

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

**La Alimentación en las Enfermedades Neurodegenerativas: El rol de
Carbohidratos, Gluten y Grasas**

Proyecto de investigación.

Daniel Alejandro Caamaño Galarza

Nutrición Humana

Trabajo de titulación presentado como requisito
Para la obtención del título de
Licenciado en Nutrición Humana

Quito, 16 de diciembre de 2015

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

COLEGIO DE CIENCIAS DE LA SALUD

HOJA DE CALIFICACIÓN DE TRABAJO DE TITULACIÓN

La Alimentación en las Enfermedades Neurodegenerativas: El rol de
Carbohidratos, Gluten y Grasas

Daniel Alejandro Caamaño Galarza

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Maribel Chisaguano, Ph.D.

Firma del profesor

Quito, 16 de Diciembre de 2015

Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: _____

Nombres y apellidos: Daniel Alejandro Caamaño Galarza

Código: 00074460

Cédula de Identidad: 171507000-7

Quito, 16 de Diciembre de 2015

RESUMEN

Las enfermedades neurodegenerativas son enfermedades de origen multifactorial, donde la genética y el medio ambiente juegan un papel crucial. La alimentación es un factor no-genético con influencia trascendental en el funcionamiento adecuado del cerebro, por ende la adecuada identificación de los componentes que promuevan su deterioro o lo protejan resulta crucial a la hora de prevenir o tratar las enfermedades neurodegenerativas producidas por el deterioro del cerebro. Diversos estudios han explorado el papel de la dieta sobre algunas de estas enfermedades. Así, el objetivo de esta revisión bibliográfica fue describir la importancia de la alimentación y su papel en la prevención y tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas. Para el análisis, se seleccionaron especialmente estudios de cohortes longitudinales, estudios experimentales en varios grupos de edades, desde niños hasta adultos mayores, que buscaron objetivos comunes. Los resultados demuestran, en su mayoría, que la alta ingestión de carbohidratos y gluten están asociados con un deterioro cerebral acelerado. Así, niveles altos de glucosa (indicadores como hemoglobina A1C) se asocian con el estrés oxidativo y glicación con efectos como deterioro cognitivo, y pérdida de tejido cerebral. Además, se ha evidenciado que existe una fuerte vinculación entre la obesidad y pérdida de tejido cerebral. La inflamación provocada por el gluten se relaciona con el deterioro cognitivo y con enfermedades como Alzheimer, Parkinson, Esclerosis Múltiple, Autismo y Depresión. Por otro lado, se ha demostrado que el consumo de ácidos grasos omega-3 y consumo de pescado está asociado con un bajo riesgo de desarrollar estas enfermedades, teniendo efectos protectores en los tejidos neuronales. Finalmente se conoció que niveles bajos de colesterol-LDL se asociaron con un mayor deterioro cognitivo y un incremento en el riesgo de desarrollar Alzheimer y depresión. A pesar de que los resultados no son consistentes en su totalidad, por lo que se requieren de más investigaciones científicas en este campo, no podemos dejar de mencionar la contribución de la alimentación sobre la aparición y tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Es de vital importancia resaltar estos hallazgos y comenzar a implementar esta evidencia en tratamientos integrales de prevención de estas enfermedades.

Palabras clave: Enfermedades Neurodegenerativas, intolerancia al gluten, hiperglicemia, Omega-3, Colesterol-LDL, obesidad, deterioro cognitivo, carbohidratos, grasas.

ABSTRACT

Neurodegenerative diseases have both genetic and environmental influences. Nutrition is non-genetic factors that have a transcendental influence on prevention and treatment of these diseases. Key components on diet, which have been proven to have an impact on cognitive functions, are: excessive amounts of gluten rich carbohydrates, producing cognitive impairment and omega-3 and LDL cholesterol, with neuroprotective effects. The objective of this literature review was to describe the role and importance of nutrition on the prevention and treatment of neurodegenerative diseases. This descriptive study, literature review, is composed by recent medical publications about the influences of dietary components in brain functions. Included studies contain longitudinal studies, experimental studies, descriptive essays, which are published in medical, psychiatric, and scientific magazines of all around the world. Revised articles prove association between high glucose levels (A1C), oxidative stress, and glycation, caused by high carbohydrate diets, and cognitive impairment and brain tissue loss. Obesity and brain tissue loss linkage has been proven, using IMC and waist-hip index. Gluten caused inflammation has shown to cause cognitive impairment and it's associated with Alzheimer, Parkinson, Multiple Sclerosis, autism and depression. Protective, antioxidant, and anti-inflammatory characteristics of omega-3 fats have been associated with Alzheimer and depression prevention. Nutrition's influence over neurodegenerative diseases' prevention and treatment has been proven. Standing out nutrition's importance over neurodegenerative diseases it's a priority, as well as applying this knowledge on integral prevention-based treatment.

Key words: Degenerative diseases, gluten intolerance, hyperglycemia, Omega-3, LDL-cholesterol, obesity, cognitive impairment, carbohydrates, fats.

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	9
2. JUSTIFICACIÓN	12
Objetivo General	13
Objetivos Específicos	13
3. METODOLOGÍA	14
4. ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS	16
4.1 FACTORES FISIOLÓGICOS	17
4.1.1 Inflamación.....	17
4.2 CARBOHIDRATOS.....	20
4.2.1 Glicación	23
4.2.2 Diabetes y Niveles de Azúcar en Sangre	26
4.2.3 Obesidad.....	30
4.3 GLUTEN.....	35
4.3.1 Inflamación Provocada por el Gluten.....	41
4.4 GRASAS.....	47
4.4.1 Beneficios del Omega 3 Sobre Deterioro Cognitivo.....	48
4.4.2 Función del Colesterol	51
4.5 ANÁLISIS GLOBAL	56
5. CONCLUSIONES	58
6. RECOMENDACIONES.....	60
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	62
8. ANEXOS	66

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1 Vinculación entre carbohidratos y obesidad con deterioro Cognitivo	34
TABLA 2 Sintomatología de la celiacía.....	38
TABLA 3 Vinculación entre gluten y enfermedades y deterioros neurológicos.....	45
TABLA 4 Asociación entre celiacía y otras manifestaciones neurodegenerativas	46
TABLA 5 Efectos de grasas sobre funciones cognitivas y cerebrales.....	55

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 Efectos de los radicales libres sobre funciones cerebrales	18
FIGURA 2 Metabolismo básico de los Carbohidratos	21
FIGURA 3 Efecto de hiperglicemia sobre Glicación	25
FIGURA 4 Incidencia de Diabetes en los EE.UU	26
FIGURA 5 Relación entre A1C y pérdida de masa cerebral	28
FIGURA 6 Efectos de estimulación cerebral en ratones	40

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas son patologías que afectan a funciones tales como el equilibrio, movimiento, habla, respiración, teniendo efectos hasta en funciones cardíacas. Se conoce que las enfermedades del cerebro están influenciadas en gran manera por un factor genético, sin embargo, se ha logrado entender la influencia que la alimentación tiene sobre la prevención y tratamiento de éstas (Perlmutter, D., & Loberg, K., 2014). Cada vez se está demostrando con mayor evidencia que un estilo de vida adecuado, el cual engloba una alimentación saludable junto a la práctica de actividad física, podrá prevenir la aparición de ciertas patologías neurodegenerativas, incluso en personas con predisposición genética a padecerlas.

Dentro de la alimentación, podemos resaltar los lípidos como el omega 3 y el colesterol, los cuales al parecer tienen funciones protectoras, mientras que el exceso de alimentos ricos en carbohidratos y gluten, tendrían un marcado efecto adverso sobre funciones cerebrales.

Las grasas ganan cada vez más atención cuando se trata de aspectos neurológicos. Existe una gran cantidad de estudios, que demuestran la vinculación entre la inflamación crónica del cuerpo (producida por citoquinas derivadas de grasas de origen omega 6) y defectos en funciones cerebrales (Rubio-Pérez, J.M. & Morillas-Ruiz, J.M., 2012). También se ha establecido que niveles altos de colesterol LDL, tiene efectos positivos en pruebas cognitivas en las personas, determinando que “hay una relación lineal favorable entre el colesterol total y las medidas de elocuencia verbal, atención/concentración, razonamiento abstracto, y una puntuación compuesta que mide múltiples ámbitos cognitivos” (Elías, P.K., Elías, M.F., D’Angostino, R.B., Sullivan, L.M., & Wolf, P.A, 2005).

Por otro lado, una dieta alta en carbohidratos puede provocar varias complicaciones, entre las que se incluye el sobrepeso/obesidad e incremento continuo de los niveles de azúcar en sangre. Estas complicaciones a su vez provocan variaciones funcionales e incluso pueden tener efectos a nivel fisiológico y estructural en el cuerpo. Un estado continuo de hiperglicemia, se ha relacionado con un incremento de probabilidad de encogimiento cerebral (Cherbuin, N., Sachdev, P., & Anstey, K.J., 2012). También se ha demostrado que pacientes con diabetes (niveles altos de azúcar en sangre), tienen una mayor probabilidad de deterioro cognitivo (Roberts, R.O., Roberts, R.A., Geda, Y.E., Cha, R.H., Pankratz, V.S., O'Connor, H.M...& Petersen, R.C., 2012). Además, existen estudios que relacionan el peso de una persona con deterioro de funciones cerebrales (Raji, C.A., Parikshak, N.N., Becker, J.T., Lopez, O.L., Kuller, L.H., Hua, X...& Thompson, P.M., 2010).

Por otro lado, la ingeniería genética de alimentos, ha modificado la composición de los mismos, alterando su metabolización dentro del cuerpo humano. Tomando el trigo como ejemplo, existe muy poca similitud genética, estructural y química con el trigo consumido por humanos recolectores de hace miles de años. Esta variación genética ha provocado una modificación en la composición de los alimentos, incrementando la cantidad de gluten dentro de estos, afectando a un 40% de la población, la cual no puede procesar el gluten de manera adecuada (Perlmutter, D., & Loberg, K., 2014) . Una intolerancia al gluten (no sinónimo de celiacía) demostró tener influencia en autismo (Whiteley, P., Rodgers, J., Savery, D., & Shattock, P., 1999) bajo rendimiento cerebral (Verkasalo, M.A., Raitakari, O.T., Viikari, J., Marniemi, J., & Savilahti, E., 2005), provocando hasta cambios fisiológicos en el cerebro (Hadjivassiliou, M. & Grunewald, R., 2004).

Intervenciones dietéticas, que tomaron en cuenta los aspectos antes mencionados, provocaron mejoras significativas en pacientes con deterioro cognitivo de varios grupos etarios, así como con diversas patologías como en Alzheimer, Parkinson, depresión entre otras (Perlmutter, D., & Loberg, K., 2014)

Las últimas investigaciones están demostrando una gran influencia de la alimentación en la prevención y tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Una nutrición apropiada tendrá repercusiones en el correcto funcionamiento cerebral. En esta revisión bibliográfica, se describirá la importancia de las grasas en funciones neuronales, y se expondrá el impacto que las dietas altas en carbohidratos y la intolerancia al gluten pueden tener sobre el cerebro y las disfunciones que se pueden producir. Se expondrá evidencia científica actualizada, con el fin de concientizar a los profesionales de la salud, y población en general, de adoptar hábitos alimenticios saludables y promover una cultura de salud basada en la alimentación.

2. JUSTIFICACIÓN

La incidencia de enfermedades neurodegenerativas es cada vez mayor, hasta el punto de poder convertirse en una pandemia. Los trastornos neurológicos afectan a cerca de 1000 millones de personas a lo largo de todo el mundo (OMS, 2007). Aproximadamente 24 millones de personas padecen de Alzheimer y otras demencias, sin distinción de sexos, niveles de educación ni de ingresos (OMS, 2007), en el Ecuador, se estima que entre 80 a 100 mil personas padecen de Alzheimer (Asamblea Nacional, 2014), además existen 2635 casos de demencia (MSP, 2014). Se estima que 6,8 millones de personas mueren anualmente como consecuencia de los trastornos neurodegenerativos (OMS, 2007). También existe una gran cantidad de recursos destinados al tratamiento de estas enfermedades. En países europeos, se destinan 139 mil millones de euros para tratamiento de enfermedades neurológicas. En el Ecuador, hasta el 2011, la demencia y el Alzheimer ocuparon la cuarta causa de muertes en el país, provocando 3,894 muertes en el 2011, o un 6,25% de todas las defunciones en el país (INEC, 2011). Johan Aarli, presidente de la Federación Mundial de Neurología señala que “Para reducir el impacto de los trastornos neurológicos, hay que aplicar procedimientos innovadores, recurriendo a alianzas vigorosas”. El desarrollo de investigaciones enfocadas en la prevención de estas enfermedades es de vital importancia, ya que podrán no solo ahorrar millones de dólares, sino mejorar la calidad de vida de miles de personas, antes que las patologías empeoren. Investigaciones enfocadas en la importancia de la alimentación dentro de la prevención de las enfermedades neurodegenerativas, tendrá un alcance masivo, con un costo reducido. Por lo tanto, con esta revisión bibliográfica se podrá comprender desde un punto de vista técnico la influencia de la alimentación dentro de la prevención y tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, resaltando su vital importancia.

Objetivo General

Describir la importancia de la relación entre la alimentación y su papel en la prevención y tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas.

Objetivos Específicos

1. Explicar la importancia de la fracción grasa de la dieta sobre la salud cerebral y neuronal.
2. Describir las consecuencias de una dieta alta en carbohidratos e intolerancias al gluten a nivel neuronal

3. METODOLOGÍA

El trabajo se basa en el formato de un estudio descriptivo. La investigación que se realizó es una revisión bibliográfica de varios artículos científicos. Se utilizó la biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos como fuente de artículos experimentales que dieran soporte a la investigación. Los parámetros de búsqueda incluyeron los términos “intolerancia al gluten”, “celiaquía y deterioro cognitivo” “colesterol total y enfermedades neurodegenerativas”, “diabetes e inflamación”, “hiperglicemia y estrés oxidativo”. Se revisaron artículos neurológicos descriptivos, investigaciones experimentales, estudios experimentales “doble ciego”, encuestas para evaluar asociaciones, estudios post mortem, ensayos clínicos. Debido a la naturaleza del tema seleccionado (enfermedades neurodegenerativas) los estudios incluidos en la revisión bibliográfica fueron estudios realizados en seres humanos. Se incluyeron estudios longitudinales de mínimo 6 meses, ya que se evaluaban dietas y su efecto sobre la bioquímica del cuerpo humano. Los rangos de edad fueron variados, debido a la variedad de efectos neurológicos observados. Se incluyeron estudios recientes (últimos 10-15 años), sin embargo se incluyeron estudios de 1970-2000, por la naturaleza longitudinal de los estudios. En estudios experimentales se procuró que los números de participantes sean elevados (superiores a 200 participantes, hasta llegar a estudios de varios miles de participantes), sin embargo, existieron estudios significativos que incluyeron muestras pequeñas de participantes (n=13) debido a la especificidad de su objetivo, tales como los de vinculación de dieta libre de gluten en niños con autismo, además se incluyeron estudios de casos-controles. Los estudios utilizados son estudios de reconocidos neurólogos, doctores gastroenterólogos y especialistas en celiaquía de varias partes del mundo como Italia, EEUU, Suecia y el Reino Unido. Los estudios incluidos dieron evidencia y soporte científico al objetivo principal y a los objetivos específicos. Estudios que no

cumplieran con estos criterios fueron excluidos. Para terminología y descripción de procesos fisiológicos se utilizó el buscador “google academics”, incluyendo artículos de fuentes certificadas como la Federación de Asociación de Celiacos de España, o bases de datos como Scielo, Elsevier, SCOPUS,PUBMED. Los términos de búsqueda utilizados con estas fuentes incluyeron conceptos como “mecanismos inflamatorios” “mecanismo estrés oxidativo”, todos basándose en mecanismos fisiológicos desarrollados por fuentes oficiales, y bibliotecas de medicina de los EEUU.

4. ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Las enfermedades neurodegenerativas son enfermedades que afectan al cerebro, específicamente a sus células: las neuronas. Las enfermedades neurodegenerativas más comunes en incidencia son el Alzheimer, Parkinson y ataxias (Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU, 2015), pero también se incluirán afecciones como las cefaleas y la depresión. Los síntomas más comunes causados por estas enfermedades, incluyen deterioros en funciones tales como equilibrio, respiración, movimiento, reflejos, motricidad, o latidos cardiacos. Existe una gran cantidad de factores de riesgo que influyen en la aparición de dichas patologías, tanto genéticos (i.e ApoE ϵ 4 en Alzheimer) como los no hereditarios (Perlmutter, D., & Loberg, K., 2014). Los factores no dependientes de la genética incluyen los ambientales y fisiológicos, ambos están estrechamente vinculados. Dentro de factores ambientales, podemos mencionar la exposición a pesticidas, tabaco, traumatismos craneoencefálicos, o la alimentación (Campdelacreu, J., 2012). Este último factor, es el de mayor importancia, ya que la dieta tiene el poder de influenciar sobre el estado fisiológico del cuerpo.

Existe una vasta cantidad de factores fisiológicos que pueden influenciar la aparición de enfermedades neurodegenerativas, sin embargo se mencionarán los más comunes: niveles de colesterol sérico, hiperglicemias e inflamación (Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU, 2015). La inflamación es uno de los factores de riesgo más comunes dentro de las enfermedades neurodegenerativas, el cual está estrechamente vinculado con la alimentación. Es importante entender los procesos inflamatorios existentes en el cuerpo, y sus causas para poder entender de mejor manera la aparición de enfermedades neurodegenerativas a lo largo de la adultez.

4.1 FACTORES FISIOLÓGICOS

4.1.1 Inflamación

La inflamación es una reacción de defensa del cuerpo ante agresiones químicas, biológicas o físicas. Esta reacción puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo, dependiendo de la zona que está siendo afectada (Karlsson, H., Blomstrom, A., Wicks, S., Yang, S., Yolken, R.H., & Dalman, C., 2012). Los mecanismos de inflamación relevantes a esta investigación, y a los que se entrarán en detalle, serán los causados por el estrés oxidativo. La producción de radicales libres (átomos con un electrón libre reactivo) es un proceso que ocurre normalmente en el cuerpo humano, es parte del envejecimiento, y tiene varios mecanismos regulatorios (basados en compuestos antioxidantes). Sin embargo, en determinadas condiciones, que se mencionarán posteriormente, los mecanismos antioxidantes del cuerpo serán insuficientes, provocando un proceso que se llama estrés oxidativo. El estrés oxidativo, es un proceso de oxidación biológica, el cual se caracteriza por un desequilibrio en la producción de compuestos reactivos al oxígeno o radicales libres (ROS). El estrés oxidativo provoca que el cuerpo no pueda regular la sobreproducción de radicales libres, provocando una acumulación anormal. Este exceso de radicales libres provoca que éstos interactúen con cualquier tejido que esté al alcance, oxidándolo y deteriorándolo aceleradamente (Sohal, R., Mockett, R., & Orr, W., 2002). Este desbalance ocurre cuando hay un desequilibrio entre compuestos prooxidantes y mecanismos antioxidantes (esto ocurre por falta de sustratos antioxidantes o por inhibición de mecanismos de activación de compuestos antioxidantes). Las razones del desbalance entre compuestos oxidantes y antioxidantes dependerán de condiciones intercelulares. Los estados de óxido-reducción de la célula está determinado por un equilibrio entre la composición de contrapartes oxidadas y

reducidas. Existirán distintos compuestos biológicos que determinaran este equilibrio, por ejemplo, el glutatión (tripéptido GSH, g-L-glutamil-L-cisteinil-glicina) se considera un regulador homeostático de la célula, ya que su alteración en estado reducido u oxidado, GSH y GSSG respectivamente, crea cambios sensibles en funciones celulares. La predominancia de compuestos en estados oxidados o reducidos dentro de la célula determinará la activación o inhibición de factores de transcripción, los cuales a su vez, provocan alteraciones en funcionalidad de proteínas. El efecto de este desbalance será la producción excesiva de radicales libres. Entre las principales especies reactivas del oxígeno, encontramos al superóxido (O_2^-), el peróxido de Hidrógeno (H_2O_2) y el radical oxidrilo (HO^-) (Ríos, M., 2003). Los radicales libres tendrán efectos nocivos sobre el cerebro, afectándolo a distintos niveles, en la figura 1 se detallan los efectos de los radicales libres sobre el cerebro (Angoa, M., & Rivas, S., 2007).

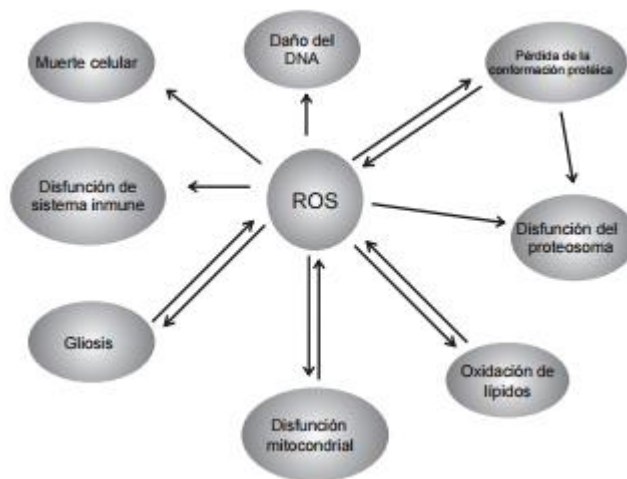


Figura 1. Efectos de los radicales libres sobre funciones cerebrales.

Fuente: (Angoa, M., & Rivas, S., 2007).

Con el incremento de estos compuestos nocivos, se activará una respuesta inmune del cuerpo, produciendo inflamación. La inflamación será el mecanismo para contrarrestar la sobreproducción de radicales libres, y revertir los daños ocasionados por los mismos

mediante la restitución de la integridad tisular. Existen lugares en las que la inflamación es evidente como en rodillas o extremidades, también existen partes del cuerpo en donde la inflamación es menos perceptible como en el intestino delgado. En el cerebro, la inflamación será imposible de sentirla, ya que el cerebro no cuenta con receptores de dolor, sin embargo, el cerebro puede inflamarse como cualquier tejido en el cuerpo. Periodos de inflamación crónica en el cerebro provocarán una muerte celular acelerada, esto tendrá efectos en las transmisiones químicas de las neuronas, provocando un deterioro cognitivo y en ciertos casos enfermedades neurodegenerativas (Perlmutter, D., & Loberg, K., 2014). Se ha observado que el proceso de inflamación es un factor de riesgo en enfermedades neurodegenerativas (Agostinho, P., Cunha, R. A., & Oliveira, C., 2010) (Tuppo, E.E., & .Arias, H.R., 2005). Los procesos de inflamación cerebral son respuestas localizadas, estos se producen en la presencia de astrocitos, microglia (macrófagos cerebrales), placas de beta-amiloides, también en aumento de la fagocitosis y liberación de mediadores inflamatorios como citocinas, interleucinas y ciclo-oxigenasa 2. Todas estas respuestas se mantendrán activadas durante el estado de estrés oxidativo, creando un ciclo de destrucción y muerte imposible de romper si no se cuenta con defensas antioxidantes. Se desconoce cuál es el punto en el que el proceso de protección y reposición tisular pierde su función, pero la inflamación prolongada provocará muerte celular y un deterioro en su funcionalidad.

Existen investigaciones descriptivas que han evidenciado que dentro de los cerebros de pacientes con Alzheimer, existe una cantidad incrementada de citosinas (componentes proinflamatorios), placas beta-amiloide y compuestos proinflamatorios (microglia y astrocitos) en el cerebro (Rubio-Pérez, J.M. & Morillas-Ruiz, J.M., 2012), (Agostinho, P., Cunha, R. A., & Oliveira, C., 2010), (Tuppo, E.E., & .Arias, H.R., 2005). También se vinculan los procesos de estrés oxidativo como precursores de procesos de neurodegeneración, aun en estadíos

previos a la aparición de dicha patología. (Agostinho, P., Cunha, R. A., & Oliveira, C., 2010), (Tuppo, E.E., & .Arias, H.R., 2005). La reactividad de los ROS interrumpen la actividad de terminales nerviosas, causando disfunción celular, pérdida de sinapsis y de funciones de memoria (Agostinho, P., Cunha, R. A., & Oliveira, C., 2010). En la dieta, se han podido identificar dos alimentos claves que contribuyen como promotores de la inflamación: el consumo excesivo de carbohidratos y la intolerancia al gluten.

4.2 CARBOHIDRATOS

Los carbohidratos son nutrientes de los alimentos, cuya función principal proporcionar energía al cuerpo (Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU, 2015). Para que el cuerpo pueda convertir los carbohidratos en energía utilizable, es necesario que estos sigan una serie de procesos de oxidación. En breves términos, el orden del metabolismo de los carbohidratos comienza con el rompimiento de polisacáridos en monosacáridos (glucosa, fructosa, ribosa y desoxirribosa) y a su vez, los monosacáridos son oxidados para transformarlos en ácido pirúvico, que a continuación se convertirá en acetil coenzima A (Acetil CoA), la cual entrará al Ciclo de Krebs, y procesos dentro de la cadena de transporte de electrones para producir energía en forma de ATPs utilizables por el cuerpo.

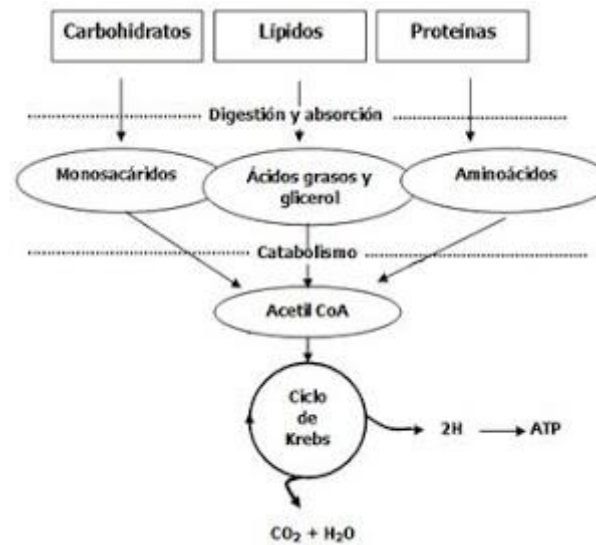


Figura 2. Metabolismo básico de los Carbohidratos.

Fuente: (Hernández, M., 2007)

Dentro de este proceso, el cuerpo experimenta un incremento en la glucosa sérica, la que es transportada a todas las células del cuerpo para su posterior oxidación en compuestos avanzados de la metabolización como se explica en la figura 2. Este incremento en los niveles se produce al momento de ingerir alimentos, y a su tiempo, los niveles de glucosa se reducirán como consecuencia de su utilización dentro de las células. Este ciclo mantiene su balance cuando la ingesta de carbohidratos es equivalente a su utilización como energía. Sin embargo, cuando existe un desbalance entre ingesta y utilización, el cuerpo ha desarrollado mecanismos de regulación para mantener la homeostasis (Hardy, R. N., 1979). A lo largo de miles de años de evolución, los seres humanos se han enfrentado a épocas de hambruna y épocas de abundancia, lo cual ha permitido al cuerpo regular los desbalances causados por falta o por exceso momentáneos de alimentos. Sin embargo, las nuevas condiciones en las que vivimos, han provocado cambios tan bruscos, que los mecanismos de regulación no son eficientes, provocando desbalances en el cuerpo (Perlmutter, D., & Loberg, K., 2014),

(Arroyo, P., 2008). En la actualidad, las dietas que siguen las recomendaciones de la USDA (Departamento de Agricultura de los EEUU) son altas en energía, predominantemente compuestas por carbohidratos (60% de las calorías totales), existiendo un balance positivo entre ingesta y utilización de energía (Perlmutter, D., & Loberg, K., 2014), (Departamento de Agricultura de los EE.UU, 2011). Una dieta excesiva en energía provoca un incremento anormal en niveles de azúcar en sangre y en peso, esto ha provocado una transición epidemiológica en el mundo.

En el Ecuador, según estadísticas del INEC, la diabetes mellitus, patología estrechamente vinculada con niveles de azúcar en sangre y peso, en el año de 1990 era la décima causa de muerte por enfermedad crónica, mientras que en el 2103, la diabetes logró ser la primera causa de defunciones (Yépez, R. F., Fuenmayor, G., Pino, A., & Yépez-García, E., 1996), (INEC, 2013).

Investigaciones recientes están vinculando los niveles de azúcar en sangre con una reducción en tamaño de ciertas partes del cerebro. Una investigación realizada en el 2012, por el doctor Nicolas Cherbuin incluyó a 249 personas de ambos sexos en un rango de edad de 60-64 años con el objetivo de analizar la relación entre los niveles de azúcar en sangre, y la pérdida de tejido cerebral. Estos pacientes tenían niveles de azúcar en sangre “normales” y se los sometió a estudios de resonancia al principio del estudio y cuatro años después. Los resultados demostraron que personas con niveles de azúcar en sangre que se encontraban dentro de niveles cercanos a los rangos superiores (sobre 100mg/dL) tienen un riesgo mayor a sufrir un encogimiento cerebral. Las pérdidas de tejido cerebral bordeaban el 6-10% del tejido, en zonas del cerebro que se ligaban con la memoria y otras funciones cognitivas. Los pacientes estudiados en esta investigación no habían sido diagnosticados de diabetes, tenían

valores de azúcar en rangos establecidos como saludables, sin embargo las personas que tenían niveles superiores de glucosa en sangre fueron los que mayores cantidades de masa cerebral perdieron (Cherbuin, N., Sachdev, P., & Anstey, K.J., 2012). También, Kerti y colaboradores, examinó a 141 personas (72 mujeres y 69 hombres) de un promedio de 63 años. El objetivo del estudio fue vincular niveles de azúcar en sangre con rendimiento cognitivo (mayormente funciones en memoria) y volumen del hipocampo. Los resultados demostraron que los participantes que tenían los niveles de azúcar en sangre más bajos, obtuvieron los mejores resultados en las pruebas. El bajo rendimiento en personas con altos niveles de azúcar en sangre, explica el estudio, fue provocado por pérdidas en microestructuras del hipocampo, conclusiones que concuerdan con los resultados obtenidos por Cherbuin (Kerti, L., Witte, A.V., Winkler, A., Grittner, U., Rujescu, D., & Floel, A., 2013). Esto demuestra que cualquier persona está expuesta a estos efectos, si sus valores de azúcar están dentro de los límites superiores.

4.2.1 Glicación

Como lo hemos detallado previamente, el consumo de carbohidratos excesivos provoca un incremento de niveles de glucosa en sangre, acelerando los procesos de glicación en el cuerpo. La glicación es un término utilizado en bioquímica que se refiere a la adhesión de moléculas de glucosa a aminoácidos, proteínas o lípidos (Perlmutter, D., & Loberg, K., 2014). Esta adhesión puede crear una modificación postranduccional en los grupos amino de las proteínas o lípidos (lipoproteínas), o un cambio químico, que a su vez, provocarán cambios en la funcionalidad de la molécula involucrada (Gugliucci, A., 2000). Los productos finales de glicación avanzada son los productos de la adhesión entre azúcares reductores y proteínas, teniendo efectos como el cambio de forma y flexibilidad de la misma y el

incremento de estrés oxidativo y procesos de inflamación (Perlmutter, D., & Loberg, K., 2014). En aspectos claramente visibles, la glicación produce arrugas, piel descolorida, bolsas en los ojos, los cuales son efectos normales del envejecimiento, pero este proceso es acelerado por el consumo excesivo de carbohidratos. La glicación puede endurecer las paredes de las arterias y venas, teniendo efectos a nivel funcional en órganos de extrema importancia en el cuerpo como el corazón y el cerebro. Este tipo de deterioro funcional en los tejidos ha demostrado tener vínculos con la arterosclerosis y demencia vascular, las cuales son un resultado de bloqueos y apoplejías que matan el tejido muscular (Gugliucci, A., 2000). La glicación es un proceso que puede producir un efecto en cadena, una proteína que ha sido glicacionada tiene una tendencia a formar entrecruzamiento con otras proteínas, inhibiendo su funcionalidad en un mayor nivel. Una proteína glicacionada es una fuente de producción mayor de radicales libres que una proteína no glicacionada, provoca un incremento en 50 veces mayor producción de radicales libres provocando a la larga muerte celular (Perlmutter, D., & Loberg, K., 2014). Una mayor producción de radicales libres deteriora lípidos, proteínas y ADN, lo cual es un proceso previo al deterioro cognitivo (Perlmutter, D., & Loberg, K., 2014). La figura 3 explica los efectos de la hiperglicemia crónica (niveles altos de azúcar en sangre) sobre la glicación (Rosado-Pérez, J., Mendoza- Núñez, V. M., 2007).

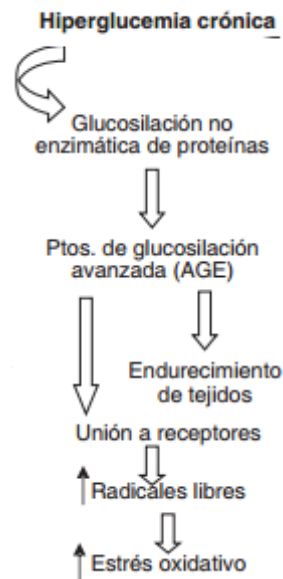


Figura 3. Efecto de hiperglicemia sobre Glicación.

Fuente:(Modificado de Rosado-Pérez, J., Mendoza- Núñez, V. M., 2007)

Una de las glicaciones más relevantes con enfermedades neurodegenerativas es la glicación del colesterol que compondrá la lipoproteína de baja densidad (LDL). La alteración de esta lipoproteína creará cambios en su funcionalidad, teniendo efectos adversos sobre la salud neuronal. La función primordial de la LDL es capturar el colesterol y transportarlo a la neurona donde participa dentro de vitales funciones como la creación de la membrana plasmática, encargada de la permeabilidad de las células neuronales. Una vez alterado por la acción de la glicación y radicales libres, el colesterol LDL es incapaz de entrar a los astrocitos, las cuales son células cargadas de neuronas, perdiendo no solo su funcionalidad, sino dejando a las células sin materia prima para funciones vitales. El resultado de periodos prolongados de este problema son los deterioros en la función cognitiva de las personas, pero

se lo explicará con mayor evidencia científica en el capítulo de grasas (Elias, P.K., Elias, M.F., D'Angostino, R.B., Sullivan, L.M., Wolf, P.A, 2005) (Perlmutter, D., & Loberg, K., 2014), (Morgan, R.E., Palinkas, L.A., Barrett-Connor, E.L., & Wingard, D.L., 1997).

4.2.2 Diabetes y Niveles de Azúcar en Sangre

Por otro lado, existe suficiente evidencia que vincula la alta dosis de carbohidratos con la diabetes. En Estados Unidos, país en que se desarrollaron las recomendaciones nutricionales que se aplican en la mayoría de países incluido el Ecuador. Cuando las recomendaciones de la Sociedad Estadounidense de Diabetes, establecieron que la dieta debería ser entre un 60-70% compuesta de carbohidratos, la incidencia de diabetes tipo 2 se disparó, duplicándose entre el periodo de 1997 al 2007. La siguiente gráfica demuestra la evolución de la incidencia de diabetes entre el periodo de 1981 hasta el año 2011(Perlmutter, D., & Loberg, K., 2014):

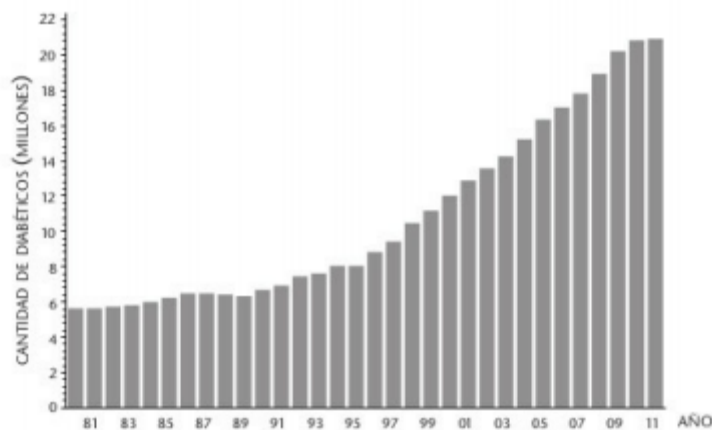


Figura 4. Incidencia de Diabetes en los EE.UU.

Fuente: (Perlmutter, D., & Loberg, K., 2014)

Yaffee y su equipo, realizaron un estudio que incluyó a 3069 ancianos (mayores a 65 años) con el fin de relacionar la diabetes con el deterioro cognitivo. En el grupo de ancianos investigados, el 23% tenía diabetes, mientras que el 77% restante no lo padecía, esto fue elegido con el propósito de comparar a ancianos enteramente funcionales. Durante un periodo de nueve años, se les realizó una serie de pruebas cognitivas y se compararon los resultados. Se pudo evidenciar que los resultados de las pruebas cognitivas al principio del estudio, tenían resultados inferiores en personas con diabetes comparados a los participantes funcionales. Además pudo identificar que dentro de los participantes “funcionales” y los participantes con diabetes, la diferencia en cuanto a deterioro cognitivo era sustancial. Concluyeron además que dentro de los adultos mayores con diabetes, los que tenían niveles de glucosa superiores, sufrían un deterioro cognitivo más acelerado. Se pudo evidenciar una relación directa entre la tasa de deterioro cognitivo y una elevación de los niveles de hemoglobina glicosilada (A1C), indicador de niveles de glucosa en lapsos de 90-120 días, a mayor nivel de A1C, el deterioro cognitivo era más acelerado. Se concluyó que “la hiperglicemia puede contribuir a la deficiencia cognitiva por medio de mecanismos como la formación de productos finales de glicación avanzada, la inflamación y la microangiopatía” (Yaffe, K., Falvey, C., Hamilton, N., Shwartz, A. V., Simon-Sick, E. M., Satterfield, S... & Harris, T. B., 2012). Como el estudio evidencia, no hay necesidad de padecer de diabetes para sufrir deterioro cognitivo, niveles “normales” dentro de límites superiores pueden tener efectos nocivos para el cerebro y sus funciones.

Otro estudio, vincula la A1C y la atrofia cerebral. El Dr. Enzinger y colaboradores compararon grados de pérdida de tejido cerebral en 210 individuos con hemoglobina glicosilada baja (4.4-5.2%) y en personas con hemoglobina glicosilada alta (5.9-9.0%) durante un periodo de seis años. Se observó que los individuos con A1C más alta, duplicaron

el daño cerebral que las personas con A1C baja (Enzinger, C., Fazekas, F., Matthews, P.M., Ropele, S., Schmidt, H., Smith, S., & Schmidt, R., 2005). Los resultados se demuestran en la Figura 5.

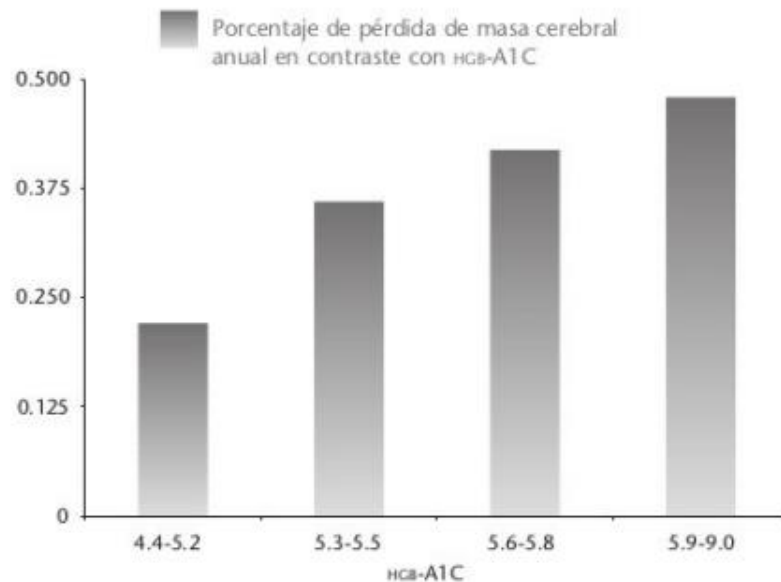


Figura 5. Relación entre A1C y pérdida de masa cerebral.

Fuente: (Perlmutter, D., & Loberg, K., 2014).

Estos resultados concuerdan con estudios previos que vinculan niveles de azúcar con deterioro cognitivo y pérdida de masa cerebral (Enzinger, C., Fazekas, F., Matthews, P.M., Ropele, S., Schmidt, H., Smith, S., & Schmidt, R., 2005), (Yaffe, K., Falvey, C., Hamilton, N., Shwartz, A.V., SimonSick, E. M., Satterfield, S... & Harris, T.B., 2012), (Perlmutter, D., & Loberg, K., 2014).

Además existe evidencia sobre la relación entre Hemoglobina glicosilada y riesgo futuro de padecer depresión. Hamer y col. realizaron un estudio que incluyó a 4338 hombres y mujeres, con edad promedio de 63 años, y demostró una relación directa entre los niveles

de hemoglobina glicosilada y síntomas de depresión. El metabolismo alterado de la glucosa se ha señalado como factor de riesgo para depresión, producido por la glicación de proteínas (Hamer, M., Batty, G.D., & Kivimaki, M., 2011).

Por otro lado, el estudio realizado por Roberts y sus colaboradores evaluó a 937 ancianos de 80 años de edad promedio. Este estudio tenía como objetivo observar patrones alimentarios, con el fin de determinar patrones que influyeran sobre la aparición de deterioros cognitivos. Para la determinación de patrones alimenticios, se utilizaron una serie de cuestionarios de frecuencia de alimentos, los cuales se realizaron periódicamente durante un lapso de 3.7 años. Los resultados evidenciaron que los ancianos que llevaban una dieta alta en carbohidratos (mayor a 60%) tenían casi cuatro veces más probabilidades de desarrollar un deterioro cognitivo leve (problemas de memoria, lenguaje, pensamiento, y juicio), el cual es un precursor del Alzheimer. El estudio también reveló que quienes tenían dietas altas (mayores al 35%) en lípidos saludables (Omega 3) tenían un 42% menos probabilidades de desarrollar un tipo deterioro cognitivo, mientras que dietas altas (mayores al 20%) en proteína reducían en un 21% el riesgo (Roberts, R.O., Roberts, R.A., Geda, Y.E., Cha, R.H., Pankratz, V.S., O'Connor, H.M...& Petersen, R.C., 2012).

Es de gran importancia entender que no solo la diabetes es un factor de riesgo en la aparición de Alzheimer, como se ha llegado a demostrar que duplica el riesgo de padecer esta patología (Steen, E., Terry, B. M., Rivera, E. J., Cannon, J. L., Neely, T. R., Tavares, R... & de la Monte, S. M., 2005); sino que también los niveles “normales” en el límite superior de glucosa en sangre, incrementan el riesgo de pérdida de tejido cerebral en centros de memoria, deterioro de funciones cerebrales y la aparición de enfermedades neurodegenerativas. Es por

eso que una dieta excesiva en carbohidratos puede convertirse en una amenaza para la salud cerebral.

4.2.3 Obesidad

El vínculo entre los carbohidratos y la obesidad, está ampliamente descrito por la evidencia científica. La alimentación rica en carbohidratos no solo crea un desbalance entre el consumo y el gasto de energía, promoviendo la acumulación de grasa en el cuerpo, sino que también dificulta que el cuerpo pueda utilizar estas “reservas” de grasa como energía. La alta ingesta de carbohidratos provoca continuos disparos de insulina, como respuesta para su metabolismo y utilización en el cuerpo. La constante producción de insulina, encargada de estimular el almacenamiento de grasa corporal, provocará una mayor síntesis lipídica. Si la constante ingesta de carbohidratos provoca un incremento de insulina, la cual estimula el almacenamiento de grasas, será casi imposible la utilización de fuentes de energía provenientes de la grasa almacenada. Como resultado, las reservas grasas en el cuerpo comenzarán a acumularse y no podrán utilizarse como fuente energética. Este alto consumo de carbohidratos hace imposible la utilización de grasas por el cuerpo ya que estas reservas estarán “secuestradas” por los constantes niveles altos de insulina (Perlmutter, D., & Loberg, K., 2014)

La obesidad provocada por una dieta excesiva en carbohidratos (sobre el 60% del total de calorías al día) (Perlmutter, D., & Loberg, K., 2014) incrementará de igual manera el riesgo de sufrir deterioro cognitivo. En el Ecuador, la prevalencia de sobrepeso y obesidad es del 62,8% en adultos de entre 20 a 60 años, mientras que en mayores a 60 años, la incidencia es del 59%. En total, 5.5 millones de adultos ecuatorianos tienen algún nivel de sobrepeso u obesidad, convirtiéndose en un problema de importancia de salud pública.(INEC, 2013).

Geroldi y colaboradores estudiaron a 523 individuos, a quienes se comparó los índices cintura-cadera con cambios estructurales del cerebro. También se monitorearon cambios cerebrales en relación con niveles de azúcar en sangre y de insulina en ayunas. El objetivo del estudio era determinar si existía alguna relación entre la estructura cerebral y el tamaño del abdomen. Los resultados obtenidos, demostraron que mientras mayor era el índice cintura-cadera, más pequeño era el hipocampo, zona del cerebro vinculada con la memoria. También se pudo observar que mientras mayor era el índice de cintura-cadera, mayor era el riesgo de sufrir apoplejías cerebrales. Concluyeron señalando que sus resultados son consistentes con un corpus cada vez mayor de evidencia que liga la obesidad, la enfermedad vascular y la inflamación con el deterioro cognitivo y la demencia (Geroldi, C., Frisioni, G. B., Paolisso, G., Bandinelli, S., Lamponi, M., Abbatecola, A. M... & Ferrucci, L., 2005).

Por otro lado Raji y colaboradores, examinaron las resonancias cerebrales de 94 individuos de un rango entre 70-80 años que participaron en una investigación de salud cardiovascular y cognición, haciéndolos un seguimiento durante 5 años. Ningún participante padecía de demencia ni otro trastorno cognitivo. Las investigaciones determinaron que dentro de los pacientes con un IMC superior a 30 (obesidad) tenían cerebros similares a personas 16 años mayores a las personas con IMC normales (18.5-24.99kg/m²), también se pudo observar que personas con sobrepeso (IMC 25-29.99 kg/m²) tenían un cerebro aparentemente 8 años mayor a los participantes dentro del normo peso. Los participantes con obesidad tenían un 8% menos tejido cerebral que los pacientes no obesos, y los pacientes con sobrepeso tenían un 4% menor tejido cerebral que los pacientes con IMC normal. Las zonas de pérdida de tejido pertenecían a regiones frontales y temporales del cerebro, involucradas en toma de decisiones y memoria (Raji, C.A., Parikshak, N.N., Becker, J.T., Lopez, O.L., Kuller, L.H., Hua, X...& Thompson, P.M, 2010).

En el 2008, Whitmer y col. revisaron historiales de más de 6583 individuos que se les habían tomado una serie de medidas corporales (tamaño del abdomen, circunferencia de muslos, altura y peso) para determinar cuánta grasa corporal tenían en la década de los setentas. El propósito era evaluar cuántos de ellos habían desarrollado demencia, y cuál era la relación entre grasa corporal y el desarrollo de este trastorno cerebral. Del grupo inicial, 1049 personas fueron diagnosticados demencia, y se pudo observar que el grupo que tenía las mayores cantidades de grasa corporal tenían el doble de probabilidad de desarrollar este trastorno, concluyendo que “Al igual que con la diabetes y la enfermedad cardiovascular, la obesidad central [grasa abdominal] también es un factor de riesgo de padecer demencia” (Whitmer, R. A., Gustafson, D. R., Barrett-Connor, E., Haan, M. N., Gunderson, E. P., & Yaffe, K., 2008).

Otro factor o aspecto analizado ha sido las cefaleas crónicas, las mismas que también tienen vínculos estrechos con la obesidad. Bigal y Lipton examinaron a más de 30 mil individuos, descubriendo que las cefaleas crónicas en frecuencia diaria eran 28% mayor en participantes obesos (IMC >30) que en los grupos control que tenían pesos normales. Además quienes sufrían de obesidad mórbida tenían un riesgo 74% mayor de sufrir episodios de cefalea crónica que el grupo control. En cuanto a migrañas, los resultados demostraron que en personas con sobrepeso (IMC 25-29.99 kg/m²) tenían un 40% mayor riesgo de sufrirlas, y los participantes con obesidad, un 70% mayor de sufrirlas (Bigal, M. E., & Lipton, R. B., 2006).

Dietas que ofrecen distintas proporciones de proteínas y grasas, en comparación a carbohidratos, están demostrando tener un efecto positivo sobre el sobrepeso, y a su vez sobre sus posibles complicaciones. Ebbeling comparó el impacto de tres distintos tipos de dietas

sobre un grupo de 21 individuos que padecían de sobrepeso u obesidad. Los participantes fueron divididos en grupos para que consumieran tres distintos tipos de dietas. Un tipo de dieta consistía en 60% de calorías provenientes de carbohidratos, 20% de grasa y 20% de proteína. La segunda opción distribuía las calorías en un 40% carbohidratos, 40% de grasas y el restante 20% de proteínas. Finalmente la tercera opción consistía en un 10% de carbohidratos, 60% de grasas y un 30% de proteínas. Las tres opciones tenían la misma cantidad de calorías, y se las siguió por un mes. Los resultados evidenciaron que los participantes que participaron en la dieta más alta en grasas, primero quemaron una mayor cantidad de grasa, reduciendo medidas de cintura, además esta dieta causaba el mayor impacto en cuanto a sensibilidad a la insulina, casi el doble que la dieta baja en grasas. Los resultados también mostraron que las dietas provocaron cambios en la química de la sangre, en cuanto a triglicéridos (indicadores de salud cardiovascular) el promedio en los participantes en dietas altas en grasas era inferior que los participantes en dietas altas en carbohidratos (Ebbeling, C., Swain, J., Feldman, H., Wong, W., Hachey, D., García-Lago, E., & Ludwig, D., 2012). De igual manera, Pereira y cols. Compararon en 39 personas con sobrepeso en el rango de edad de 18-40 años, el efecto de dos distintos tipos de dietas. La una dieta era baja en carbohidratos y la otra baja en grasas. Se intentó ver el efecto de estas dos dietas en marcadores como: resistencia a la insulina, triglicéridos séricos, y presión sanguínea. Los resultados demostraron que las mejoras de dichos indicadores sanguíneos fueron evidentes en la dieta baja en carbohidratos, más no en el grupo que redujo los niveles de grasa. (Pereira, M. A., Swain, J., Goldfine, A. B., Rifai, N., & Ludwig, D. S., 2004). En la tabla a continuación, se resumen los estudios que vinculan los efectos de los carbohidratos sobre complicaciones neurológicas.

Tabla 1.*Estudios que vinculan a los carbohidratos y obesidad con deterioro cognitivo.*

Tema del estudio	Métodos	Resultados	Fuente
Relación entre niveles de azúcar en sangre y pérdida de tejido cerebral.	Experimento longitudinal observacional analítico. 249 participantes (rango entre 60-64 años). Seguimiento durante 4 años.	Niveles incrementados de azúcar en sangre se correlacionan con una mayor pérdida de tejido cerebral. (Cherbuin, 2012)	(Cherbuin, N., Sachdev, P., & Anstey, K.J., 2012)
Vinculación entre Diabetes Melitus II y deterioro cognitivo.	Experimento longitudinal .3069 participantes (mayores a 65 años). Seguimiento durante 9 años.	Existe una correlación entre diabetes y deterioro cognitivo. A mayor hiperglicemia, menores son los resultados en tests de aptitudes cognitivas (Yafee, 2012)	(Yaffe, K., Falvey, C., Hamilton, N., Shwartz, A.V., Simonick, E. M., Satterfield, S... & Harris, T.B., 2012)
Asociación entre Hemoglobina Glicosilada A1C y pérdida de tejido cerebral.	Experimento longitudinal. 210 participantes (60-65 años). Seguimiento durante 6 años.	A mayor nivel de A1C, se duplica el riesgo de pérdida de masa cerebral. (Enzinger, 2005)	(Enzinger, C., Fazekas, F., Matthews, P.M., Ropele, S., Schmidt, H., Smith, S., & Schmidt, R., 2005)
Vinculación entre Hemoglobina A1C y depresión	Experimento longitudinal. 4338 participantes (64 años en promedio). Seguimiento durante 2 años.	Vinculación directa entre niveles altos de A1C y síntomas de depresión. (Hamer, 2011)	(Hamer, M., Batty, G.D., & Kivimaki, M., 2011)
Vinculación entre dieta y deterioro cognitivo.	Experimento longitudinal. 937 participantes (Edad promedio de 80 años) Seguimiento durante 3.7 años	Dietas altas en lípidos Omega 3, y en proteínas tienen una menor probabilidad de desarrollar deterioro cognitivo.	(Roberts, R.O., Roberts, R.A., Geda, Y.E., Cha, R.H., Pankratz, V.S., O'Connor, H.M... & Petersen, R.C., 2012)
Asociación entre índice cintura-cadera con cambios estructurales del cerebro	Investigación antropométrica. 523 participantes (70-90 años)	A mayor índice de cintura-cadera, menor era el tamaño del hipocampo.	(Geroldi, C., Frisioni, G. B., Paolisso, G., Bandinelli, S., Lamponi, M., Abbatecola, A. M... & Ferrucci, L., 2005)
Vinculación entre IMC y deterioro cognitivo.	Experimento longitudinal .94 participantes (70-80 años) Seguimiento durante 5 años.	A mayor IMC, el cerebro sufre de un mayor deterioro cognitivo, y una menor masa cerebral.	(Raji, C.A., Parikshak, N.N., Becker, J.T., Lopez, O.L., Kuller, L.H., Hua, X... & Thompson, P.M., 2010)
Relación entre cantidad de grasa corporal y demencia.	Experimento longitudinal. 6583 mil participantes (mayores a 18 años en adelante) Seguimiento 30 años después.	A mayor porcentaje de grasa corporal, existe un mayor riesgo de padecer demencia.	(Geroldi, C., Frisioni, G. B., Paolisso, G., Bandinelli, S., Lamponi, M., Abbatecola, A. M... & Ferrucci, L., 2005)
Vinculación entre obesidad y cefaleas crónicas.	Encuesta de frecuencia alimenticia. 30,215 participantes (Mayores a 18 años en adelante)	A IMC mayor, se incrementa el riesgo de padecer de cefaleas crónicas.	(Bigal, M. E., & Lipton, R. B., 2006)

4.3 GLUTEN

Las recomendaciones actuales, guían a la población en general, a basar su dieta en carbohidratos (Departamento de Agricultura de los EE.UU, 2011). En el Ecuador, la dieta está compuesta predominantemente de carbohidratos, en especial el arroz, logrando consumir aproximadamente 53kg al año (MAGAP, 2014). Como se explicó previamente, los carbohidratos tendrán un impacto sobre la salud cognitiva, sin embargo, existe una proteína, el gluten, que se encuentra en la mayoría de alimentos altos en carbohidratos que incrementa el riesgo de padecer deterioro cognitivo. El gluten es un conjunto de proteínas presente en cereales de secano tales como el trigo, cebada, centeno, espelta, y avena, y por tanto se puede encontrar en los productos derivados de los mismos (Federacion de Asociación de Celiacos de España, 2014). Este grupo de proteínas, tiene ciertas características especiales que resultan ideales para la industria alimenticia. El gluten se compone principalmente de glutenina y gliadina, que le dan sus características especiales, así uno de sus mayores atractivos es la elasticidad, la cual se debe a los enlaces disulfuro intra moleculares. Esta composición molecular además proporciona características de pegajosidad, extensibilidad, volumen y esponjosidad, especialmente en las gliadinas presentes en el trigo. El trigo es el cereal de mayor consumo en el mundo y el que tiene mayor cantidad de gluten en su composición, en Ecuador, en promedio, se consumen aproximadamente 38kg de trigo al año (Rodriguez, A., E., s.f). En el trigo, el gluten presente está compuesto en un 90% por gliadina y glutenina. La gliadina es la fracción soluble en alcohol del gluten, esta glucoproteína contiene la mayor parte de los compuestos que producen efectos adversos en las personas con una intolerancia creada por predisposición genética. El resto de cereales que contienen gluten, se componen de péptidos tóxicos homólogos a las gliadinas, tales como las hordeínas en la cebada, las secalinas en el centeno y las aveninas en la avena (Parada, A., & Araya, M., 2010).

Si bien el gluten está presente naturalmente en los cereales mencionados, es cada vez más común que esté presente en alimentos procesados. El gluten no es una proteína indispensable para la supervivencia del ser humano, excluirlo de la dieta no solo permitirá a la persona vivir sin ningún déficit, sino que podrá evitar procesos inflamatorios y complicaciones para la salud cerebral (Federacion de Asociación de Celiacos de España, 2014), (Perlmutter, D., & Loberg, K.,2014).

La historia del gluten dentro de la dieta del ser humano, ha sufrido alteraciones composicionales, esto ha provocado una incapacidad del cuerpo a adaptarse a estos cambios (Perlmutter, D., & Loberg, K., 2014). El gluten que se consumía hace 10 mil años, o hace 50 años, no es el mismo que se consume en la actualidad. Para optimizar la producción de alimentos, se han implementado tecnologías de hibridación y alteraciones genéticas, a cereales como el trigo o la cebada (Perlmutter, D., & Loberg, K., 2014), (Cervantes, M. A., 2014). Esto ha provocado cambios en los alimentos que consumimos, existe muy poca relación química entre los cereales anteriores a estos procesos y los cereales post procesos de hibridación genética. Ahora el organismo está expuesto a ingredientes que genéticamente no está preparado para consumir. En la actualidad, la industria alimenticia, basada en producción masiva, ha modificado los cereales, provocando que estos contengan hasta 40 veces más gluten que los que se producían hace unas cuantas décadas atrás, esto crea alteraciones en cuanto a su metabolismo, con diversos efectos para la salud (Perlmutter, D., & Loberg, K.,2014), (Cervantes, M. A., 2014).

Hasta hace aproximadamente veinte años, la enfermedad celíaca era considerada una enfermedad con poca frecuencia, sin embargo, en las últimas décadas, se ha convertido en una patología frecuente, y homogénea alrededor del mundo. Se aproxima que la incidencia es

del 2% de la población en general (Rodríguez, L., 2010), sin embargo, se está comenzando a entender que esta cifra puede ser errónea. La enfermedad celiaca es constantemente subestimada porque es comúnmente infra-diagnosticada. Por otro lado, la intolerancia al gluten afecta a 1 de cada 17 personas, y el 40% de personas no lo pueden procesar de manera adecuada. Una persona puede tener una intolerancia al gluten, sin tener síntomas evidentes, por lo cual podrá ser confundida con otras patologías con sintomatología similar (Rodríguez, L., 2010), (Perlmutter, D., & Loberg, K., 2014).

Es importante distinguir que la intolerancia al gluten no necesariamente se considera enfermedad celiaca. La enfermedad celiaca es “una intolerancia permanente al gluten que se presenta en individuos genéticamente predispuestos, caracterizada por una reacción inflamatoria de base inmune, en la mucosidad del intestino delgado que dificulta la absorción de micro y macro nutrientes” (Federación de Asociaciones de Celiacos de España), (Parada, A., & Araya, M., 2010), (Perlmutter, D., & Loberg, K., 2014). La celiaquía es una manifestación extrema de la intolerancia al gluten, causando daño en el intestino delgado. Sin embargo, la intolerancia al gluten, puede incluir ciertas alteraciones fisiológicas tales como la inflamación, daños intestinales y deterioro cognitivo, sin producir síntomas. La sintomatología se explica en la tabla a continuación.

Tabla 2.*Sintomatología de la celiacía.*

INFANCIA	ADOLESCENCIA	ADULTO
Vómitos	Anemia ferropénica	Diarrea malabsortiva
Diarreas fétidas, abundantes y grasosas	Dolor abdominal Diarrea malabsortiva	Apatía Irritabilidad
Nauseas	Estreñimiento, meteorismo	Depresión
Anorexia	Hepatitis	Astenia
Astenia	Estomatitis aftosa	Inapetencia
Irritabilidad	Queilitis angular	Pérdida de peso
Pelo frágil	Dermatitis atópica	Dermatitis herpetiforme
Distensión abdominal	Cefaleas, epilepsia	Anemia ferropénica
Hipotrofia muscular: nalgas, muslos y brazos	Estatura corta Retraso puberal	Osteoporosis, fracturas, artritis, artralgias
Fallo de crecimiento	Menarquia tardía	
Introversión	Artritis crónica juvenil	Colon irritable, estreñimiento
Dependencia		Abortos, infertilidad, menopausia precoz, recién nacidos con bajo peso
Leucopenia, coagulopatías, trombocitosis	Frecuentemente asintomática	Epilepsia, ataxia, neuropatías periféricas
Defectos del esmalte dental		Cáncer digestivo
Retraso pondoestatural		Hipertransaminemia
Dislexia, autismo, hiperactividad		

Fuente: (Federación de Asociación de Celiacos de España, 2014)

Como se mencionó previamente, no solo existe una mayor cantidad de gluten dentro de los alimentos, sino que éstos son consumidos en mayor cantidad y de forma más frecuente por la población. Una de las razones de este incremento en el consumo, es que las recomendaciones dietéticas así lo dictaminan, sin embargo, se ha podido conocer que éstas producen un tipo de “adicción”, tal como estudió Zioudrou y col., quienes detallaron la manera en la que el gluten se comporta dentro del cerebro. El estudio explica la metabolización de las proteínas del gluten y sus efectos sobre el cerebro. Se describe el

proceso dentro del cuerpo, comenzando con su descomposición en el estómago, creando una mezcla de polipéptidos que tienen la capacidad de atravesar la barrera hematocefálica. Una vez en el cerebro son capaces de adherirse a receptores de morfina, esto produce una sensación de éxtasis. Se pudo identificar que los polipéptidos que atraviesan la barrera hematocefálica provenientes del gluten, se adhieren a los mismos receptores a los que compuestos opiáceos (morfina, heroína, codeína) se adhieren, teniendo efectos analgésicos, placenteros y a su vez, adictivos. Los investigadores los llamaron a estos polipéptidos como “exorfinas” (endorfinas exógenas), por su similitud a las endorfinas, neurotransmisores encargados de funciones como moduladores de dolor, hambre y sensación de placer (Perlmutter, D., & Loberg, K., 2014), (Zioudrou, C., Streaty, R., & Klee, W., 1979).

En este estudio realizado en modelos animales, investigaron el efecto del gluten en estimulación electrónica cerebral. Para ello se les inyectó dosis controladas de tres tipos de exorfinas (péptidos opioides exógenos), exorfinas de gluten y exorfinas de caseína (proteína proveniente de la leche), y en el tercer grupo se inyectó la fracción estimulante del gluten (fracción aislada del compuesto estimulante del gluten). Se midió actividad eléctrica cerebral en los tres distintos grupos de ratones, y se les inyectó naloxona (antagonista de receptores opioides) para evaluar la reversibilidad del efecto de las exorfinas.

Los resultados demostraron que los efectos de las proteínas del gluten tienen mayor efecto estimulante que las proteínas provenientes de la caseína de la leche. La naloxona logra inhibir en dosis altas (+) los efectos estimulantes de las exorfinas, pero cuando se reduce su dosis (-), la estimulación vuelve a incrementar. El grupo que fue expuesto a la fracción estimulante del gluten demostró una gran estimulación, que no pudo ser revertida ni por la aplicación de naxolona (Zioudrou, C., Streaty, R., & Klee, W., 1979). Esto demuestra el

impacto de las proteínas del gluten sobre la estimulación cerebral. Los resultados obtenidos se representan en la figura 6.

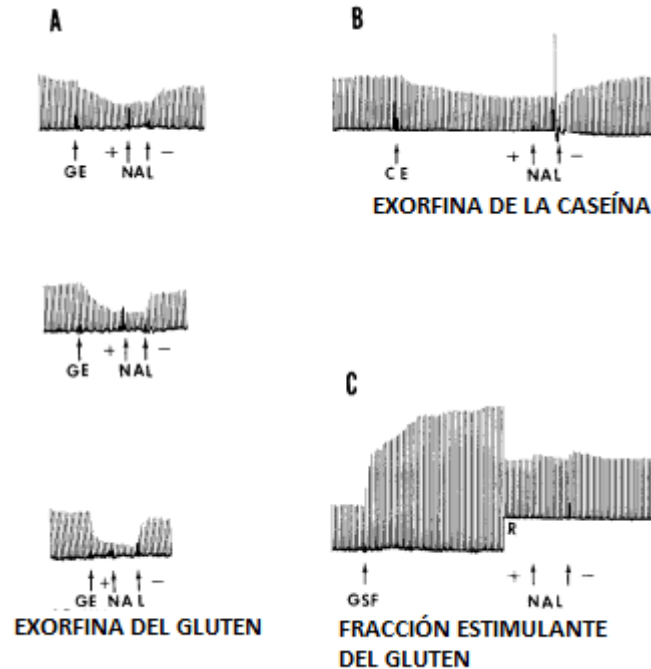


Figura 6. Efectos de estimulación cerebral en ratones. (A) representa la estimulación eléctrica provocada por la exorfina proveniente del gluten (GE). (B) representa la estimulación eléctrica provocada por la exorfina de la caseína. (C) representa la estimulación eléctrica provocada por la fracción estimulante del gluten. Las flechas NAL+ y NAL- representan dosis altas (+) y bajas (-) respectivamente de naloxona y sus efectos en estímulos. (R) demuestra una reducción en la escala de medición para facilitar su interpretación. (Zioudrou, C., Streaty, R., & Klee, W., 1979)

Davis se refiere al efecto como: “Así se comporta tu cerebro cuando recibe su dosis de trigo: la digestión libera componentes similares a la morfina que se adhieren a los receptores de opiáceos del cerebro. Esto induce una forma de recompensa, una ligera euforia. Cuando se bloquea el efecto o no se consumen alimentos productores de exorfinas, algunas personas experimentan una sensación de abstinencia desagradable y muy característica.” (Davis, W., 2011).

4.3.1 Inflamación Provocada por el Gluten

Cuando el cuerpo reacciona ante un compuesto exógeno negativo, se produce una reacción de defensa, esta respuesta se manifiesta como una inflamación con el fin identificar las partículas enemigas. Los mecanismos de inflamación producidos por el gluten se deben a diversas causas, dentro de las cuales se incluye la ausencia de enzimas digestivas (glutaminasa intestinal), producción de anticuerpos anti-prolamina, aumento en la producción de mediadores (histamina, serotonina, cininas prostaglandinas e interleukinas) o por un aumento de la permeabilidad intestinal a macromoléculas y proteínas antígenas (Bordés, R., Martínez, M., García, E., & Guisado, R., s.f.). Estos procesos no solo ocasionan daños al tejido intestinal, incrementando la probabilidad de desarrollar alergias en el futuro, sino producen una alta cantidad de citocinas, las cuales producen daños en los tejidos cerebrales (Perlmutter, D., & Loberg, K., 2014). Otro problema creado por las reacciones inmunológicas del cuerpo hacia el gluten, son los ataques autoinmunes de las antigliadinas (anticuerpos encargados de identificar y neutralizar las gliadinas presentes en el gluten), las cuales pueden combinarse con proteínas específicas que se encuentran en el cerebro, semejantes a la gliadina, atacando sin diferenciación. Este proceso autoinmune del cuerpo, a su vez producirá una mayor cantidad de citosinas inflamatorias (monocitos, macrófagos y neutrófilos), creando una reacción que ataca a las células cerebrales por varios frentes (Perlmutter, D., & Loberg, K., 2014), (González, R., Zamora, Z., & Alonso, Y., 2007). Patologías como Alzheimer, Parkinson, esclerosis múltiple y autismo han reportado altos niveles de citocinas, por lo que cada vez se está dando mayor énfasis en prevenir procesos inflamatorios. Hadjivassiliou, en su estudio declaró que “nuestros datos sugieren que la intolerancia al gluten es común en pacientes con enfermedad neurológica de origen desconocido y puede tener relevancia etiológica”, después declara que las personas intolerantes al gluten pueden tener problemas

en la función cerebral y no presentar problemas gastrointestinales de ningún tipo (Hadjivassiliou, M., & Grunewald, R., 2004).

El conocimiento de los efectos del gluten a nivel cognitivo son relativamente nuevos, pero la evidencia comienza a ser cada vez mayor. En un estudio realizado por el gastroenterólogo Joseph Murray, en el 2006, se pudo evidenciar una asociación entre la disfunción cognitiva progresiva y la enfermedad celiaca. En este estudio, se observaron a 13 pacientes que demostraban indicios de disfunción cognitiva progresiva en los dos años después de la aparición de síntomas de celiaquía (los síntomas más comunes eran amnesia, confusión, cambios de personalidad). La enfermedad celiaca se la confirmaba realizando una biopsia del intestino delgado y se excluyeron del caso los pacientes que podían tener este deterioro cognitivo debido a otras causas. Al analizar el deterioro cognitivo en dichos pacientes, Murray declaró “se ha escrito bastante sobre la enfermedad celiaca y sobre problemas neurológicos como la neuropatía periférica o los problemas de equilibrio, pero este grado de problema cerebral —el tipo de deterioro cognitivo que hemos encontrado— no había sido reconocido antes. No esperaba que hubiera tantos pacientes celíacos con deterioro cognitivo”, también argumenta que esta asociación es poco probable de tener una conexión casual. Al someter a los participantes del estudio a una dieta libre de gluten, se pudo evidenciar que tres de los pacientes tenían mejoras significativas a nivel cognitivo. El razonamiento científico del Dr. Murray detrás de esta conexión fue que las citosinas, encargadas de los procesos inflamatorios, pueden tener impacto en las funciones cerebrales, agravando los problemas cognitivos. Esto marca un precedente para futuras investigaciones a mayor profundidad para el tratamiento de ciertas demencias” (Murray, J. L., & Lopez, A. D., 1996).

En un estudio realizado por Ferreti y su equipo, se pudo establecer que personas con celiacía exhiben una sobreproducción de radicales libres, interactuando con lípidos, proteínas e inclusive con el ADN. Además de la sobreproducción de compuestos oxidativos, personas con esta patología sufren alteraciones de una serie de mecanismos antioxidantes, tales como la reducción del glutatión (poderoso antioxidante celular), vitamina E, retinol y vitamina C, encargados de contrarrestar la acción de los radicales libres (Ferretti, G., Bacchetti, T., Masciangelo, & S. Saturni, L., 2012). Es como si la presencia de gluten deshabilitara el sistema inmunológico. Además se demostró que las reacciones inmunes del cuerpo activan la COX-2, encargada de respuestas inflamatorias, al igual que la molécula factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) encargada de funciones inflamatorias, muy característica en Alzheimer. Sin embargo, se pudo observar que la presencia de componentes dietarios como el omega 3, flavonoides, y carotenoides pueden modular el estrés oxidativo causado por el gluten. El impacto de una dieta sin gluten es una ciencia relativamente nueva, sin embargo, estudios en distintas partes del mundo comienzan a fortalecer la vinculación entre estos dos factores. En 1999 un estudio realizado por Whiteley y sus colaboradores, monitoreó a 522 niños con autismo durante un periodo de cinco meses en el que llevaron una dieta sin gluten. El estudio pudo evidenciar una serie de mejorías conductuales, pero cuando los participantes consumían accidentalmente gluten, el cambio de comportamiento causado por su consumo era alarmante según sus padres y profesores (Whiteley, P., Rodgers, J., Savery, D., & Shattock, P., 1999). A este estudio se suma el desarrollado por Ludvigsson y col., Quienes evaluaron a cerca de 14 mil celíacos y los compararon con 66 mil controles no celíacos. El objetivo del estudio era identificar el riesgo de depresión cuando se padecía de celiacía, así como el riesgo de tener enfermedad celíaca si se está deprimido. Se obtuvo que los celíacos tienen un 80% mayor riesgo a depresión, mientras que el riesgo de los individuos deprimidos

de ser diagnosticados con celiaquía aumentaba un 230% (Ludvigsson, J. F., Reutfors, J., Osby, U., Ekblom, A., & Montgomery, S., M., 2007). El doctor James Greenblat, en su artículo para *Psychology Today*, afirma “La celiaquía no diagnosticada puede exacerbar los síntomas de la depresión o incluso puede ser la causa subyacente. Los pacientes con depresión deberían hacerse pruebas de deficiencias nutricionales. Incluso es posible que la celiaquía sea el diagnóstico correcto y no la depresión” (Greenblatt, J., 2011).

En cuanto a la vinculación del gluten con cefaleas crónicas, un ensayo experimental realizado por Wolf y sus colaboradores para eliminar el gluten en niños con enfermedad celiaca y cefaleas crónicas, incluyó a 88 niños de hasta 10 años en el experimento. Se pudo observar que el 77,3% de estos niños experimentaban mejoras significativas en cuanto a los dolores, el 23.7% de los niños que tuvieron estas mejoras dejaron de sentir dolores de cabeza cuando seguían la dieta. Concluyeron: “Registramos —en nuestra área geográfica— una alta prevalencia de cefaleas en pacientes con celiaquía, y viceversa, con un efecto benéfico provocado por una dieta libre de gluten. Se aconseja hacer análisis diagnósticos de enfermedad celiaca en pacientes con cefaleas” (Wolf, S., McGoldrick, C., & Sullivan, R., 2003). En la tabla 3, se resumen los estudios que han logrado relacionar efectos de intolerancia al gluten con efectos neurodegenerativos.

Tabla 3.

Estudios de vinculación entre gluten y enfermedades y deterioros neurológicos.

Tema	Métodos	Resultados	Fuente
Asociación entre disfunción cognitiva progresiva y enfermedad celiaca	13 pacientes con enfermedad celiaca. (observación por dos años)	Vinculación entre intolerancia al gluten y deterioro cognitivo.	(Murray, J. L., & Lopez, A. D., 1996).
Asociación entre gluten y autismo	Encuesta realizada a 522 niños con celiacía. Periodo de intervención de 5 meses.	Los síntomas de autismo reducían en dietas sin gluten, y se volvían a manifestar cuando se volvía a proporcionar gluten en su dieta.	(Whiteley, P., Rodgers, J., Savery, D., & Shattock, P., 1999).
Riesgo de depresión en pacientes celiacos	13,776 individuos con enfermedad celiaca se compararon con 66,815 pacientes control.	Se observó que pacientes con enfermedad celiaca tienen mayor riesgo de depresión, mientras que pacientes deprimidos tenían una mayor probabilidad de ser diagnosticado celiacía.	(Ludvigsson, J. F., Reutfors, J., Osby, U., Ekbom, A., & Montgomery, S., M., 2007)
Vinculación entre gluten y cefaleas crónicas.	88 niños con celiacía (hasta 10 años)	Se observó que al eliminar el gluten de su dieta, los pacientes experimentaron mejoras en sintomatología.	(Wolf, S., McGoldrick, C., & Sullivan, R., 2003).

En la Tabla 4, se puede evidenciar asociaciones entre la celiaquía con otras manifestaciones neurodegenerativas (Morales, A., & Soza, A., 2007).

Tabla 4.

Asociación entre celiaquía y otras manifestaciones neurodegenerativas.

Enfermedad	Asociación
Ataxia	Estudio realizado a 224 pacientes. Los resultados demostraron que esta enfermedad constituye el 7% de los síntomas iniciales de presentación de celiaquía en la población celíaca joven. Hasta un 79% de los pacientes de ataxia por gluten tiene atrofia cerebelosa. Hasta un 32-41% presentan concentraciones altas de antigliadina (antígeno implicado en presencia de gluten).
Neuropatía por gluten	Estudio realizado a 215 pacientes. Se encuentra en un 49% de los enfermos celíacos. Se identificaron antigliadinas en un 34-40% de los casos. 2.5% de pacientes con serología positiva para enfermedad celíaca silente sufren de neuropatía.
Epilepsia	Estudio realizado a 900 pacientes con epilepsia. Existe mayor prevalencia de esta patología en personas celíacas que en grupos control. (3-5-7,2% vs 0,5% respectivamente). Analizando la población epiléptica existe una mayor tasa de celíacos que de no celíacos (0,8-2,5% vs 0,4% respectivamente).
Cefalea	Estudio realizado a 90 pacientes. Pacientes con migraña tienen una mayor prevalencia de enfermedad celíaca que pacientes control (4,4% vs 0,4% respectivamente). En población celíaca se reportan tasas más altas de cefalea que en pacientes control (46% vs 29% respectivamente). Una dieta sin gluten crea mejoras en un porcentaje mayor al 60% de los pacientes.

Fuente: (Morales, A., & Soza, A., 2007).

4.4 GRASAS

Otro componente de la dieta que ha demostrado tener asociación con funciones neurológicas es la grasa. Para entender la importancia de las grasas sobre el cerebro, es importante conocer la composición de éste órgano primero. El cerebro, en un 70% está compuesto por grasa, y a pesar de solo componer el 2% de nuestra masa corporal, contiene el 25% del colesterol total del cuerpo, eso quiere decir que una quinta parte del cerebro está compuesta de colesterol. Además las células del sistema nervioso central contienen en su estructura ácidos grasos omega 3 y colesterol, cumpliendo, entre otros, roles estructurales y funcionales. La grasa por lo tanto tiene roles de gran importancia en cuanto a función y a desarrollo de nuestro cerebro, y su aporte a través de la dieta tendrá un impacto sobre la salud cognitiva (Perlmutter, D., & Loberg, K., 2014).

Se ha descrito que existen dos tipos de ácidos grasos vinculados con procesos de inflamación, los omega 6 con funciones pro- inflamatorias y los omega-3, antagonistas de procesos inflamatorios (Llor, X., 2003). Los ácidos grasos omega-6 (n-6), llamados así por el doble enlace en el carbono 6 a partir del carbono omega (ω), están involucrados en funciones vitales, tales como la formación de membranas celulares, hormonas, la retina ocular, y es activador del sistema inmunológico, regulando procesos de inflamación por medio de formación de prostaglandinas (Llor, X., 2003). En dosis adecuadas, los ácidos grasos omega 6 son indispensables para correcto funcionamiento cardiaco, previniendo la formación de coágulos en las arterias, apoplejías, regulan los niveles de colesterol en sangre y como estimulante del sistema inmune. Sin embargo, en dosis altas, relación n-6:n-3 de 10:1, (Cordain, L., Friel, F., 2005) estos pueden producir varias complicaciones para la salud, dentro de las que se encuentran la inhibición de la proliferación linfocitaria, promover procesos inflamatorios crónicos y producir depresión (Perlmutter, D., & Loberg, K., 2014).

Por otro lado, los ácidos grasos omega-3 (n-3), los cuales tienen un doble enlace en el carbono 3, contando desde el carbono ω de la molécula, están implicados en funciones antagonistas a los omega-6. Los ácidos grasos omega-3 cumplen con funciones protectoras tales como: protegen a los vasos sanguíneos, favorecen conexiones neuronales, y contienen funciones desintoxicantes, anticoagulantes y antiinflamatorias (Perlmutter, D., & Loberg, K., 2014). Una correcta proporción entre ácidos grasos n-6 con n-3 es indispensable para un adecuado funcionamiento neuronal, actualmente se estima que la dieta occidental común tiene una relación entre n-6:n-3 de 10:1, mientras que las recomendaciones sugieren que esta relación se mantenga en 3:1 hasta 1:1 (Perlmutter, D., & Loberg, K., 2014), (Cordain, L., Friel, F., 2005).

4.4.1 Beneficios del Omega 3 Sobre Deterioro Cognitivo

Existen varios estudios que avalan los efectos benéficos de dietas altas en n-3 sobre los procesos inflamatorios asociados con diferentes enfermedades, como las Enfermedades Cardiovasculares (ECV), enfermedades atópicas entre otras. Barberger-Gateau y col. en su estudio analizaron a 8000 participantes en grupos de edad entre 65 años de edad en adelante. Evaluaron la función cerebral y se intentó identificar patrones alimenticios dentro de estas personas. Se realizó un seguimiento durante 4 años, y se estableció el consumo de pescado (rico en omega-3) como un parámetro de comparación. Se identificó que las personas que nunca comían pescado tenían una probabilidad 37% mayor a desarrollar Alzheimer que personas que lo consumían. Las personas que consumían este tipo de alimento, tenían un riesgo menor en un 44% de padecer dichas enfermedades. Grasas como la mantequilla no mostraban ningún efecto sobre la aparición, mientras que fuentes importantes de omega 3, como el aceite de oliva, de linaza y de nuez demostraron tener riesgo menor en 60% de

desarrollar demencia. También se pudo identificar que personas que consumían con regularidad ácidos grasos omega-6, pero no aceites omega-3, tenían el doble de probabilidad de desarrollar demencia en comparación de quienes no lo consumían (Barberger-Gateau, P., Raffaitin, C., Letenneur, L., Berr, C., Tzourio, C., Dartiques, J. F., & Alpérovitch, A., 2007).

Los procesos de estrés oxidativo, como se explicó antes, producen una cantidad de radicales libres que pueden provocar envejecimientos precoces (Llor, X., 2003). Para prevenir estos problemas ocasionados por la oxidación, dentro de los alimentos existen componentes que tendrán efectos que contrarrestan la producción de radicales libres (Perlmutter, D., & Loberg, K., 2014). Sin embargo, el poder antioxidante de los alimentos, es tan solo una pequeña parte del proceso de anti oxidación en nuestro cuerpo. Existen mecanismos, activados por el ADN que activan la producción, a señales específicas del organismo, de poderosos compuestos antioxidantes. Existe una proteína que se activa ante el incremento de radicales libres, esta proteína llamada Nrf2 por sus siglas en inglés (nuclear factor erythroid 2-related factor 2). La función primordial de esta proteína nuclear, que se encuentra en todas las células del cuerpo, es producir compuestos antioxidantes y enzimas desintoxicantes. En condiciones normales de bajo estrés, está ubicada en el citoplasma y recubierta de proteínas, pero cuando el estrés incrementa, esta proteína se adhiere al núcleo celular donde se liga a un promotor de ADN, y comienza la transcripción de genes antioxidantes y sus proteínas. Ling Gao, en el 2007, descubrió que la oxidación de ácidos grasos omega-3, EPA y DHA, activan significativamente la reacción de la Nrf2, concluyendo que “Nuestros datos sustentan la hipótesis de que la formación de compuestos generados por la oxidación del EPA y del DHA in vivo puede alcanzar concentraciones lo suficientemente altas como para inducir un antioxidante basado en la Nrf2 y sistemas de defensa

desintoxicantes” (Gao, L., Wang, J., Sekhar, K.R., Yin, H., Yaren, N.F., Schneider, S.N... & Freeman, M.L., 2007)

El DHA (ácido docosahexaenóico), ácido graso de la serie n-3, compone un cuarto del total de grasa en el cerebro (Perlmutter, D., & Loberg, K., 2014). Estructuralmente, el DHA es un “ladrillo” importante para las membranas que rodean las neuronas, sobre todo para la sinapsis, indispensable para una función correcta del cerebro. Este ácido graso es un importante regulador de la inflamación, reduciendo la enzima COX2, encargada de la producción de sustancias inflamatorias perjudiciales para las células cerebrales (Llor, X., 2003). En episodios alérgicos agudos causados por intolerancias al gluten (caracterizados por inflamación, dolor, irritabilidad, depresión) el DHA se ha visto que tiene un efecto protector sobre la inflamación (Perlmutter, D., & Loberg, K., 2014). Otro de sus mecanismos protectores del cerebro es la regulación de la expresión genética para la producción del BDNF (Factor neurotrófico derivado del cerebro o en inglés “Brain- Derived Neurotrophic Factor”), el cual desempeña un papel clave en el desarrollo de nuevas neuronas, fomenta la formación de sinapsis, las protege y garantiza su supervivencia. El DHA ayudará en la producción, conexión, y viabilidad de las neuronas. Yurko- Mauro y cols. En un ensayo intervencionista doble ciego, observaron a un grupo de 485 personas con un promedio de edad de 70 años con problemas leves de memoria. A este grupo de personas se les proporcionó durante seis meses un suplemento que contenía DHA proveniente de algas marinas, o se les proporcionó un placebo. Al final del estudio, los niveles de DHA se duplicaron en personas que recibieron el suplemento, concluyendo que el grupo de personas saludables con problemas de memoria que consumió cápsulas de DHA, redujo a la mitad los errores cometidos en la primera prueba de aprendizaje y desempeño de memoria. Además asegura que el beneficio del DHA equivale a tener las habilidades de aprendizaje y memoria

de alguien tres años más joven, que las personas en el grupo placebo. (Yurko-Mauro, K., McCarthy, D., Rom, D., Nelson, E.B., Ryan, A.S., Blackwell, A., Salem, N. Jr., & Stedman, M., 2010).

También Schaefer resaltó su efecto protector en su estudio, donde se comparó el nivel de DHA de 899 personas en un lapso de tiempo de 9 años. Se evidenció que existía 47% menos probabilidad de desarrollar Alzheimer en quienes tenían niveles mayores de DHA en sangre, además establecieron que comer pescado más de dos veces por semana se asocia a un 59% de reducción en incidencia de Alzheimer (Schaefer, E. J., Bongard, V., Beiser, A. S., Lamon-Fava, S., Robins, S. J., Au, R., Tucker, K. L., Kyle, D. J., Wilson, P.W., & Wolf, P.A., 2006).

4.4.2 Función del Colesterol

Como se mencionó previamente el colesterol es un componente fundamental en el cerebro, un quinto de su peso está compuesto por este tipo de lípido, el cual cumplirá con varias funciones dentro de la salud cerebral. El colesterol forma membranas que rodean las células y permite su permeabilidad, la disponibilidad de colesterol determinará la capacidad de desarrollar nuevas conexiones sinápticas, también es un elemento fundamental en la mielina que recubre la neurona, la cual permite transmisión rápida de información. De igual manera, el colesterol es precursor de la vitamina D, un antiinflamatorio que ayuda a eliminar agentes infecciosos del cuerpo. Sin duda, el colesterol es un componente de la dieta que influye en una variedad de funciones cognitivas, sus niveles en sangre tendrán impacto en la salud cerebral (Perlmutter, D., & Loberg, K., 2014).

Mulder y cols en 1998 fueron los primeros investigadores que analizaron el contenido de grasa en pacientes con Alzheimer vs pacientes saludables en un estudio de casos-controles. Se realizó una comparación de 30 pacientes confirmados de haber muerto por Alzheimer, y

se los comparó con 30 pacientes que no padecían dicha patología. Este estudio post mortem determinaba que las personas que habían fallecido por Alzheimer mostraban una reducción significativa de niveles de grasa (en especial de colesterol y de ácidos grasos esenciales) en el líquido cefalorraquídeo en comparación con las personas que no, independientemente si tenían el gen defectuoso, ApoE e4, gen que predispone a las personas a desarrollar esta enfermedad (Mulder, M., Ravid, R., Swaab, D., de Kloet, E., Haasdijk, E., Julk, J... & Havekes, L., 1998).

Por otro lado, Yeon-Kyun Shin, considerado como una de las autoridades acerca de cómo funciona el colesterol en las redes neuronales para transmitir mensajes, en una entrevista hecha a Science Daily, se refirió acerca de su estudio que relacionaba niveles de colesterol y funciones cerebrales que

Si privas a tu cerebro de colesterol, entonces afectas directamente la maquinaria que detona la liberación de neurotransmisores. Éstos afectan las funciones de memoria y de procesamiento de información. Dicho de otro modo, afecta tu inteligencia y qué tanto recuerdas las cosas. Si intentas bajar el colesterol con medicamentos que atacan la maquinaria que sintetiza el colesterol en el hígado, dicho fármaco también llegará al cerebro. Ahí también reduce la síntesis de colesterol, el cual es necesario para el cerebro. Nuestro estudio demuestra que hay un vínculo directo entre el colesterol y la liberación de neurotransmisores, y sabemos con exactitud cuál es la mecánica molecular de lo que ocurre en las células. El colesterol cambia la forma de las proteínas para estimular el pensamiento y la memoria (Shin, Y. K., 2009, p1).

También se vincula a una baja de colesterol sérico con el desarrollo de depresión. Morgan y cols en 1997, estudiaron a 300 mujeres saludables en el rango de 31 a 65 años de edad. Los resultados establecieron que quienes se encontraban dentro del 10% inferior en niveles de colesterol total, experimentaban síntomas depresivos más fuertes que las personas

que tenían niveles superiores (Morgan, R.E., Palinkas, L.A., Barrett-Connor, E.L., & Wingard, D.L., 1997). A este estudio se le sumó el realizado por Steegmans y su equipo, 2008, quienes examinaron a 417 pacientes que habían intentado suicidarse (138 hombres, 279 mujeres) y los comparó con 155 pacientes psiquiátricos que no habían intentado suicidarse, así como con 358 personas control saludables. El estudio definió que niveles bajos de colesterol serían 160mg/dL. Los resultados demostraron que los participantes con colesterol bajo tenían un 200% mayor probabilidad de haber intentado suicidarse (Steegmans, P.H., Howes, A.W., Bak, A.A., van der Does, E., & Grobbee, D.E., 2000).

Elías y col. examinaron la relación entre colesterol total y desempeño cognitivo. Para este estudio, se observó a 798 hombres y a 1105 mujeres, ninguno padecía de demencia al inicio del estudio, ni habían sufrido de apoplejías, y se realizó un seguimiento a lo largo de 16 años. Cada cuatro años se realizaban análisis cognitivos para evaluar destrezas como memoria, aprendizaje, formación de conceptos, concentración, atención, razonamiento abstracto, y capacidades de organización (capacidades alteradas en Alzheimer). El reporte establecía que existen relaciones lineales entre colesterol total y medidas de elocuencia verbal, atención/concentración, razonamiento abstracto, y una puntuación compuesta que mide múltiples ámbitos cognitivos. También se determinó que los pacientes con un colesterol inferior a 200mg/dL tuvieron un peor desempeño que aquellos cuyo colesterol estaba en el límite superior 200-239mg/dL y que los participantes que tenían niveles de colesterol altos 240mg/dL en adelante. El estudio concluyó que “los bajos niveles naturales de colesterol total se asocian con un bajo desempeño en mediciones cognitivas, las cuales tienen altas exigencias de razonamiento abstracto, atención/concentración, elocuencia verbal y funcionamiento ejecutivo” (Elias, P.K., Elias, M.F., D’Angostino, R.B., Sullivan, L.M., Wolf, P.A, 2005).

Además, Boscarino y cols. En su estudio examinaron a 45,000 veteranos estadounidenses durante 15 años estableciendo que los hombres deprimidos con niveles bajos de colesterol tenían un riesgo siete veces mayor de una muerte prematura de causa no natural (suicidios, accidentes) que el resto de personas con niveles superiores de colesterol (Boscarino, J., Erlich, P., & Hoffman, S., 2009).

El resumen de los principales estudios que vinculan las grasas con funciones neuronales se lo presenta en la tabla 5.

Tabla 5.*Efectos de grasas sobre funciones cognitivas y cerebrales.*

Tema	Métodos	Resultados	Fuente
Función cerebral y patrones alimenticios.	8 mil participantes (65 años en adelante) Seguimiento durante 4 años.	Personas que consumían pescado y fuentes importantes de omega 3 tienen menor riesgo de padecer demencias.	(Barberger-Gateau, P., Raffaitin, C., Letenneur, L., Berr, C., Tzourio, C., Dartiques, J. F., & Alpérovitch, A., 2007)
Vinculación entre memoria y consumo de DHA	Ensayo intervencionista doble ciego 485 participantes (26-55 años) Seguimiento durante 6 meses.	Personas que consumieron suplemento de DHA tienen un mejor desempeño en tareas de memoria que grupo control.	(Yurko-Mauro, K., McKarthy, D., Rom, D., Nelson, E.B., Ryan, A.S., Blackwell, A., Salem, N. Jr., & Stedman, M., 2010)
Vínculo entre Alzheimer y DHA	899 pacientes (76 años de promedio) seguimiento durante 9 años	Mayores niveles de DHA reducen el riesgo de padecer de Alzheimer.	(Schaefer, E. J., Bongard, V., Beiser, A. S., Lamon-Fava, S., Robins, S. J., Au, R., Tucker, K. L., Kyle, D. J., Wilson, P.W., & Wolf, P.A., 2006).
Relación entre colesterol total y desempeño cognitivo	798 hombres y 1105 mujeres adultas. Seguimiento durante 16 años	Relación lineal entre colesterol y desempeño cognitivo.	(Elias, P.K., Elias, M.F., D'Angostino, R.B., Sullivan, L.M., Wolf, P.A., 2005).
Comparación de contenido graso de cerebros con Alzheimer	30 pacientes control y 30 cadáveres causados por Alzheimer.	Pacientes fallecidos por Alzheimer tenían marcadamente reducción de niveles de grasa en cerebro.	(Mulder, M., Ravid, R., Swaab, D., de Kloet, E., Haasdijk, E., Julk, J... & Havekes, L., 1998).
Asociación entre colesterol total y síntomas de depresión	300 mujeres (31-65 años)	Pacientes con niveles menores de colesterol, tenían una mayor cantidad de síntomas de depresión.	(Morgan, R.E., Palinkas, L.A., Barrett-Connor, E.L., & Wingard, D.L., 1997).
Asociación entre niveles de colesterol y suicidio.	417 pacientes (138 hombres, 279 mujeres) con intentos de suicidio. 155 pacientes psiquiátricos sin intento de suicidio. 358 personas control saludables	A menores niveles de colesterol, mayores probabilidades de intento de suicidio.	(Stegmans, P.H., Howes, A.W., Bak, A.A., van der Does, E., & Grobbee, D.E., 2000).
Colesterol y muertes prematura no natural.	45 mil veteranos. Seguimiento durante 15 años.	Personas con niveles de colesterol inferiores tienen un mayor riesgo de muerte no natural (suicidio, accidentes) que personas con niveles normales de colesterol.	(Boscarino, J., Erlich, P., & Hoffman, S., 2009).

4.5 ANÁLISIS GLOBAL

Son los componentes de la dieta, entonces, un factor de riesgo con vital importancia en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. Si bien existe un factor genético dentro del desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas, hay una gran influencia de la dieta dentro de su aparición, desarrollo y tratamiento. La creciente incidencia de estas enfermedades ha llegado a cifras alarmantes, necesitando soluciones urgentes, viables y sostenibles. Las recomendaciones nutricionales para demencias o enfermedades neurodegenerativas están comenzando a ganar espacio entre la ciencia, por ahora se habla de dieta mediterránea y suplementación para evitar carencias nutricionales, también se toma en cuenta la prevención de diabetes, hipertensión e inactividad física, pero se coincide que es una rama a la que se le debe dar mayor atención (OMS, 2015) (Alzheimer's Disease International, 2014). Una alimentación adecuada, con una correcta selección de alimentos, promoverá el desarrollo adecuado del cerebro, optimizará funciones neuronales, activará mecanismos antiinflamatorios y antioxidantes, así como proporcionará de materia prima para una serie de procesos neurológicos. En el Ecuador, como en el mundo, tanto la incidencia de enfermedades que se consideran asociadas (obesidad, diabetes), como las enfermedades neurodegenerativas en sí, han crecido de una manera considerable, por lo cual deberían tratarse con la importancia que se merecen. La prevención, por medio de una correcta alimentación y la práctica de actividad física, es una estrategia integral para enfrentar no solo las enfermedades neurodegenerativas, sino la mayoría de patologías que crecientemente han venido afectando a la población.

Hemos visto como la proporción de omega 6 con omega 3 (n-6:n-3), tienen efectos protectores sobre el cerebro y sobre sus funciones, dentro de las cuales resaltan los efectos antiinflamatorios, estimulantes de procesos antioxidantes y precursores de desarrollos

cognitivos. También se ha identificado componentes potencialmente perjudiciales para el cerebro y sus funciones, por lo que es de gran importancia continuar con investigación que pueda describir con mayor claridad el vínculo que una adecuada alimentación, además de la práctica de actividad física, pueda tener con la prevención y tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas.

5. CONCLUSIONES

La revisión bibliográfica resalta la importancia de la alimentación junto a un estilo de vida saludable, dentro de la prevención y tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas. La evidencia científica demuestra que factores no-genéticos, como la dieta tienen una marcada influencia sobre el desarrollo cerebral y sobre funciones cognitivas. La alimentación demostró influir sobre el desarrollo cerebral, su estimulación sináptica, la protección sobre agentes oxidantes, estimulaciones antioxidantes, prevención de deterioro cognitivo entre otros factores.

En relación a carbohidratos, se pudo describir la existencia de vínculos entre niveles altos de azúcar en sangre, provocados por una ingesta excesiva de carbohidratos y deterioro cognitivo. También se pudo detallar el rol de la glicación sobre procesos de oxidación acelerada de tejidos, y su relación con los carbohidratos presentes en la dieta. Se evidenció una asociación entre la obesidad, provocada por exceso en carbohidratos y sus efectos nocivos ante funciones cognitivas.

Las modificaciones composicionales del gluten en la dieta de las personas, han desarrollado una dependencia a este compuesto, lo cual ha provocado un incremento en la incidencia tanto en la intolerancia al gluten como en la celiaquía. Los efectos inflamatorios del gluten demostraron influir en un acelerado deterioro cognitivo, a su vez, existe cada vez mayor evidencia de una relación de celiaquía con enfermedades como la depresión, cefaleas crónicas y autismo.

En cuanto a las grasas, se han vinculado con efectos protectores y promotores de procesos cognitivos. Los omega 3 han demostrado estimular, por varios compuestos como el Nrf2 o el BDNF, potentes mecanismos de protección y estimulación neuronal. En el caso del

DHA, éste también demostró tener efectos protectores sobre funciones cerebrales.

Finalmente, niveles altos de colesterol LDL, se relacionaron con un menor deterioro cognitivo, a su vez demostró tener cualidades protectoras frente a enfermedades como en Alzheimer.

6. RECOMENDACIONES

Toda la evidencia científica proporcionada en la revisión bibliográfica resalta la gran influencia de la alimentación dentro de la prevención y tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Para el control de las enfermedades neurodegenerativas, se recomienda que se desarrolle una intervención con un enfoque integral, basado no solo en el tratamiento de los síntomas, sino en un estilo de vida que pueda prevenir los factores que favorezcan a la aparición de cualquier tipo de deterioro cerebral. También es de gran necesidad un cambio de patrones alimenticios, basados en proporciones adecuadas de macronutrientes, evitando los excesos.

Las recomendaciones actuales, que promueven dietas que provocan altos niveles de azúcar en sangre deberán ser modificadas, ya que existe una creciente evidencia que, además de provocar obesidad, aceleran procesos de deterioro cognitivo. En el Ecuador, existe un gran consumo de carbohidratos, pertenece a hábitos que se han venido creando a lo largo del tiempo, hasta convertirse en parte de su cultura. Será de gran importancia comenzar a cambiar progresivamente estos hábitos que cada vez crean mayores complicaciones en la salud, tales como la diabetes, obesidad y enfermedades neurodegenerativas.

Se tendrán que modificar estilos de vida que promueven la inclusión de productos elaborados, compuestos de cereales modificados altos en gluten por alimentos más frescos y con menor procesamiento. Se ha demostrado que la relación entre el incremento del gluten en las dietas y el incremento de incidencia de celiaquía no es aleatoria. El gluten no es una proteína esencial para el cuerpo, su alta incidencia de intolerancia hace pensar que se deberá reducir su aporte en la dieta.

A su vez, es importante una mayor capacitación sobre la importancia de las grasas de la serie omega 3. Es de igual importancia resaltar los potenciales riesgos del exceso de grasas en la dieta, como la carencia de éstas. Se ha puesto mucho énfasis en resaltar los riesgos de incluir grasas saturadas, trans entre otras con el aparecimiento de patologías como las ECV, sin embargo, no existe la igual fuerza en resaltar los beneficios de incrementar el contenido de grasas omega 3 para la prevención de enfermedades neurodegenerativas. Es de gran importancia crear campañas promoviendo los beneficios de las grasas saludables, para contrarrestar décadas de recomendaciones en contra de las grasas.

La alimentación deberá tomar un rol más activo en la medicina, actuando en procesos terapéuticos, no solo como tratamiento de enfermedades, sino como prevención de ellas. Las enfermedades neurodegenerativas no se desarrollan en un lapso de días ni de semanas, se van desarrollando con el tiempo. La alimentación y estilos de vida saludables, tienen el poder de cambiar la incidencia de las enfermedades neurodegenerativas, el problema está en que la población lo entienda, es ahí donde entra el rol de los nutricionistas. Una buena transmisión del mensaje sobre el poder de la alimentación dentro del desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, provocará que la gente desarrolle un sentido de conciencia hacia estas enfermedades, combatiendo el problema desde su raíz.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agostinho, P., Cunha, R. A., & Oliveira, C. (2010). *Neuroinflammation, oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease*. US National Library of Medicine National Institutes of Health 16(25), 2766-2778.
- Angoa, M., & Rivas, S. (2007). *Estrés oxidativo y neurodegeneración: ¿causa o consecuencia?*. Neurociencia 12(1), 45-54.
- Arroyo, P. (2008). *La alimentación en la evolución del hombre: su relación con el riesgo de enfermedades crónico degenerativas*. Boletín Médico del Hospital Infantil de México 65(6).
- Bigal, M. E., & Lipton, R. B. (2006). *Obesity Is a Risk Factor for Transformed Migraine but Not Chronic Tension-type Headache*. Neurology 67(2), 252-257.
- Bordés, R., Martínez, M., García, E., Guisado, R. (s.f.) *El Proceso Inflamatorio*. Universidad de Granada. Granada, España.
- Campdelacreu, J. (2012). *Enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer: factores de riesgo ambientales*. Neurología 29(9), 541-549.
- Cervantes, M. A., (2014). *Hibridaciones en Plantas hortícolas; Mejora Vegetal*. Agricultura Ecológica.
- Cherbuin, N., Sachdev, P., & Anstey, K.J., (2012). *Higher Normal Fasting Plasma Glucose Is Associated with Hippocampal Atrophy: The PATH Study*. Neurology 79(10) 1019-1026.
- Davis, W. (2011). *Wheat Belly*. Rodale Books. Nueva York, NY.
- Elias, P.K., Elias, M.F., D'Angostino, R.B., Sullivan, L.M., & Wolf, P.A. (2005) *Serum Cholesterol and Cognitive Performance in the Framingham Heart Study*. Psychosomatic Medicine 67(1), 24-30.
- Enzinger, C., Fazekas, F., Matthews, P.M., Ropele, S., Schmidt, H., Smith, S., & Schmidt, R. (2005). *Risk Factors for Progression of Brain Atrophy in Aging. Six-year Follow up of Normal Subjects*. Neurology 64(10), 1704-1711.
- Ferretti, G., Bacchetti, T., Masciangelo, & S. Saturni, L. (2012) *Celiac Disease, Inflammation and Oxidative Damage: A Nutrigenetic Approach*, Nutrients. 4(4), 243–257.
- Gao, L., Wang, J., Sekhar, K.R., Yin, H., Yaren, N.F., Schneider, S.N... Freeman, M.L. (2007) *Novel n 3 Fatty Acid Oxidation Products Activate Nrf2 by Destabilizing the Association between Keap1 and Cullin3*. Journal of Biological Chemistry 282 (4), 2529-2537.

- Geroldi, C., Frisoni, G. B., Paolisso, G., Bandinelli, S., Lamponi, M., Abbatecola, A. M... & Ferrucci, L. (2005). *Insulin Resistance in Cognitive Impairment: The InCHIANTI Study*. Archives of Neurology 62(7), 1067-1072.
- Greenblatt, J. (2011). *Is Gluten Making You Depressed? The Link between Celiac Disease and Depression The Breakthrough Depression Solution (blog)*. Psychology Today.
- Gugliucci, A. (2000). *Glicación de proteínas: rol protagónico de la hiperglicemia en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus*. Revista Médica Uruguay 16(1), 58-75.
- Hadjivassiliou, M., & Grünewald, R. (2004). *The Neurology of Gluten Sensitivity: Science vs. Conviction*. Practical Neurology 4, 124-126.
- Hamer, M., Batty, G.D., Kivimaki, M. (2011) *Haemoglobin A1C, Fasting Glucose and Future Risk of Elevated Depressive Symptoms over 2 Years of Follow up in the English Longitudinal Study of Ageing*. Psychological Medicine 41(9) 1889- 1896.
- Hardy, R.N. (1979). *Homeostasis*. Ed. Omega, colección Cuadernos de biología, Barcelona, España.
- Iowa State University. (2009). *Cholesterol-reducing Drugs May Lessen Brain Function, Says Researcher*. ScienceDaily.
- Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. (2011). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2011-2013*. Ecuador
- Hernandez, M. (2007). *Bioenergética asociada a la actividad física y el deporte, primera parte. Generalidades sobre el metabolismo*. Efedportes 113. Buenos Aires, Argentina.
- Karlsson, H., Blomstrom, A., Wicks, S., Yang, S., Yolken, R.H., & Dalman, C. (2012). *Maternal Antibodies to Dietary Antigens and Risk for Nonaffective Psychosis in Offspring*. American Journal of Psychiatry 169 (6), 625-632.
- Kerti, L., Witte, A.V., Winkler, A., Grittner, U., Rujescu, D., & Floel, A. (2013). *Higher glucose levels associated with lower memory and reduced hippocampal microstructure*. US National Library of Medicine. 81(20), 1746-1752.
- Llor, X. (2003). *Papel de los lípidos de la dieta en los mecanismos de inflamación, proliferación, diferenciación y muerte celular en el tracto intestinal*. Gastrología y Hepatología 26(8), Barcelona, España.
- Ludvigsson, J. F., Reutfors, J., Osby, U., Ekbom, A., & Montgomery, S., M. (2007). *Coeliac Disease and Risk of Mood Disorders — A General Population-based Cohort Study*. Journal of Affective Disorders 99 (3), 117-126.
- Morgan, R.E., Palinkas, L.A., Barrett-Connor, E.L., Wingard, D.L., (1997) *Plasma Cholesterol and Depressive Symptoms in Older Men*. Lancet 341(8837), 75-79.

- Murray, J. L., & Lopez, A. D. (1996). *The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020*. World Health Organization, Ginebra, Switzerland.
- Organizacion Mundial de la Salud. (2007). *Los Transtornos Neurológicos Afectan a Millones de Personas de Todo el Mundo: Informe de la OMS*.
- Pereira, M. A., Swain, J., Goldfine, A. B., Rifai, N., & Ludwig, D. S. (2004). *Effects of a low-glycemic load diet on resting energy expenditure and heart disease risk factors during weight loss*. JAMA 292(20), 2482-2490.
- Perlmutter, D., & Loberg, K. (2014) *Cerebro de pan*. Nueva York, NY: Grijalvo Vital.
- Raji, C.A., Parikshak, N.N., Becker, J.T., Lopez, O.L., Kuller, L.H., Hua, X...& Thompson, P.M, (2010) *Brain Structure and Obesity*. Human Brain Mapping 31, (3), 353-364.
- Ríos, M. (2003). *El Estrés Oxidativo y el Destino Celular*. Química Viva 2(1), 1-4.
- Roberts, R.O., Roberts, R.A., Geda, Y.E., Cha, R.H., Pankratz, V.S., O'Connor, H.M...& Petersen, R.C. (2012). *Relative Intake of Macronutrients Impacts Risk of Mild Cognitive Impairment or Dementia*. Journal of Alzheimer's Disease 32(2), 329-339.
- Rodriguez, A., E., (s.f). *Industrias Molineras*. Asociación Ecuatoriana de Molineros "ASEMOL". Quito, Ecuador.
- Rodriguez, L. (2010). *Enfermedad Celiaca*. Sistema Nacional de Salud 34(2), 49-59.
- Rosado-Pérez, J., & Mendoza- Núñez, V. M. (2007). *Mini-revisión: Inflamación crónica y estrés oxidativo en la diabetes mellitus*. Bioquímica 32(2), 58-69
- Rubio-Pérez, J.M. & Morillas-Ruiz, J.M., (2012) *A Review: Inflammatory Process in Alzheimer's Disease, Role of Cytokines*. Scientific World Journal, 10.1100/2012/756357.
- Parada, A., & Araya, M. (2010). *El gluten. Su historia y efectos en la enfermedad celíaca*. Revista Médica Chile 138(10), 1319-1325.
- Schaefer, E.J., Bongard, V., Beiser, A.S., Lamon-Fava, S., Robins, S.J., Au, R., Tucker, K.L., Kyle, D.J., Wilson, P.W., & Wolf, P.A. (2006) *Plasma Phosphatidylcholine Docosahexaenoic Acid Content and Risk of Dementia and Alzheimer Disease: The Framingham Heart Study*. Archives of Neurology 63(11), 1545-1550.
- Sohal, R., Mockett, R., & Orr, W. (2002). *Mechanisms of aging: an appraisal of the oxidative stress hypothesis*. Free Radic Biol Med 33(5), 575-86.
- Stegmans, P.H., Howes, A.W., Bak, A.A., van der Does, E., & Grobbee, D.E. (2000) *Higher Prevalence of Depressive Symptoms in Middle-aged Men with Low Serum Cholesterol Levels*. Psychosomatic Medicine 62 (2), 205-211.
- Steen, E., Terry, B. M., Rivera, E. J., Cannon, J. L., Neely, T. R., Tavares, R... & de la Monte, S. M. (2005). *Impaired Insulin and Insulin-like Growth Factor Expression*

- and Signaling Mechanisms in Alzheimer's Disease — Is This Type 3 Diabetes?.* Journal of Alzheimer's Disease 7(1), 63-80.
- Verkasalo, M.A., Raitakari, O.T., Viikari, J., Marniemi, J., & Savilahti, E. (2005). *Undiagnosed Silent Coeliac Disease: A Risk for Underachievement?* Scandinavian Journal of Gastroenterology 40(12), pp. 1407-1412.
- Whitmer, R. A., Gustafson, D. R., Barrett-Connor, E., Haan, M. N., Gunderson, E. P., & Yaffe, K. (2008). *Central Obesity and Increased Risk of Dementia More Than Three Decades Later.* Neurology 71(14), 1057-1064.
- Wolf, S., McGoldrick, C., & Sullivan, R. (2003). *Pediatric Migraine Management.* Pain Medicine News, 1-6
- Yaffe, K., Falvey, C., Hamilton, N., Shwartz, A.V., Simon-Sick, E. M., Satterfield, S... & Harris, T.B. (2012) *Diabetes, Glucose Control, and 9 year Cognitive Decline Among Older Adults Without Dementia.* Archives of Neurology 69(9), 1170-1175.
- Yépez, R. F., Fuenmayor, G., Pino, A., & Yépez-García, E. (1996). *Enfermedades crónicas no transmisibles relacionadas con la dieta en el Ecuador.* Revista Cubana de Alimentación y Nutrición 10(1).
- Yurko-Mauro, K., McCarthy, D., Rom, D., Nelson, E.B., Ryan, A.S., Blackwell, A., Salem, N. Jr., Stedman, M. (2010) *Beneficial Effects of Docosahexaenoic Acid on Cognition in Age-related Cognitive Decline.* Alzheimer's and Dementia 6 (6), 456-464.
- Zioudrou, C., Streaty, R., Klee, W. (1979). *Opioid Peptides Derived from Food Proteins (The Exorphins).* Journal of Biological Chemistry 254(7), 2446-2449

8. ANEXOS

8.1 Lista de Abreviaturas

LDL: Lipoproteína de baja densidad

ROS: Compuestos reactivos al oxígeno.

GSH: Glutación en estado reducido.

GSSG: Estado oxidado del glutación como di sulfuro de glutación

O₂⁻: Superóxido

H₂O₂: Peróxido de Hidrógeno

HO⁻: Radical Oxidrilo

COX-2: Ciclo-Oxigenasa 2

Acetil Co-A: Acetil coenzima A

ATP: Adenosin Trifosfato

INEC: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos

A1C: Hemoglobina glicosilada

IMC: Índice de masa corporal

OMS: Organización Mundial de la Salud

GE: Exorfina proveniente del gluten

CE: Exorfina proveniente de la caseína

GSF: Fracción Estimulante del Gluten

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

TNFA α : Factor de Necrosis Tumoral Alfa

n-3 (ω -3): Ácidos grasos omega 3

n-6 (ω -6): Ácidos grasos omega 6

ECV: Enfermedades Cardiovasculares

Nrf2: Nuclear factor erythroid 2-related factor 2

EPA: Ácido Eicosapentaenólico

DHA: Ácido Docohexaenólico

ApoE e4: Apolipoproteína E4

BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro