin 2 kiwi	Kafea edo infusioa Ogi integrala, tomate eta ahuakatearekin  Kirtena (mango)	Kafea edo infusioa Jogurt naturala, oloa, ahabia eta masustekin
HAMAIKETAKOA	Jogurt naturala, oloa eta mahatsekin	2 mandarina eta intxaurrekin <sup>1</sup>	Platanoa eta intxaurrekin <sup>1</sup>	Sagarra eta ekilore haziak <sup>1</sup>	Almendrak <sup>1</sup>	Platanoa eta txokolate-beltz ontza bat	Mahatsak eta hurrak <sup>1</sup>
BAZKARIA	Brokolia azenario eta baratxuriarekin  Babarrunak, tipula, baratxuria eta piper berdeekin Txokolate beltza (ontza bat)	Barazki erregosiak (lekak, ilarak, tomate, tipula eta habak) Oilasko bularkia plantxan piper gorriekin Txokolate beltza (ontza bat)	Porruak azenarioarekin Amuarraina urdaiazpikoarekin Jogurt naturala	Kukuluak antxoekin  Garbantzuak patata egosiarekin Gazta ondua ogi integralarekin	Barazki krema  Hegaluzea tomate eta piper berdeekin Jogurt naturala mahatsekin	Azalorea baratxuriarekin  Dilistak barazkiekin Arrautzezko flana	Arroz integrala, tipula, piper berdea/gorria, kalabazina, tomate eta arrautza frijitua (arroza kubatar erara barazkiekin) Txokolate beltza (ontza bat)
ASKARIA	Te berdea 2 kiwi	Platano bat	Te berdea Ogi integrala gaztarekin	Platano bat	Te berdea 2 mandarina	Kefirra, granola, ahabia eta masustekin	Te berdea Sagarra
AFARIA	Eskarola, tomate, tipula eta intxaurrekin <sup>1</sup> Legatza labean patatekin Gazta ondua ogi integralarekin	Borraja patata egosiarekin Solomoa txanpiñoiekin Jogurt naturala	Pastazko entsalada (pasta, olibak, errukula, gazta, oliba olio eta) Udarea	Barazki menestra Untxia plantxan barazkiekin Mandarina bat	Endibia eta izokinezko entsalada Frantses erako tortilla	Lekak, patata eta azenario egosiarekin Bakalaoa labean piperrekin Gazta eta menbrillo apur bat, ogi integralarekin	Zainzuriak, baratxuria eta oliba olioarekin Alkatxofak, ganba eta limoiarekin Kiwi bat

1. Fruitu lehorrak: eskukada bat (30g)

## 5. ONDORIOAK

Alzheimerra gaixotasun multifaktoriala da eta adinarekin erlazionatutako neuroendekapenezko gaixotasun sendaezina izanik, oso garrantzitsua da bere agerpena atzeratuko duten estrategiak bilatzea.

Gaixotasun hau beti erlazionatu izan ohi da kausa genetikoekin, baina ikusi izan da % 95eko kasuetan ingurugiroko faktoreen ondorioz ematen dela. Beraz, prebentzioak ezinbesteko papera du, alzheimerraren etiopatogenia ezaugarritzen duten bi faktore (A $\beta$  eta NZH) garrantzitsuetan eraginez. Elikadurarekin estuki erlazionatutako hainbat arrisku metabolikok eragin garrantzitsua dute bere patologian. Beraz, ezinbestekoa da arrisku-faktore hauek, adinarekin lotuta etorri ohi direnak ere, ahalik eta beranduenean garatzea. Hau da, alzheimerraren prebentzioa adin tarte guztietan kontutan hartu beharreko gaixotasuna da. Adindunetan ematen den gaixotasuna bada ere, gaztetatik prebentzio-lanekin hastea garrantzitsua da.

Beraz, egoera nutrizional egoki batek, nutrienteen ekarpen orekatu bat lortuz, osasunaren sustapena ekar dezake; alzheimerraren prebentziorako ere ezinbestekoa izanik. Nahiz eta alzheimerraren kasuan orain arte ez zaion asoziazio horri horrenbesteko garrantzia eman, azken urteetan elikadura-patroia batzuen jarraipenarekin erlazionatu izan da. Izan ere, errebisio honetan planteatutako arrisku nutrizionalen prebentzioan oinarrituz, patologia honen agerpena atzeratu daiteke.

Elikadura-patroia oso moldagarria den bizi-ohitura izanik, ezinbesteko rola du gaixotasun honen progresioaren atzerapenean. DiMe, DASH eta MIND dietei efektu neurobabesgarria esleitu zaie, narriadura kognitiboa atzeratzea lortu baitute. Izan ere, dieta hauen bidez n-3 eta polifenoletan aberatsak diren elikagaiak kontsumitzen dira, hauek alzheimerraren prebentzioarekin erlazionatu direnak; bide batez, n-6/n-3 gomendatutako ratoria helduz. Gainera, dieta hauek jarraituz gero lanean aipatutako arrisku faktoreak kontrolatzen dira. Laburbilduz, aurretik aipatutako nutrienteen ingestioak ez du gaixotasuna ekidingo baina bai garapenaren geldotzea.

DiMe, DASH eta MIND dietak edozein pertsonarentzat gomendarriak izan daitezke. Ez bakarrik alzheimerraren prebentzioan laguntzen dutelako, baizik eta beste patologia askoren prebentziorako onuragarriak direla ikusi delako, besteak beste, HTA, DM2 eta obesitaterako. Baina, alzheimerra prebenitzeko helburura itzuliz, alzheimerra garatzeko aurrekariak dituztenei eta APP, presilina 1 edo presilina 2 proteinak kodifikatzen dituzten geneetan mutazioak pairatzen dituzten pertsonentzako are gomendagarriagoa izango litzateke (5). Izan ere, aurretik aipatu bezala mutazio hauek herentziazko alzheimerra eragiten dute. Bestetik, Apo $\epsilon$ 4 aleloa espresatzen dutenentzat, Tau proteina hiperfosforilatua, A $\beta$  eta NZH agerpena dutenentzat ere onuragarria izango litzateke (13). Azkenik, diagnostikatuentzat ere komenigarria da, garapena geldotzen dutelako.

Beraz, bibliografian topatutako ikerlanetan oinarrituz eta oraindik emaitza erabakiorrik ez badago ere, epe luzeko narriadura kognitiboa atzeratu edo moteltzeko helburuarekin dieta hauen jarraipena gomendagarria izan daitekeela dirudi. Hala ere, esan beharra dago gaixotasun honen konplexutasuna eta multikausalitatea tarteko, tratamenduen inguruko ikerketa luzeagoak egitea gomendatzen dela, hauen efektu onuragarriak hobeto ezagutzeko.

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Kandimalla R, Thirumala V, Hemachandra Reddy P. Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal. *Biochim Biophys Acta*. 2017; 1863(5):1078-1089. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.08.018
2. Chen Z, Zhong C. Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: Implications for diagnostic and therapeutic strategies. *Progress in Neurobiology*. 2013; 108:21-43. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2013.06.004
3. rtve.es. Noticias [Internet]. Jessica Martín; 2020 [aipatua 2020ko urriaren 1ean]. Eskuragarri: <https://www.rtve.es/noticias/20200918/alzheimer-covid-19-suma-dos-pandemias/2042509.shtml>
4. Sáez-Orellana F, Octave JN, Pierrot N. Alzheimer's Disease, a Lipid Story: Involvement of Peroxime Proliferator-Activated Receptor  $\alpha$ . *Cells*. 2020; 9(5):1215. DOI: 10.3390/cells9051215
5. Li X, Song D, Leng SX. Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease: from epidemiology to mechanism and treatment. *Clin Interv Aging*. 2015; 10(10):549-560. DOI: 10.2147/cia.s74042
6. Silva MVF, Gomide Loures CM, Vieira Alves LC, Cruz de Souza L, Gomes Borges KB, Carvalho MG. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci*. 2019; 26(1):33. DOI: 10.1186/s12929-019-0524-y
7. Dhakal S, Kushairi N, Wei Phan C, Adhikari B, Sabaratnam V, Macreadie I. Dietary Polyphenols: A Multifactorial Strategy to Target Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(20):5090. DOI: 10.3390/ijms20205090
8. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Bennett DA, Aggarwal NT. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2015; 11(9):1007-1014. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.11.009
9. Waitzberg DL, Garla P. Contribution of omega-3 fatty acids for memory and cognitive function. *Nutr Hosp*. 2014; 30(3):467-477. DOI: 10.3305/nh.2014.30.3.7632
10. Miranda A, Gómez-Gaete C, Mennickent S. Role of Mediterranean diet on the prevention of Alzheimer disease. *Rev Med Chil*. 2017; 145(4):501-507. DOI: 10.4067/S0034-98872017000400010

11. Garrahan PJ. ¿En vísperas de tratamientos eficaces para la enfermedad de Alzheimer? CIENCIA HOY [Internet]. 2007 [aipatua 2020ko azaroaren 2an]; 17:97. Eskuragarri: <http://www.faba.org.ar/fabainforma/414/ABCL.htm>
12. Valenzuela R, Bascuñan K, Valenzuela A. Ácido Docosahexaenoico (DHA): una visión nutricional para la prevención de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Chil Nutr.* 2008; 35(1):250-260. DOI: 10.4067/S0717-75182008000400001
13. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2011; 7(3):137-152. DOI: 10.1038 / nrneurol.2011.2
14. Jones N, William GR. The Synergistic Effects of APOE Genotype and Obesity on Alzheimer's Disease Risk. *Int J Mol Sci.* 2018; 20(1):63. DOI: 10.3390 / ijms20010063
15. Mendiola-Precoma J, Berumen LC, Padilla K, Garcia-Alcocer G. Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int.* 2016; 2589276. DOI: 10.1155 / 2016/2589276
16. Berti V, Walters M, Sterling J, Quinn CG, Logue M, Andrews R et al. Mediterranean diet and 3-year Alzheimer brain biomarker changes in middle-aged adults. *Neurology.* 2018; 90(20):1789-1798. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005527
17. Lizarzaburu JC. Metabolic syndrome: concept and practical application. *An. Fac. Med.* 2013; 74:1025-5583.
18. Pugazhenth S, Qin Limei, Reddy PH. Common Neurodegenerative Pathways in Obesity, Diabetes, and Alzheimer's Disease. *Biochim Biophys Acta.* 2017; 1863(5):1037-1045. DOI: 10.1016 / j.bbadis.2016.04.017
19. Rönnekaa E, Zethelius B, Sundelöf J, Sundström J, M. Degerman-Gunnarsson M, Lannfelt L et al. Glucose metabolism and the risk of Alzheimer's disease and dementia: a population-based 12 year follow-up study in 71-year-old men. *Diabetologia.* 2009; 52:1504–1510. DOI: 10.1007/s00125-009-1393-9
20. Carnevale D, Perrotta M, Lembo G, Trimarco B. Pathophysiological Links Among Hypertension and Alzheimer's Disease. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2016; 23(1):3-7. DOI: 10.1007/s40292-015-0108-1
21. Jeon SY, Byun MS, Yi D, Lee JH, Choe YM, Ko K et al. Influence of hypertension on brain amyloid deposition and Alzheimer's disease signature neurodegeneration. *Neurobiol Aging.* 2019; 75:62-70. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.11.001
22. Serrano-Pozo A, Growdon JH. Is Alzheimer's Disease Risk Modifiable?. *J Alzheimers Dis.* 2019; 67(3):795-819. DOI: 10.3233 / JAD181028
23. Pistollato F, Calderón R, Ruiz R, Aparicio S, Crespo J, Lopez LD et al. Nutritional patterns associated with the maintenance of neurocognitive functions and the risk of dementia and Alzheimer's disease: a focus on human studies. *Pharmacol Res.* 2018; 131:32-43. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.03.012



24. Sebastião I, Candeias E, Santos MS, de Oliveira CR, I Moreira P, I Duarte A. Insulin as a Bridge between Type 2 Diabetes and Alzheimer Disease - How Anti-Diabetics Could be a Solution for Dementia. *Front Endocrinol*. 2014; 8(5):110. DOI: 10.3389/fendo.2014.00110
25. Candeias E, Duarte AI, Carvalho C, Correia SC, Cardoso S, X.Santos R et al. The impairment of insulin signaling in Alzheimer's disease. *IUBMB Life*. 2012; 64(12):951–970. DOI: 10.1002/iub.1098
26. Tumminia A, Vinciguerra F, Parisi M, Frittitta L. Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: Role of Insulin Signalling and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(11):3306. DOI: 10.3390/ijms19113306
27. Sridhar GR, Lakshmi G, Nagamani G. Emerging links between type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *World J Diabetes*. 2015; 6(5):744-751. DOI: 10.4239/wjd.v6.i5.744
28. Kianpour Rad S, Arya A, Karimian H, Madhavan P, Rizwan F, Koshy Shajan et al. Mechanism involved in insulin resistance via accumulation of  $\beta$ -amyloid and neurofibrillary tangles: link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Drug Des Devel Ther*. 2018; 12:3999-4021. DOI: 10.2147 / DDDT.S173970
29. Uusitupa M, Khan TA, Vigiou E, Kahleova H, Rivellese AA, Hermansen K et al. Prevention of Type 2 Diabetes by Lifestyle Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019; 11(11):2611. DOI: 10.3390/nu11112611
30. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Barnes LL, Bennett DA et al. MIND diet slows cognitive decline with aging. *Alzheimers Dement*. 2015; 11(9):1015-1022. DOI: 10.1016/j.jalz.2015.04.011
31. Silveira AC, Pires Dias J, Santos VM, Fontes Oliveira P, Alves MG, Rato Luís et al. The Action of Polyphenols in Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: A Common Agent for Overlapping Pathologies. *Curr Neuropharmacol*. 2019; 17(7):590-613. DOI: 10.2174/1570159X16666180803162059
32. Nday CM, Eleftheriadou D, Jackson G. Shared pathological pathways of Alzheimer's disease with specific comorbidities: current perspectives and interventions. *J Neurochem* . 2018; 144(4):360-389. DOI: 10.1111/jnc.14256
33. Akter K, Lanza EA, Martin SA, Myronyuk N, Rua M, Raffa RB. Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: shared pathology and treatment? *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 71(3):365-376. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03830.x.
34. Solfrizzi V, Custodero C, Lozupone M, Imbimbo BP, Valiani V, Agosti P et al. Relationships of Dietary Patterns, Foods, and Micro- and Macronutrients with Alzheimer's Disease and Late-Life Cognitive Disorders: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis*. 2017; 59(3):815-849. DOI: 10.3233/JAD-170248

35. Arizaga R, Barreto D, Bavec C, Berrios W, Cristalli D, Colli et al. Diet and prevention in Alzheimer's disease. *Neurologia Argentina*. 2018; 10(1):44-60. DOI: 10.1016/j.neuarg.2017.11.002
36. McGrattan AM, McGuinness B, McKinley MC, Kee F, Passmore P, McKinley MC. Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer's Disease. *Curr Nutr Rep*. 2019; 8(2):53-65. DOI: 10.1007/s13668-019-0271-4
37. Angelucci F, Cechova K, Amlerova J, Hort J. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2019; 16:108. DOI: 10.1186/s12974-019-1494-4
38. Pluta R, Ulamek-Kozioł M, Januszewski S, Czuczwar SJ. Gut microbiota and pro/prebiotics in Alzheimer's disease. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12(6):5539-5550. DOI: 10.18632/aging.102930
39. Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland K, Harding SJ, Merluzzi AP, Johnson SC. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 13537. DOI: 10.1038/s41598-017-13601-y
40. Cremonini AL, Caffa I, Cea M, Nencioni A, Odetti P, Monacelli F. Nutrients in the Prevention of Alzheimer's Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 9874159. DOI: 10.1155/2019/9874159
41. Patterson E, Wall R, Fitzgerald GF, Ross RP, Stanton C. Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated Fatty acids. *J Nutr Metab*. 2012; 539426. DOI: 10.1155/2012/539426
42. Molina ME, Martín AP. Ácidos grasos esenciales. Omega-3 y Omega-6. *Offarm*. 2010; 29(1):66-72.
43. Quinn JF, Raman R, Thomas RG, Yurko-Mauro K, Nelson EB, Van Dyck C et al. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA*. 2010; 304(17):1903–1911. DOI: 10.1001/jama.2010.1510
44. Van den Brink AC, Brouwer-Brolsma EM, Berendsen AAM, Van de Rest O. The Mediterranean, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), and Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diets Are Associated with Less Cognitive Decline and a Lower Risk of Alzheimer's Disease—A Review. *Adv Nutr*. 2019; 10(6):1040-1065. DOI: 10.1093/advances/nmz054