



Alimentación y cerebro

Carlos Alberto Castillo Sarmiento
Beatriz Rodríguez Martín
(Coords.)



Ediciones de la Universidad
de Castilla-La Mancha

Alimentación y cerebro

Alimentación y cerebro

Carlos Alberto Castillo Sarmiento

Beatriz Rodríguez-Martín

Coordinadores



Ediciones de la Universidad
de Castilla-La Mancha

Cuenca, 2021

- © de los textos: sus autores
- © de la edición: Universidad de Castilla-La Mancha

Edita: Ediciones de la Universidad de Castilla-La Mancha

Colección ATENEA n.º 23



Esta editorial es miembro de la UNE, lo que garantiza la difusión y comercialización de sus publicaciones a nivel nacional e internacional

ISBN: 978-84-9044-429-0

D.O.I.: http://doi.org/10.18239/atenea_2021.23.00

Composición: Compobell

Hecho en España (U.E.) – *Made in Spain (U.E.)*



Esta obra se encuentra bajo una licencia internacional Creative Commons CC BY 4.0. Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra no incluida en la licencia Creative Commons CC BY 4.0 solo puede ser realizada con la autorización expresa de los titulares, salvo excepción prevista por la ley. Puede Vd. acceder al texto completo de la licencia en este enlace: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es>

Resumen

Asistimos en la actualidad a una nueva epidemia no tan mediática como la pandemia producida por el coronavirus SARS-CoV-2 pero que causa una gran morbilidad y mortalidad, especialmente en países industrializados en los que la obesidad es un serio problema de salud pública, siendo causa directa del aumento de enfermedades no transmisibles como la diabetes *mellitus* tipo 2, los accidentes cardiovasculares y algunos tipos de cáncer.

Las causas de este constante aumento en los índices de obesidad año tras año se basan en una combinación de elementos bien conocida por todos: una alimentación inadecuada, niveles elevados de sedentarismo y unos hábitos de vida poco saludables. No obstante, a pesar de la seriedad del problema y de su complejidad, proponemos soluciones muy simples como “come menos” o “muévete más” e incluso otras difícilmente comprensibles en la actualidad como “una copita de vino después de comer es cardiosaludable”. Pero, si las soluciones son tan sencillas, ¿por qué no somos capaces de disminuir esta tendencia de incremento de peso?

Este libro pretende abordar este problema tan complejo desde un punto de vista multidisciplinar, teniendo en cuenta factores tan diversos como los económicos, sociales, fisiológicos y, por supuesto, los sanitarios, poniendo como eje central el órgano que nos ayuda en la toma de decisiones: nuestro cerebro.

Índice

LA COMPLEJIDAD DE LAS ELECCIONES ALIMENTARIAS, A MODO DE INTRODUCCIÓN	11
<i>Beatriz Rodríguez-Martín</i>	
CAPÍTULO 1. EL CEREBRO OBESO. CÓMO REACCIONA NUESTRO CEREBRO ANTE EL PROBLEMA DE LA OBESIDAD.....	15
<i>José Ramón Muñoz-Rodríguez</i>	
CAPÍTULO 2. EL CEREBRO ADICTO.....	27
<i>Inmaculada Ballesteros Yáñez</i>	
CAPÍTULO 3. TEJIDO ADIPOSEO ¿AMIGO O ENEMIGO?	35
<i>Virginia López Gómez-Carreño</i>	
CAPÍTULO 4. RESTRICCIÓN CALÓRICA Y AYUNO INTERMITENTE ¿TIENEN EFECTO NEUROPROTECTOR?	45
<i>Cristina Pintado Losa</i>	
CAPÍTULO 5. DISRUPTORES ENDOCRINOS Y OBESIDAD: DEL CONOCIMIENTO CIENTÍFICO AL CONOCIMIENTO ACCESIBLE	53
<i>Félix Falcón Martín y Carlos Alberto Castillo Sarmiento</i>	
CAPÍTULO 6. INFLUENCIA DE LA PUBLICIDAD DE ALIMENTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE ELECCIÓN DEL MENOR.....	63
<i>Adriana Paraschiv y Carlos Alberto Castillo Sarmiento</i>	
CAPÍTULO 7. ¿COMER SALUDABLE? EL PESO DE LA CULTURA EN LAS ELECCIONES ALIMENTARIAS DE LA <i>FITNESS CULTURE</i>	77
<i>Lorenzo Mariano Juárez</i>	
CAPÍTULO 8. SIGNIFICADOS Y SENTIDOS DE LAS PÉRDIDAS EN LA ALIMENTACIÓN EN LA DIVERSIDAD FUNCIONAL.....	91
<i>Carmen Cipriano-Crespo</i>	

Recursos

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Izquierda: Hombre de Vitruvio o estudio de las proporciones ideales del cuerpo humano. Derecha: Versión del Hombre de Vitruvio obeso del World Obesity Day.....	16
Figura 2. Porcentaje de pérdida de peso alcanzado con las distintas aproximaciones terapéuticas.....	18
Figura 3. Señalización por glutamato	48
Figura 4. Adaptación metabólica al ayuno.....	49
Figura 5. Sobrepeso y obesidad poblacional en España por sexo ..	54
Figura 6. Interacciones entre sistemas que afectan a la obesidad global.....	57
Figura 7. Bisfenol A	60
Figura 8. Experimento de condicionamiento del perro de Pavlov...	67
Figura 9. Comparativa de la evolución en la publicidad de productos insanos	71
Figura 10. Diferencias en el empaquetado frontal entre unos cereales de desayuno con alto contenido en azúcar con la legislación actual chilena sobre etiquetado y sin aplicar la legislación actual.....	74

Capítulo 4

Restricción calórica y ayuno intermitente ¿tienen efecto neuroprotector?

Cristina Pintado Losa

Universidad de Castilla La-Mancha

<https://orcid.org/0000-0002-9369-8318>

http://doi.org/10.18239/atenea_2021.23.04

RESUMEN

La restricción calórica moderada o el ayuno intermitente han sido propuestas como estrategias para la prevención de enfermedades asociadas al envejecimiento, como son las enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, es importante tener en cuenta tanto la composición de la dieta como la edad a la que comienza la restricción y el ayuno, ya que los mecanismos de adaptación a una situación de bajo aporte calórico podrían estar afectados en el proceso de envejecimiento. Por otro lado, la alteración en los mecanismos de control de la ingesta a nivel cerebral y la existencia de un riesgo de malnutrición en las personas mayores pueden comprometer, de igual forma, el correcto aporte de nutrientes al cerebro. Este déficit energético podría estar asociado a la presencia de muerte neuronal por mecanismos de excitotoxicidad y al aumento de la neurotransmisión de glutamato.

1. RESTRICCIÓN CALÓRICA Y AYUNO INTERMITENTE

La alimentación es un factor importante para la función cognitiva, siendo además una estrategia en la prevención de enfermedades neurodegenerativas como la Enfermedad de Alzheimer (1,2). Numerosos estudios han demostrado el papel neuroprotector y antienvjecimiento de la restricción calórica (RC) moderada o el ayuno intermitente, sobre todo en modelos animales (3-11). En concreto, la RC, definida como la reducción moderada (20-40%) en la ingesta calórica comparada con una dieta ad libitum sin comprometer el aporte de todos los nutrientes esenciales, mejora factores de riesgo asociados al desarrollo enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo II o enfermedades neurodegenerativas (12). Por otro lado, el ayuno intermitente ha surgido como una nueva estrategia dietética alternativa a la RC. En este caso, se ajusta la frecuencia de las comidas existiendo periodos de ayuno o restricción energética extrema, generalmente durante 12 horas o más (dos o tres días a la semana en días alternos) y alimentación sin restricciones, con mayor o menor flexibilidad y, que por lo tanto ayudan a mejorar la adherencia a este tipo de dieta. El ayuno cada dos días es el programa de ayuno intermitente más estudiado en humanos (10,11).

Al igual que ocurre con la RC, el ayuno intermitente parece prevenir el deterioro cognitivo y motor asociado a la edad (5,6). Anson et al. (13) observaron que el ayuno intermitente protege las neuronas hipocampales frente a procesos de excitotoxicidad más eficientemente que la RC (13). Entre los mecanismos moleculares propuestos, como responsables de los beneficios de la RC y el ayuno, gracias al estudio de estos protocolos en modelos animales, se encuentran: la disminución del estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria, un aumento de la autofagia, cambios en la microbiota intestinal junto con cambios en la expresión génica y modificaciones postranscripcionales (11).

Sin embargo es importante tener en cuenta tanto la composición de la dieta como la edad a la que comienza la restricción y el ayuno (8), ya que se sabe que la falta de aporte de sustratos energéticos al cerebro puede comprometer la supervivencia neuronal al desencadenarse procesos de excitotoxicidad debido a un aumento de la neurotransmisión de glutamato, entre otros mecanismos, viéndose afectada por tanto la función cognitiva (14-17). Así, al no existir un correcto aporte de nutrientes al cerebro, se compromete la producción de ATP en las células del Sistema Nervioso Central (SNC) lo que impide la recaptación de glutamato del terminal sináptico a los astrocitos, así como su internalización en vesículas en el

botón sináptico de neuronas glutamatérgicas. En definitiva, el glutamato se mantendría durante más tiempo en el espacio sináptico, de forma que en la neurona postsináptica se produciría un aumento de la señalización por este neurotransmisor. El glutamato posee diferentes tipos de receptores. Por un lado, los receptores ionotrópicos, que son canales catiónicos (canal de Na⁺ y K⁺) no selectivos que reciben su nombre en función de los agonistas. Estos receptores están formados por 5 subunidades con 4 dominios transmembrana cada una. Entre ellos se encuentran los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato). Existen 5 isoformas diferentes de subunidades para este receptor, de forma que en las sinapsis existen diferentes combinaciones de estas subunidades para dar lugar a diferentes tipos de receptores NMDA con diferentes propiedades. Otros receptores ionotrópicos para glutamato son los receptores AMPA (Alfa-amino-3 hidroxil-5metil-5 isoxazol-propionato y Kainato (ácido kainico), llamados receptores no NMDA. Ambos receptores tienen conductancia al Ca²⁺ y al K⁺. Por otro lado, el glutamato puede interactuar con receptores metabotrópicos (Receptores acoplados a proteínas G), localizados tanto en el terminal presináptico como postsináptico. Existen diferentes subtipos (mGluR-8) que poseen respuestas variadas dependiendo del tipo de proteína G a la que estén acoplados.

Se ha descrito que en caso de isquemia o en la Enfermedad de Alzheimer existe una modificación en la composición de los receptores ionotrópicos de glutamato, aumentando las subunidades con mayor conductancia al calcio en detrimento de las de menor conductividad. Como consecuencia, y reflejo del aumento de la conductancia al calcio se incrementa la expresión de la enzima óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y existe un aumento de la actividad de diferentes quinasas, tales como p38-MAPK y JNK, vías relacionadas con la estimulación de la respuesta inflamatoria y la muerte neuronal. Por el contrario, en una situación de conductancia fisiológica al calcio, se produce un incremento de la fosforilación de ERK y CREB, genes relacionados con la potenciación a largo plazo y el aprendizaje tal y como se observa en la Figura 3 (18,19).

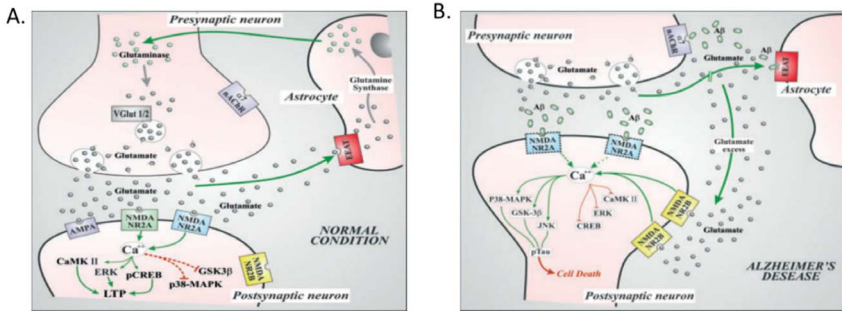


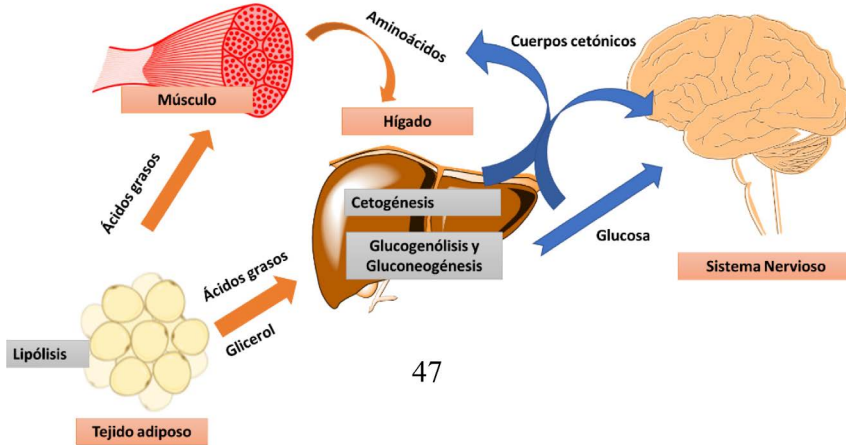
Figura 3. Señalización por glutamato. A. Condición Normal. B. Enfermedad de Alzheimer. VGLut (trasportador vesicular de glutamato); EAAT (trasportador de aminoácidos excitatorios); $\alpha 7$ -nAChR (Receptor nicotínico Ipha-7); NMDANR2A (N-methyl-D-aspartate subunidad NR2A); NMDANR2B (N-methyl-D-aspartate subunidad NR2B); ERK (extracellular signal-related kinase); aMKII (calcium calmodulin-dependent kinase II); CREB (cyclic AMP response element binding protein); GSK3b (glycogen synthase kinase 3b); p38-MAPK (p38 mitogen-activated protein kinase), JNK (c-Jun N-terminal kinase), pTau (hyperphosphorylated tau protein). Fuente: Figura modificada de Esposito et. al 2013. *Neurosci Ther.* 2013;19(8):549–559.

2. ADAPTACIÓN AL AYUNO

Durante el estado de ayuno existen una serie de adaptaciones metabólicas con el fin de mantener la homeostasis de glucosa y otros metabolitos para satisfacer las necesidades de los tejidos periféricos (Figura 4). De esta forma, el hígado, mediante glucogenólisis y gluconeogénesis, se convierte en la principal fuente de glucosa para el cerebro y otros tejidos que son incapaces de emplear otros sustratos como fuente de energía. Si el ayuno se prolonga, las reservas hepáticas de glucógeno se agotan, los ácidos grasos libres provenientes de la lipólisis serían el principal sustrato energético para el organismo. Sin embargo, los ácidos grasos no son una fuente de energía para el SNC. Así, el hígado degrada ciertas proteínas para proporcionar glucosa al cerebro y se estimula la síntesis de cuerpos cetónicos a partir del catabolismo de ácidos grasos, asegurándose el aporte energético al cerebro y por lo tanto, la supervivencia neuronal (14–17,20).

Numerosos autores han descrito el papel neuroprotector que ejercen los cuerpos cetónicos. Estudios, tanto en modelos *in vitro* como *in vivo* han demostrado como los cuerpos cetónicos (beta-hydroxibutirato y acetoacetato) permiten mantener el equilibrio energético y disminuyen la producción de

especies reactivas de oxígeno, activan la autofagia y protegen de la muerte neuronal mediada por un aumento de la neurotransmisión por glutamato (14-17).



47

Figura 4. Adaptación metabólica al ayuno. Fuente: Elaboración propia.

Por otro lado, estudios previos describen que con la edad la síntesis de cuerpos cetónicos, por parte del hígado, como respuesta al ayuno o la restricción calórica podría estar alterada (21,22). De igual forma, durante el envejecimiento se alteran los mecanismos de control de la ingesta a nivel cerebral. Así, puede ocurrir que exista un incremento de masa corporal y desarrollo de resistencia a insulina o pérdida de apetito que puede comprometer de igual forma la salud (23). Finalmente, está descrito la existencia de un riesgo de malnutrición en las personas mayores que se incrementa con la edad y con el nivel de cuidados (24,25). Por lo tanto, teniendo en cuenta todo lo descrito, aplicar una estrategia de RC o ayuno a una edad avanzada podría comprometer el aporte de sustratos energéticos al cerebro de forma que este déficit energético podría estar asociado a la presencia de muerte neuronal mediante procesos de excitotoxicidad debido a un aumento de la neurotransmisión de glutamato (14-17,26) afectando, por tanto, a la función cognitiva.

Es por tanto necesario a la hora de planificar una estrategia terapéutica basada en la RC y/o ayuno intermitente conocer la capacidad de adaptación metabólica individualizada a una situación de baja ingesta calórica y periodos de ayuno para el correcto diseño de la intervención nutricional y así asegurar el beneficio, ampliamente demostrado en modelos animales, de estas estrategias nutricionales.

REFERENCIAS

1. Cooper JK. Nutrition and the brain: what advice should we give? *Neurobiol Aging* [Internet]. 2014;35(SUPPL.2):S79–83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.029>
2. Barnard ND, Bush AI, Ceccarelli A, Cooper J, de Jager CA, Erickson KI, et al. Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2014;35(SUPPL.2):S74–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.033>
3. Pani G. Neuroprotective effects of dietary restriction: Evidence and mechanisms. *Semin Cell Dev Biol* [Internet]. 2015;40:106–14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semdb.2015.03.004>
4. Taormina G, Mirisola MG. Longevity: epigenetic and biomolecular aspects. *Biomol Concepts*. 2015;6(2):105–17.
5. Li L, Wang Z, Zuo Z. Chronic intermittent fasting improves cognitive functions and brain structures in mice. *PLoS One* [Internet]. 2013;8(6):e66069. <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0066069>
6. Singh R, Lakhanpal D, Kumar S, Sharma S, Kataria H, Kaur M, et al. Late-onset intermittent fasting dietary restriction as a potential intervention to retard age-associated brain function impairments in male rats. *Age (Omaha)*. 2012;34(4):917–33.
7. Nogueiras R, Gallego R, Gualillo O, Caminos JE, García-Caballero T, Casanueva FF, et al. Resistin is expressed in different rat tissues and is regulated in a tissue- and gender-specific manner. *FEBS Lett*. 2003;548(1–3):21–7.
8. Van Cauwenberghe C, Vandendriessche C, Libert C, Vandenbroucke RE. Caloric restriction: beneficial effects on brain aging and Alzheimer's disease. *Mamm Genome*. 2016;27(7–8):300–19.
9. Taormina G, Mirisola MG. Calorie Restriction in Mammals and Simple Model Organisms. *Biomed Res Int* [Internet]. 2014;2014:1–10. <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/308690/>
10. Dorling JL, Martin CK, Redman LM. Calorie restriction for enhanced longevity: The role of novel dietary strategies in the present obesogenic environment. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2020;101038. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568163719304076>
11. Liu K, Liu B, Heilbronn LK. Intermittent fasting: what questions should we be asking? *Physiol Behav* [Internet]. 2020;218:112827. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031938419313216>

12. Koubova J. How does calorie restriction work? *Genes Dev* [Internet]. 2003; 17(3):313–21. <http://www.genesdev.org/cgi/doi/10.1101/gad.1052903>
13. Anson RM, Guo Z, Cabo R De, Iyun T, Rios M, Hagepanos A, et al. Intermittent fasting dissociates beneficial effects of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from calorie intake. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(10):6216–6220.
14. Netzhualcoyotzi C, Tapia R. Energy substrates protect hippocampus against endogenous glutamate-mediated neurodegeneration in awake rats. *Neurochem Res* [Internet]. 2014;39(7):1346–54. <http://link.springer.com/10.1007/s11064-014-1318-y>
15. Julio-Amilpas A, Montiel T, Soto-Tinoco E, Gerónimo-Olvera C, Massieu L. Protection of hypoglycemia-induced neuronal death by β -Hydroxybutyrate involves the preservation of energy levels and decreased production of reactive oxygen species. *J Cereb Blood Flow Metab* [Internet]. 2015;435(5):851–60. <http://journals.sagepub.com/doi/10.1038/jcbfm.2015.1>
16. Camberos-Luna L, Gerónimo-Olvera C, Montiel T, Rincon-Heredia R, Massieu L. The ketone body, β -Hydroxybutyrate stimulates the autophagic flux and prevents neuronal death induced by glucose deprivation in cortical cultured neurons. *Neurochem Res* [Internet]. 2016;41(3):600–9. <http://link.springer.com/10.1007/s11064-015-1700-4>
17. Suh SW, Hamby AM, Swanson RA. Hypoglycemia, brain energetics, and hypoglycemic neuronal death. *Glia* [Internet]. 2007;55(12):1280–6. <http://doi.wiley.com/10.1002/glia.20440>
18. Ruano D, Revilla E, Paz Gavilán M, Vizuet ML, Pintado C, Vitorica J, et al. Role of p38 and inducible nitric oxide synthase in the in vivo dopaminergic cells' degeneration induced by inflammatory processes after lipopolysaccharide injection. *Neuroscience*. 2006;140(4):1157–68.
19. Esposito Z, Belli L, Toniolo S, Sancesario G, Bianconi C, Martorana A. Amyloid β , glutamate, excitotoxicity in alzheimer's disease: Are we on the right track? *CNS Neurosci Ther*. 2013;19(8):549–55.
20. Secor SM, Carey H V. Integrative physiology of fasting. En: *Comprehensive Physiology* [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2016. p. 773–825. <http://doi.wiley.com/10.1002/cphy.c150013>
21. Salamanca A, Bárcena B, Arribas C, Fernández-Agulló T, Martínez C, Carrascosa JM, et al. Aging impairs the hepatic subcellular distribution of ChREBP in response to fasting/feeding in rats: Implications on hepatic steatosis. *Exp*

- Gerontol [Internet]. 2015;69:9–19. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0531556515001576>
22. Fernández A, Mazuecos L, Pintado C, Rubio B, López V, de Solís AJ, et al. Effects of moderate chronic food restriction on the development of postprandial dyslipidemia with ageing. *Nutrients*. 2019;11(8):1–23.
 23. Kmiec Z. Central Control of Food Intake in Aging. En: *Body composition and Aging* [Internet]. Basel: KARGER; 2010. p. 37–50. <https://www.karger.com/Article/FullText/319993>
 24. Guyonnet S, Rolland Y. Screening for malnutrition in older people. *Clin Geriatr Med* [Internet]. 2015;31(3):429–37. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749069015000336>
 25. Brownie S. Why are elderly individuals at risk of nutritional deficiency? *Int J Nurs Pract* [Internet]. 2006;12(2):110–8. <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-172X.2006.00557.x>
 26. Greene J, Greenamyre J. Bioenergetics and glutamate excitotoxicity. *Prog Neurobiol* [Internet]. 1996;48(6):613–34. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030408296000068>