



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
DIETA Y SALUD MENTAL**

Autor: Laura Carrasco Calzada.

D.N.I.: 51500691B

Tutor: Sara Bastida.

Convocatoria: Junio.

ÍNDICE:

1. PORTADA.	
2. RESUMEN.....	2
3. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	3
4. OBJETIVOS.....	4
5. METODOLOGÍA.....	4
6. RESULTADOS:	
• BENEFICIOS Y DAÑOS DE LA NUTRICIÓN SOBRE LA SALUD MENTAL:	
A. DEPRESIÓN, ANSIEDAD Y ESTRÉS.....	5
B. NEURODEGENERACIÓN Y ALZHEIMER.....	7
7. DISCUSIÓN.....	14
8. CONCLUSIONES.....	16
9. BIBLIOGRAFÍA.....	17

RESUMEN

La ciencia de la Nutrición define cuales pueden ser los factores de riesgo y protectores frente al desarrollo de Enfermedades Degenerativas, del mismo modo que la Dietética puede ser un pilar fundamental en su prevención y tratamiento. El Sistema Nervioso (SN) es un sistema muy sensible y específico que demanda una gran proporción de la energía del organismo, en el que déficits muy leves pueden alterar su desarrollo y funciones de forma muy importante. Además, todos los nutrientes ejercen una función muy significativa sobre el SN y es por ello, que resulta esencial el cuidado de un aporte nutricional adecuado para su correcto funcionamiento y desarrollo. Con el fin de alcanzar este objetivo, proteínas hidratos de carbono y lípidos, además de vitaminas y minerales, deben formar parte de nuestra dieta habitual en cantidades adecuadas, que se definen con una variedad y frecuencia de alimentos, dentro de lo que se conoce como Dieta Óptima.

Estudios de *restricción calórica* en modelos animales, así como epidemiológicos en diferentes grupos de población, han demostrado sus beneficios como tratamiento de patologías mentales tales como la Ansiedad o la Depresión, habiéndose demostrado una eficacia mayor en *pacientes de avanzada edad*, por un incremento significativo de los niveles de *serotonina* en sangre y por tanto un claro beneficio en la sintomatología de la enfermedad, lo que permite potenciar la acción al combinar “dieta y medicación” en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer o las Demencias Seniles. Se comprobó que una restricción del 30% de la energía de la dieta habitual a largo plazo en roedores, provocaba una regulación genética asociada a la neurogénesis y la plasticidad sináptica del hipocampo así como también la regulación a la baja de la expresión de genes responsables de la producción de marcadores inflamatorios. Estos resultados se ratifican además con estudios que demostraron un riesgo mayor de padecer Alzheimer en pacientes con IMC elevados que llevaban dietas hipercalóricas y muy ricas en grasas saturadas.

Es importante señalar la gran importancia de los *ácidos grasos poliinsaturados* en el tratamiento de estas patologías (EPA) facilitando la neurotransmisión y señalización para una función cognitiva adecuada. Esto junto con su capacidad antiinflamatoria, previene el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas.

Cada vez son más los estudios que continúan corroborando la eficacia de la *suplementación con vitaminas y minerales* frente a casos de depresión. También, otros elementos bioactivos como los *Polifenoles*, pueden formar parte del tratamiento dietético en la depresión al inhibir

la recaptación de determinados neurotransmisores, y tener una actividad neuroprotectora por la modulación de vías celulares neuronales.

Por último cabe señalar, ciertos **patrones dietéticos** en la **prevención del Alzheimer** como evitar los azúcares refinados, cuidar el aporte de aminoácidos esenciales y una ingesta adecuada de antioxidantes.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES:

La nutrición juega un papel esencial para un buen funcionamiento y desarrollo del sistema nervioso. De hecho la carencia o el exceso de determinados nutrientes puede ocasionar patologías neurológicas muy diversas. La dietética como tratamiento puede resultar de gran utilidad no sólo en patologías ocasionadas por la deficiencia nutricional, sino también en muchas enfermedades neurológicas. De igual forma que la alimentación puede constituir un tratamiento preventivo, determinados factores dietéticos pueden favorecer el desarrollo de muchas enfermedades neurológicas.

El SN al ser regulador de todas las funciones orgánicas, tiene prioridad en cuanto a la utilización de los nutrientes. Por ello es un sistema muy sensible a cambios, en el que pequeñas deficiencias de los mismos, pueden alterar mucho, tanto su desarrollo como su actividad. Es ***altamente sensible a cambios de energía*** en forma de glucosa circulante, como sustrato principal de las neuronas, por lo que picos glucémicos elevados ocasionados por determinados alimentos pueden ocasionar irritabilidad e interferir en la capacidad de concentración del individuo.

En lo que se refiere a ***los aminoácidos***, aparte de ser precursores de las proteínas participan en la producción de otras biomoléculas tales como los neurotransmisores. La dieta puede ejercer un papel muy importante equilibrando los niveles de determinados precursores de neurotransmisores en sangre. Asimismo puede interferir en la disponibilidad de estos precursores para atravesar la barrera hematoencefálica y en definitiva incrementar o disminuir los niveles del neurotransmisor en el cerebro; es el caso de las dietas ricas en hidratos de carbono, que incrementan la disponibilidad del triptófano, de manera que los niveles de serotonina en el cerebro se ven también aumentados.

El sistema nervioso se encuentra formado estructuralmente por ***lípidos*** en su mayor proporción, de manera que estos, no solo tiene una función estructural, sino que además participan en los procesos funcionales metabólicos. El colesterol y los fosfolípidos determinan, según su proporción, la fluidez de la membrana celular. Los eicosanoides

derivados de los ácidos grasos poliinsaturados participan en la diferenciación celular, la regulación de crecimiento y en la modulación de citoquinas.

Al menos la tercera parte de los ácidos grasos que conforman este sistema son poliinsaturados. Los de la serie omega-3 actúan como neuroprotectores y previenen la apoptosis neuronal frente a isquemia. La etapa neonatal es muy sensible al aporte de ácidos grasos con la dieta. La suplementación con ácidos grasos de cadena larga se asocia con una mejor capacidad cognitiva en los niños.

Por su parte, *vitaminas y minerales* ejercen también funciones esenciales en el funcionamiento del sistema nervioso, las vitaminas A y D como reguladores de la expresión génica de todas las células del organismo, la C en la síntesis de todas las estructuras (colágeno, hueso, tendones...) así como de elementos reguladores y neuromoduladores (hidroxilación: serotonina, dopamina) y junto a con la vitamina E con función antioxidante. Por último determinados minerales tienen también una función esencial en el desarrollo del sistema nervioso. Es el caso del yodo, que por medio de la formación de hormonas tiroideas desempeña esta función en los periodo prenatal y neonatal, o el hierro, que modula el desarrollo cerebral y su deficiencia en la primera infancia altera la función cognitiva de forma significativa [1].

OBJETIVOS:

A lo largo de este trabajo se analizarán los aspectos más relevantes del efecto de la dieta sobre la salud mental. Para ello se realizará un análisis de aquellos componentes de la misma especialmente implicados en la prevención de afecciones que incidan sobre la salud mental, de manera que contribuyan a la prevención o enlentecimiento de las patologías más prevalentes en la actualidad como la depresión, la ansiedad o las enfermedades neurodegenerativas. Consecuentemente se podrán determinar las relaciones nutricionales que podrían favorecer su desarrollo temprano como factores de riesgo nutricional en relación a la enfermedad mental.

METODOLOGÍA:

Este trabajo se ha realizado a través de la documentación obtenida en bases de datos bibliográficas, a partir de artículos de divulgación científica contrastada, publicados en revistas de impacto (SCI), para asegurar la veracidad de los resultados de las mismas, y

consecuentemente que las conclusiones del presente trabajo de fin de grado, se basa en resultados obtenidos de trabajos con un rigor científico ya validado de las últimas investigaciones y experimentaciones con el fin *de actualizar el conocimiento relativo al tratamiento desde un punto de vista dietético de las enfermedades mentales* sobre las que más repercute la nutrición.

RESULTADOS:

A. DEPRESIÓN, ANSIEDAD Y ESTRÉS:

Ansiedad y estrés:

La mayoría de estudios experimentales que relacionan nutrición y ansiedad se realizan en modelos animales debido a que los efectos de la **restricción calórica** en humanos donde se ha comprobado mayoritariamente, es en personas de edad avanzada (menores ingestas), por lo que pueden existir factores contundentes que pueden influir en las conclusiones que se extraigan del estudio.

En modelos animales se ha asociado el comportamiento depresivo con bajos niveles de neurogénesis en el hipocampo. Además, niveles alterados de marcadores inflamatorios asociados a la edad se relacionan con estados de ansiedad y desórdenes depresivos. Estudios de estos parámetros con animales, tales como el de *Riddle. M. C y McKenna M. C. en 2013*, [2] han probado que la restricción calórica que mantienen adecuados los niveles de vitaminas y minerales esenciales ayudan a la desaparición de la sensación de angustia o miedo a través de mecanismos dependientes de serotonina.

Sin embargo otros estudios como el dirigido por *Jahng. J. W. y Kim J G.*, en 2007, [3] demuestran que con restricciones calóricas del 50-60% de la energía, el comportamiento de ansiedad y depresión ha sido más notable y los niveles de serotonina más bajos. Esto invita a pensar en la influencia de otros factores independientes de la dieta que pudieran modular estos efectos, como la edad, entre otros. Por ello, existe la necesidad de nuevos estudios de investigación que puedan aclarar el conocimiento sobre los beneficios de la restricción calórica sobre la salud mental.

Por otro lado, algunos estudios demuestran que la combinación del tratamiento con antidepresivos y el seguimiento de una dieta hipocalórica produce un efecto sinérgico que ayuda a mejorar el estado depresivo y con ello posibilita la disminución de las dosis del tratamiento. Cabe destacar entre ellos, un estudio de cohortes de hombres malaltos de 32 años

sometidos a restricción calórica en un 25% de su energía habitual, combinado con días de ayudo total, en el cual se observó una reducción en los niveles de tensión, mal humor, confusión y depresión, todo ello coincidente con una disminución del peso, IMC y de proporción de grasa corporal [3].

Depresión:

La inclusión de ***polifenoles*** en la dieta de manera regular se ha visto, mejora positivamente la salud mental, debido probablemente a un aumento en la plasticidad cerebral.

El resveratrol es un estilbenoide que inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina al tiempo que disminuye los comportamientos de ansiedad y depresión gracias a un aumento de los mismos en la zona del hipocampo. La ingesta de trans-resveratrol inhibe la acción de la MAO-A en determinadas zonas del cerebro [4]. Tanto es así que, existen estudios que demuestran que pacientes con depresión tratados con trans-resveratrol consiguen disminuir su estado de depresión, con un fenotipo comparable a los tratados con fluoxetina [5].

Por su parte los **ácidos grasos poliinsaturados** han demostrado acción asociada a la disminución de síntomas depresivos a niveles similares a los alcanzados por la fluoxetina. Concretamente el EPA ha demostrado estos efectos en humanos.

Reportando estos estudios, se ha visto que el consumo de pescado de forma frecuente está relacionado con una reducción del riesgo de depresión y suicidio y mejor estado de salud mental así como menor prevalencia de depresión postparto. [5]

Uno de los tratamientos más habituales de este tipo de trastornos son las ***vitaminas***. Son muchos los estudios que demuestran su eficacia en determinados casos y bajo las indicaciones adecuadas por los facultativos. Así en el Reykjavik Study [6] un estudio con una cohorte de 5000 personas de edad avanzada residentes en países septentrionales, basándose principalmente en el análisis de los niveles de vitamina D en suero por medio de técnicas inmunocompetentes, de muy alta sensibilidad en sus resultados. El hecho de que se incluyeran personas de avanzada edad en los criterios de inclusión del estudio se debe a que en esta población es en la que se ha observado un mayor riesgo de salud por dichas descompensaciones en los niveles sanguíneos debido a la frecuente presencia de otras patologías, las cuales pueden verse agravadas por la ansiedad y/o depresión. Su estilo de vida (con frecuencia sedentaria) así como su dieta y su situación económica pueden contribuir a la aparición de este trastorno mental, a menudo con mayor frecuencia que en otros sectores de la

población. Por su mayor predisposición y las repercusiones que pueden llegar a tener en ellos se consideraron una cohorte adecuada para el estudio. El objetivo principal fue determinar la asociación entre los niveles de vitamina D y la depresión. Los resultados demostraron que la mayor parte de los hombres del estudio con depresión, vivían solos, tenían un IMC más elevado, consumían alcohol o tabaco y no tomaban complejos multivitamínicos. Lo más relevante fue que los resultados determinaron que la exposición al sol y la complementación con vitamina D determinan en gran parte la aparición o no de depresión. [7].

B. NEURODEGENERACIÓN Y ALZHEIMER

Plasticidad cerebral:

Son numerosos los estudios que a menudo han tratado de demostrar la influencia del tipo de dieta sobre la salud mental. Una de las dianas principales de patologías como la depresión, la ansiedad u otras que afectan a la neurodegeneración o la pérdida de memoria, conocimiento y/o razón, son los cambios en la plasticidad cerebral. La funcionalidad cerebral viene determinada por una serie de mecanismos que se modifican con la edad y que parecen responsables de la aparición de modificaciones en determinadas zonas del cerebro.

La protección neuronal, la neurogénesis o la producción de marcadores inflamatorios asociados a la edad son ejemplos de algunos de los mecanismos que influyen sobre la plasticidad cerebral. Es por ello que la acción y las consecuencias de los distintos tipos de ingestas sobre áreas tales como el giro dentado y el hipocampo son de especial trascendencia en estudios de enfermedades neurodegenerativas.

La plasticidad cerebral se ve condicionada por los hábitos alimenticios tanto en composición, como en cantidad y frecuencia. Está comprobado, según el estudio de *Mattson M. P.* de 2012 que una **restricción calórica** que mantenga los niveles adecuados de minerales, vitaminas y demás biomoléculas esenciales puede ayudar a mejorar la plasticidad cerebral por medio de una mejora en la resistencia sináptica al metabolismo y el daño oxidativo así como también por la modulación del número, estructura y funcionalidad de la sinapsis [8]. Además la restricción calórica interfiere en la diferenciación de la expresión de una serie de genes de los cuales un porcentaje del 25% están implicados en la plasticidad sináptica, la cual se ve beneficiada al mismo tiempo por la estabilización de los niveles de receptores de glutamato y proteínas sinápticas necesarias para la estimulación y transmisión neuronal que permite el aprendizaje y la memoria en el hipocampo [9]. Con el debido seguimiento, pudo observarse

que, un dieta de este tipo supuso una mejora considerable en la memoria de trabajo a largo plazo en estudios con ratones [10].

Por otro lado y dentro del mismo estudio, se descubrió la existencia de indicios de que la combinación de este factor con la práctica de ejercicio puede provocar un efecto sinérgico en el que se logre mejorar los niveles de marcadores de la inflamación asociados a la edad, responsables de la inhibición de la neurogénesis. Sin embargo es obvia la necesidad de nuevos estudios que lo comprueben, ya que factores como la edad o la obesidad pueden dar lugar a ambigüedad en los resultados obtenidos, llegando a ser factores de confusión dentro del estudio, como se observó en el estudio de *Kishi T. y Sunagawa K., en 2012* [11].

Un estudio paralelo dirigido por los mismos investigadores demostró que la práctica de períodos de ayuno a intervalos de tiempo puede tener otro tipo de beneficios también relacionados con la funcionalidad del hipocampo tales como la resistencia a la degeneración inducida por agentes químicos. Los beneficios de esta dieta interrumpida se asociaron también con la preservación de la memoria y el aprendizaje en 2005, en el estudio que realizaron *Mattson M. P. y Wan R.* para el *Journal of Nutritional Biochemistry* [8]; más adelante en 2008, se corroboró con el estudio de *Gillette-Guyonnet S.y Vellas B.* [12].

Es importante remarcar que los estudios a los que se hace referencia se realizaron en animales y por tanto no son concluyentes todavía. La variabilidad genética inter e intraespecífica obstaculiza la extrapolación de los resultados sobre humanos.

Además de su ya conocida acción antioxidante, a los **polifenoles** se les han atribuido otras muchas funciones relacionadas con la actividad neuronal, como efectos neuroprotectores y la modulación de vías celulares relacionadas con procesos neuronales y con la plasticidad sináptica. Lo que es aún más, en estudios con roedores se ha podido observar que están relacionados con la modulación del factor de transcripción CREB, responsable de la expresión de marcadores inflamatorios asociados a la edad, que como ya se ha mencionado interfieren en la inhibición de la neurogénesis.

Algunos estudios demuestran que el resveratrol puede ejercer efectos beneficiosos en la plasticidad neuronal y por tanto, en la mejora de la función cognitiva. Los estudios de *Harada et al.*, demostraron la mejora de la angiogénesis, neurogénesis y función cognitiva en el hipocampo a partir de la acción del resveratrol sobre este, a través de la estimulación gastrointestinal que lleva a un incremento de la expresión del factor IGF-I en el hipocampo.

Recientemente, el estudio de investigación de *Dal-Pan* encontró resultados similares al realizar una restricción calórica del 70% durante un periodo de 18 meses (el mismo que para el estudio de Harada) en primates adultos.

Con ello se nos presentan diversas opciones ante la problemática de una posible patología neuronal que afecte a la función cognitiva del hipocampo: la suplementación con polifenoles y la restricción calórica.

Ello nos invita a continuar con estudios acerca de la influencia de la dieta sobre nuestra función cognitiva, para ampliar el abanico de posibilidades y complementar el seguimiento de estas patologías con intervenciones dietéticas.

Los **ácidos grasos poliinsaturados** han demostrado también ser esenciales para la función del sistema nervioso central, dada la riqueza lipídica natural del cerebro. Según el estudio de Cederholm T. y Salem N. Jr. para el *Advances in Nutrition* en 2013 [13], los ácidos grasos omega-3 (DHA docosahexanoico y EPA eicosapentanoico) son especialmente considerados esenciales debido a que sus niveles dependen de manera directamente proporcional a la ingesta por la dieta.

La acción de los ácidos grasos omega-3 aumenta la fluidez de las membranas celulares desplazando el colesterol desde la membrana plasmática. Además con ello se consigue mejorar la unión a receptores, que serán más numerosos, y la funcionalidad de los canales iónicos. Estos efectos junto con la modulación de procesos de transducción, logran mejorar la neurotransmisión y señalización para una función cognitiva óptima.

Al estudiarse sobre roedores la suplementación de los ácidos grasos poliinsaturados [14] se demostró una mejoría significativa en la neurogénesis del hipocampo lo cual implica una mejor funcionalidad para una correcta función cognitiva. Más concretamente el EPA es capaz de disminuir la muerte celular. En conjunto ambos efectos contribuyen al buen funcionamiento del hipocampo [5].

Además se ha visto que estos compuestos poseen actividad antiinflamatoria, lo cual resulta muy beneficioso en situaciones tales como enfermedades que cursen con inflamación neuronal. En un estudio acerca de la función antiinflamatoria de los ácidos grasos poliinsaturados publicado por un grupo de investigadores italianos [15] se probó la actividad del DHA en pacientes con daño de médula ósea: los resultados mostrarán una disminución de la reactividad de los astrocitos, la expresión de citoquinas pro-inflamatorias (TNF-alfa), la actividad apoptótica y en definitiva el grado de inflamación del tejido neuronal de la médula espinal.

Dentro de los compuestos de naturaleza lipídica el **butirato**, un ácido graso de cadena corta, es de especial interés en este ámbito. Se trata de un subproducto de la degradación de la fibra por los microorganismos que componen la microbiota del intestino, concretamente, en el colon (*Clostridium*, *Eubacterium* y *Butyrivibrio*). A este compuesto se le han atribuido funciones terapéuticas en enfermedades neurodegenerativas y desórdenes psicológicos por su acción histona-desacetilasa, así como también por ser un metabolito útil en la producción de ATP (especialmente para los colonocitos) así como activador del receptor acoplado a proteína G según un estudio de *Megan W. B.*, *Ishra A.* en el 2016 [16]. Al estudiar el impacto de una dieta “productora de butirato”, rica en almidones resistentes (propios de legumbres y granos) y fructo-oligosacáridos (FOS) (presentes p.e. en plátanos y cebollas) en ratas, se observó un aumento en la producción de butirato manteniéndose el número de bacterias anaerobias. El butirato puede ser también obtenido a partir de la oxidación de ácidos grasos y glucosa aunque en menor cantidad, en células de mamíferos. Asimismo pueden encontrarse en la dieta en forma de aceite vegetal y grasas animales (mantequilla fuente de butirato muy importante). Es por estas propiedades, por lo que se ha estudiado el efecto del butirato sódico en numerosos estudios farmacológicos, observándose notables mejorías en lo que respecta al incremento de la acetilación de histonas, la expresión de genes relacionados con la regeneración, la plasticidad y la supervivencia. Su efectividad se ha visto probada en 2016 en un estudio para *El servier*, en modelos de enfermedad de Huntington por investigadores entre los que destacan *Megan W. B.* y *Ishra A.*, en los que el butirato sódico evita la acetilación de histonas, de manera que se previene la muerte neuronal y se incrementa la esperanza de vida de los ratones [17].

También han podido evaluarse sus beneficios en casos de enfermedad de demencia o inducida por toxicidad. En ratones con Alzheimer inducido se obtuvo una desacetilación de histonas mucho mayor que afectó a la expresión de genes del aprendizaje lo cual permitió una mejoría significativa incluso en estados avanzados de la enfermedad.

A pesar de estas evidencias, todavía deben validarse muchos resultados de estos estudios. En un futuro, podrán compaginarse tratamientos farmacológicos y dietéticos para obtener resultados mejores [18].

Alzheimer:

La exposición a la proteína β amiloide y la vulnerabilidad al daño de las sinapsis, son ambos factores cuya combinación contribuye gravemente al deterioro cognitivo y a la aparición de

patologías neurodegenerativas como el Alzheimer. Estudios en humanos como el de *Tytus M. y Gisele D.* en el año 2014, han demostrado niveles anormales de marcadores inflamatorios asociados a la edad en estados preclínicos y postmortem [19].

El papel de la nutrición resulta, una vez más, un aspecto esencial en el tratamiento de Alzheimer.

De nuevo nos encontramos con los beneficios de la **restricción calórica**. *Wu et al.*, estudiaron este factor, comprobando los efectos de una restricción del 30% durante 4 meses en roedores transgénicos con Alzheimer. Esta dieta hizo posible la regulación genética asociada con neurogénesis y plasticidad sináptica del hipocampo así como también la regulación a la baja de la expresión de genes responsables de la producción de marcadores inflamatorios. También se obtuvo una atenuación significativa en la atrofia del hipocampo y la activación de la caspasa-3 y la fosforilación de la proteína tau.

Los resultados obtenidos en los ensayos con animales concuerdan con las conclusiones extraídas de estudios epidemiológicos tales como el de *Gillette-Guyonnet S. y Vellas B.* en el 2008, en las que se asocian dietas hipercalóricas con un incremento del desarrollo de Alzheimer [20]. Esto a su vez coincide con las deducciones del reciente estudio de casos y controles de *Geda*, que relaciona la ingesta hipercalórica con una duplicación del riesgo de padecer discapacidades cognitivas. *Luchsinger et al.* en un estudio epidemiológico observó un riesgo mucho más elevado de padecer Alzheimer en pacientes que, portando el alelo ApoE4, llevaban una dieta hipercalórica y rica en grasas saturadas. En apoyo a esto, estudios de la misma metodología revelan que individuos que habitualmente acotan su dieta a alimentos bajos en grasas tienen menor riesgo en el desarrollo de esta enfermedad [5].

Se ha visto que el consumo excesivo de **azúcar de absorción rápida** puede contribuir a la formación de unos complejos conocidos como productos finales de glicosidación avanzada (“AGE, advanced glycation ending products”) los cuales se han encontrado en los ovillos neurofibrilares tan característicos del Alzheimer y su presencia acelera significativamente la formación de placas de β amiloide [21]. La formación de estos complejos tiene lugar a partir del revestimiento de proteínas por azúcar. Este proceso se ve facilitado cuando los niveles de azúcar en sangre son elevados, y se sufren frecuentes picos de subidas y bajadas de azúcar que a menudo conducen a episodios eventuales mente en blanco o pérdida de memoria. La necesidad de azúcar se hace cada vez más presente con motivo de estos picos y en respuesta el organismo suele desarrollar hiperinsulinemia, y consecuentemente hipoglucemia, lo que conduce a desabastecimiento de las células. Con la hiperinsulinemia el organismo termina

cediendo y aparece resistencia a la insulina, lo que establece la situación contraria: hiperglucemia. Este cuadro se conoce como diabetes de tipo 2. Es por ello que esta enfermedad, se dice, afecta en gran medida a padecer Alzheimer o demencia.

Por otro lado se ha comprobado que la suplementación con **vitaminas**, especialmente del grupo B, es de gran ayuda para la prevención del Alzheimer por varios motivos. En primer lugar la niacina es esencial en la utilización del oxígeno, ya que se incorpora al coenzima NAD cuya presencia es importante en muchas de las reacciones en las que interviene el oxígeno [22]. Además está implicada como ácido nicotínico en la mejora de la circulación, que es fundamental para el buen funcionamiento cerebral así como para su oxigenación y nutrición, según se determinó en el estudio de 1993-2002 de *Morris M.* del Instituto Rush para el Envejecimiento Saludable del Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Atlanta, Georgia (Estados Unidos).

Por otra parte, la suplementación con vitaminas ayudan en la reversión de la depresión y también en su prevención como ya hemos visto en puntos anteriores. Esto es algo esencial en pacientes con Alzheimer, que a menudo son personas de edad avanzada en quienes la depresión ocurre con mayor frecuencia que en personas jóvenes. Además esta patología puede ocasionar confusión mental y agotamiento lo cual a su vez exagera aun más las dificultades cognitivas de la enfermedad.

Vitaminas como la A, C y E, así como también algunos minerales como el Zinc y el Selenio son clave en la regeneración del estado de ánimo y la memoria [22]. Se trata de antioxidantes, sustancias que protegen de la oxidación y mejoran el aporte de oxígeno al cerebro. También las vitaminas del grupo B cumplen un importante papel antioxidante: es el caso de la B2 que participa en la regeneración del glutatión, la B3, cofactor de la respiración celular (también de neuronas).

Las vitaminas C y E actúan a nivel cerebral frenando la enfermedad de Alzheimer y la demencia, especialmente cuando actúan en conjunto, ya que su efecto sinérgico potencia todavía más la acción antioxidante. La vitamina E de naturaleza liposoluble, protege el tejido graso del cerebro, previniendo la alteración de los ácidos grasos que se oxidan de las neuronas. La vitamina C, acoplada a la E, regenera el estatus antioxidante asegurando una buena funcionalidad neuronal.

En un estudio publicado por *Sano M. et al.*, del Journal of Medicine en 1997, enfermos de Alzheimer fueron tratados con la misma dosis de vitamina E, selegilina o un placebo: los

resultados demostraron que la vitamina E frenaba el avance de la enfermedad mucho más [23].

La *demencia frontotemporal* es otra enfermedad que afecta a la salud mental que se ha asociado a través de numerosos estudios con determinados patrones nutricionales. Concretamente, existen estudios que correlacionan la demencia frontotemporal, semántica y el Alzheimer. En un estudio realizado durante los años 2013 a 2015, basado en el cuestionario de hábitos alimenticios y apetito con el inventario de comportamiento de Cambridge, se observó la necesidad nutricional de cada individuo y se estableció una relación directa entre la patología que padecía y su ingesta. Por medio de técnicas como resonancias magnéticas de alta resolución pudo determinarse la densidad de la materia gris cerebral en los pacientes y su conexión con sus hábitos alimenticios.

Se trataba de un estudio en el que los participantes realizaban una ingesta ad libitum para la toma de un desayuno. Pudo comprobarse que los pacientes que ingirieron mayor media calórica fueron los que padecían demencia frontotemporal, seguidos por los afectados por Alzheimer con una diferencia de casi 700 calorías y finalmente por el grupo con demencia semántica. Los pacientes con demencia frontotemporal mostraron una clara necesidad de alimentos ricos en sacarosa en relación con los demás grupos. Estas diferencias entre sí se deben principalmente al nivel de atrofia de las redes neuronales en unas y otras patologías.

Este tipo de estudios ponen de manifiesto la incidencia de la alimentación sobre la capacidad de neuroregeneración. A pesar de los numerosos estudios actuales, se hacen necesarias nuevas investigaciones que corroboren las hipótesis obtenidas hasta el momento. Son muchas las patologías neurodegenerativas que se ven afectadas por la nutrición; pero cada vez hay más evidencias de que por medio de la dietética se pueden evitar, frenar e incluso revertir muchas de estas afecciones [24].

DISCUSIÓN:

Los estudios de referencia expuestos a lo largo del presente trabajo resultarán útiles para la extracción de una conclusión global aplicable a casos actuales.

Uno de los experimentos que mejores resultados ha demostrado proporcionar en lo que se refiere a la modificación de la dieta para el tratamiento de la ansiedad, es la *restricción*

calórica, un método que ha demostrado tener un efecto muy beneficioso en el control de la ansiedad en pacientes de edad avanzada. Sin embargo al incrementar la restricción calórica hacia extremos más límites se comprueba que los resultados pueden no ser tan efectivos. Al igual que sucede con otros estudios que ponen a prueba los efectos de la restricción calórica (como su acción sobre el mantenimiento de la plasticidad cerebral o la prevención de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer) la presencia de factores de confusión tales como ***la edad limitan la extrapolación de los resultados*** e invitan a la experimentación con nuevas cohortes.

Es el caso de estudios en los que se puso a prueba su eficacia en el mantenimiento de la plasticidad cerebral, dependiente de la resistencia, estructura, número y funcionalidad sináptica y del daño oxidativo; de nuevo ***la edad constituyó un factor de confusión, así como también lo fue la obesidad***, de manera que distorsionaron los resultados haciendo patente la necesidad e nuevos estudios experimentales con poblaciones diferentes. Sin embargo este hecho cambia por completo las condiciones del estudio, dado que este estaba dirigido a personas de edad avanzada porque era en este tipo de cohortes en las que se perseguía conocer los efectos de determinadas dietas, puesto que son en ellos en quienes se presentan estas patologías de la salud mental con mayor frecuencia.

Se vio también que la ***restricción calórica puede tener efectos a largo plazo en la memoria de trabajo*** como consecuencia de la modificación de genes que codifican proteínas que interfieren en la plasticidad sináptica.

Asimismo su ***capacidad para normalizar los niveles de marcadores de la inflamación asociados a la edad***, es clave para permitir la neurogénesis, mecanismo esencial para una buena plasticidad mental.

También la combinación de periodos de ayuno con dieta normal intercalada ha demostrado efectos muy positivos al respecto, asociándose con la preservación de la memoria y el aprendizaje.

Otros estudios demuestran que la inclusión de ***polifenoles***, tales como el resveratrol, alcanzando niveles determinados en el organismo ***mejora el estado de depresión y ansiedad*** ya que logra incrementar los niveles de neurotransmisores como la noradrenalina y la serotonina, al inhibir la acción de la MAO-A en determinadas zonas del cerebro.

Son numerosos los estudios que asocian al resveratrol otras cualidades beneficiosas en la salud mental además de por su acción antioxidante, relacionándolo a menudo con una mejora

en la cognición y la memoria debido a que se ve involucrado en el funcionamiento de ciertas rutas celulares neuronales.

La acción antioxidante es esencial para el correcto funcionamiento cerebral y orgánico. Durante los últimos años han sido muchos los estudios que han probado los beneficios del aceite de oliva con respecto a patologías del sistema circulatorio; y son cada vez más los resultados que demuestran su eficacia en la prevención de las mismas. Estudios que lo corroboran son por ejemplo el estudio “Predimed” presentado por el Journal of the American Medical Association (JAMA) publicado en el 2014; o el estudio publicado por Journal of Neurology en el 2011 en el que se demostró una disminución del 41% del riesgo de sufrir infartos cerebrales en personas mayores de 65 años que incluían en su dieta aderezos o fritos con aceite de oliva, en relación a personas que no lo hacían.

El aceite de oliva virgen extra cuenta, además, en su composición con ácidos grasos monoinsaturados, que son esenciales en la estabilización de la membrana celular; y con vitamina E, que actúa como antioxidante evitando el enranciamiento de los ácidos grasos del propio aceite, y participa en la regeneración lipídica de las membranas celulares.

Por su parte los *ácidos grasos poliinsaturados* (como el EPA) también han demostrado actividad frente a la depresión en humanos. Los ácidos grasos omega-3 esenciales actúan a nivel de la membrana celular así como también en procesos de transducción que facilitan una correcta neurosinapsis lo cual hace de estas moléculas lipídicas, sustancias esenciales en el correcto funcionamiento del sistema nervioso central.

En lo referente al perfil lipídico es importante descartar de la dieta el consumo de productos lácteos con alto contenido en grasa (a saber, quesos curados), carnes rojas o mantequilla. Un investigación del Centro Médico de la Universidad Columbia de Nueva York concluyó que las personas que siguen una dieta con bajo consumo de este tipo de alimentos, y basada principalmente en frutos secos, pescados, carne de ave, hortalizas y verduras tienen la mitad de riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer [26].

A pesar del amplio abanico de posibilidades que existe actualmente en lo que concierne al tratamiento de la salud mental, las *vitaminas* son el parámetro más empleado. La complementación con vitaminas es un tratamiento muy utilizado especialmente en personas de edad avanzada, quienes por las características de su estilo de vida y sus condiciones son más propensas a padecer depresión.

La presencia de vitaminas en el aceite de oliva virgen extra constituye una fuente vitamínica importante, y un gran aporte de antioxidantes; además los ácidos grasos monoinsaturados participan en una adecuada estabilidad de membranas celulares. Además la presencia de polifenoles mejoran todavía más sus propiedades.

CONCLUSIONES:

La extrapolación de los resultados de todos estos estudios se traduce en una dieta óptima. La dieta ha de entenderse como una herramienta esencial y de gran utilidad en el tratamiento de casi todas las patologías, y en este caso para favorecer la salud mental. El ámbito farmacológico y el dietético van de la mano y su combinación ha demostrado un efecto sinérgico difícil de lograr de ningún otro modo. Además y lo que es más importante, la dieta óptima junto con el ejercicio adecuado, puede posponer la introducción de la medicación a etapas más tardías de la vida, con el especial beneficio que esto supone para la salud y la mejor calidad de vida de toda la población.

Con respecto a la **energía**, se debe considerar la protección de las dietas al reducir su contenido neto de forma moderada, y aumentar paralelamente la actividad física de forma adecuada y sostenida.

En relación al **perfil graso** de la dieta óptima, las grasas esenciales que se han mencionado a lo largo del trabajo, se podrían incluir por medio de pescados blancos (2) y grasos (2) cuatro veces a la semana. Otros tipos de ácidos grasos poliinsaturados, están en alimentos vegetales y son los frutos secos (PUFA y omega 3). Esto ayudará a incrementar sus niveles, lo cual tendrá notables beneficios en individuos con depresión, ansiedad y enfermedades neurodegenerativas, debido a la naturaleza altamente lipídica del sistema nervioso central y por su alto contenido en estos ácidos grasos esenciales para la neurogénesis y un buen efecto antiinflamatorio, que será beneficioso para la prevención del desarrollo de estas patologías.

En este punto intervienen también los componentes **antioxidantes**, los cuales pueden incluirse en la dieta por medio de alimentos tales como **fruta fresca** (tres raciones/día) de las cuales una conviene que sea de frutas rojas. También es necesario incluir en la dieta cuatro raciones diarias de **verduras de hoja verde y hortalizas** de raíz como brócoli, espinacas, berros, zanahorias, coles de Bruselas o judías verdes. Asimismo, sería bueno introducir alimentos ricos en ácido fólico como las alubias, especias y semillas.

Además se deben **evitar altas proporciones de grasas saturadas**, que están presentes en los alimentos procesados, los embutidos, los lácteos enteros y las carnes, de los cuales debemos reducir y moderar su consumo.

Todas las dietas deben presentar un **aceite de muy buena calidad** como es el “aceite de oliva virgen extra” que ha demostrado entre otros el efecto protector en la prevención de la tensión arterial, la inflamación, y disminuyendo la prevalencia de infartos cerebrales, además de la rica composición de su perfil de ácidos grasos monoinsaturados tan importante para una adecuada estabilidad de las membranas celulares. Además estos aceites son muy ricos en polifenoles, los cuales poseen propiedades antioxidantes y protectoras frente a estas enfermedades.

Para frenar los efectos de las alteraciones degenerativas, hemos visto la importancia de **evitar los azúcares simples refinados** por su efecto sobre la obesidad y la degeneración metabólica a nivel neuronal por la glicosidación proteica, que produce alteraciones importantes en los procesos neurodegenerativos. La dieta óptima ha de incluir azúcares de absorción lenta, como productos integrales, y evitar alimentos refinados (harinas y azúcares integrales). Puede mejorarse aun más consumiendo cuatro raciones de cereales integrales al día [22].

BIBLIOGRAFÍA:

1. Gil A. *Nutrición Clínica T IV: T38 “Nutrición y Enfermedades Neurológicas” En: Tratado de Nutrición. ISBN: 978-84-9835-349-5. Ed Panamericana SA. Madrid 2010.*
2. Riddle M. C, McKenna M.C., Y. Yoon et al., “Caloric restriction enhances fear extinction learning in mice,” *Neuropsychopharmacology* 2013. 38: 930–937.
3. Jahng J. W., Kim J. G. et al, “Chronic food restriction in young rats results in depression and anxiety-like behaviors with decreased expression of serotonin reuptake transporter,” *Brain Research*, 2007, vol. 1150, no. 1, pp. 100–107.
4. Seyed M.N., Daglia M. et al; “Natural products, micronutrients, and nutraceuticals for the treatment of depression”; *Nutritional Neuroscience: An International Journal on Nutrition, Diet and Nervous System*; noviembre de 2015.
5. Tytus M., Gisele P. et al; “Effects of Diet on Brain Plasticity in Animal and Human Studies: Mind the Gap”; *Neural Plasticity, Hindawi*; mayo 2014.

6. Harris T.B., Launer L.J. et al.; *Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study: multidisciplinary applied phenomics. Am J Epidemiol* 165, 1076–1087; 2007.
7. Cindy M., Thorhallur I. Halldorsson y Gudny E., “Depression and serum 25-OHvitamin D in older adults living at northern latitudes- AGES-Reykjavik Study”;; *Journal Nutritional Science*; noviembre de 2015J.
8. Mattson M. P., “Energy intake and exercise as determinants of brain health and vulnerability to injury and disease,” *Cell Metabolism*, 2012, vol. 16, no. 6, pp. 706–722.
9. Stranahan A. M. y Mattson M. P., “Bidirectional metabolic regulation of neurocognitive function,” *Neurobiology of Learning and Memory*, vol. 96, no. 4, pp. 507–516, 2011; Adams M. M., Shi L., Linville M. C., et al., “Caloric restriction and age affect synaptic proteins in hippocampal CA3 and spatial learning ability,” *Experimental Neurology*, 2008, vol. 211, no. 1, pp. 141–149.
10. Kuhla A., Lange S. et al., “Lifelong caloric restriction increases working memory in mice,” *PLoS ONE*, vol. 8, no. 7, Article ID e68778, 2013; M. Q. Steinman, K. K. Crean, y B. C. Trainor, “Photoperiod interacts with food restriction in performance in the Barnes maze in female California mice,” *European Journal of Neuroscience*, 2011, vol. 33, no. 2, pp. 361–370.
11. Kishi T.y Sunagawa K., “Exercise training plus calorie restriction causes synergistic protection against cognitive decline via up-regulation of BDNF in hippocampus of stroke-prone hypertensive rats,” in *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference*, 2012, vol. 2012, pp. 6764–6767.
12. Gillette-Guyonnet S. y Vellas B., *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 2008.
13. Cederholm T., Salem N. Jr., et al; “Omega-3 fatty acids in the prevention of cognitive decline in humans,” *Advances in Nutrition*, 2013, vol. 4, no. 6, pp. 672–676.
14. Niculescu M. D., Lupu D. S. et al, “Maternal α -linolenic acid availability during gestation and lactation alters the postnatal hippocampal development in the mouse offspring,” *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2011, vol. 29, no. 8, pp. 795–802.
15. Paterniti I., Impellizzeri D. et al; “*Journal of neuroinflammation*”, 2014.
16. Megan W. B., Ishra A., et al; “Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: Can a high fiber diet improve brain health?”; *el sevier*, febrero de 2016, p.2;.

17. Megan W. B., Ishra A. et al; *“Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: Can a high fiber diet improve brain health?”*; *el sevier*, febrero de 2016, p. 3.
18. Megan W. B., Ishraq A., et al; *Neuroscience Letters*; *“Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: Can a high fiber diet improve brain health?”*; *El Sevier*; febrero de 2016.
19. Tytus M., Gisele D. et al; *“Effects of Diet on Brain Plasticity in Animal and Human Studies: Mind the Gap”*; Mayo de 2014; apartado 2.5.
20. Gillette-Guyonnet S. y Vellas B., *“Caloric restriction and brain function,” Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 2008vol. 11, no. 6, pp. 686–692.
21. Patrick Holford; *“Plan de prevención del Alzheimer: diez formas de frenar la pérdida de memoria”*; 2013; RBA; capítulo 13 p. 189- 195.
22. Holford P.; *“Plan de prevención del alzheimer: Otras vitaminas, minerales y aminoácidos que refuerzan la memoria”*; RBA; 2013;cap. 9.
23. Holford P.; *“Plan de prevención del Alzheimer: diez formas de frenar la pérdida de memoria”*; 2013; RBA; capítulo 8, 131-144.
24. Holford P.; *“Plan de prevención del Alzheimer, diez formas de frenar la pérdida de memoria”*; 2013; RBA.
25. Rebekah M, Ahmed, MBBS, et al.; *Assesment of Eating Behavior Disturbance and Associated Neural Networks in Frontotemporal Dementia*; *JAMA Neurology*; Marzo 2016.
26. Gu Y et al. ; *“Food combination and AlzheimerDisease Risk” Archives of Neurology*, 67(6), 2010.