TRABAJO FIN DE GRADO

BIOTECNOLOGÍA

Relación entre alimentación, microbiota intestinal y enfermedad de Alzheimer

Marcos Rodríguez Fernández

Departamento de Biología Funcional

Universidad de Oviedo

Junio/2022

UNIVERSIDAD DE OVIEDO
FACULTAD DE BIOLOGÍA

Resumen

La enfermedad de Alzheimer es la demencia neurodegenerativa más común a nivel global. Su incidencia está en auge y su asociación con la dieta podría ser crucial. Tomando como modelo la dieta mediterránea, se pudo comprobar cómo una alimentación saludable previene el desarrollo de la patología. Mediante un análisis detallado de los nutrientes que componen esta dieta y desarrollan una actividad más significativa en el estado cognitivo, fue posible justificar los procesos protectores en los que intervienen, así como su capacidad para evitar la formación de otras sustancias alterantes. El alto contenido en sustancias antioxidantes, vitaminas y ácidos grasos insaturados es asociable a la protección sobre la neurodegeneración. Por otro lado, dietas inadecuadas con carencias en estos nutrientes fundamentales y presencia de ciertos componentes asociables a deterioro cognitivo producen desbalances bioquímicos, que resultan en cascadas inflamatorias de carácter neurodegenerativo, provocando el efecto contrario. La microbiota intestinal es modulable a través de la dieta, donde una ingesta alta de fibra otorga a los microorganismos su principal fuente energética. Así mismo, se pudo comprobar su notable influencia en el funcionamiento neuronal y la continua comunicación bidireccional con el cerebro, conformando el eje microbiota-intestino-cerebro. Se comprobó que mediante una fuerte adherencia a la dieta mediterránea se favorecía el crecimiento de poblaciones beneficiosas, frente al descenso en la presencia de patógenos. Por otro lado, dietas inapropiadas ricas en grasas saturadas, azúcares añadidos y consumo habitual de productos ultraprocesados producen microbiotas proinflamatorias y ricas en patógenos oportunistas, incrementando el riesgo de aparición de la enfermedad de Alzheimer. Tras el análisis de los resultados del estudio, es conveniente promulgar la necesidad de una concienciación social eficiente acerca de la relevancia de la alimentación en el mantenimiento de un estado cognitivo saludable.

Palabras clave: Alzheimer; nutrición; dieta; mediterránea; microbiota intestinal; cognición; deterioro cognitivo.

Abstract

Alzheimer's disease is the most common neurodegenerative dementia globally. Its incidence is booming and its association with diet could be crucial. Taking the Mediterranean diet as a model, it was possible to prove how a healthy diet prevents the development of the pathology. Through a detailed analysis of the nutrients that make up this diet and develop a more significant activity in the cognitive state, it was possible to justify the protective processes in which they participate, as well as its ability to prevent the formation of other altering substances. The high content of some antioxidant substances, vitamins and unsaturated fatty acids explains the protection against neurodegeneration. On the other hand, inadequate diets with deficiencies in essential nutrients and the presence of certain components associated with cognitive impairment produce biochemical imbalances, what result in inflammatory cascades of a neurodegenerative nature, causing the opposite effect. The gut microbiota is adjustable through diet, where a high fiber intake gives microorganisms their main energy source. Likewise, it was possible to check its great influence on neuronal performance and continuous bidirectional communication with the brain, shaping the microbiota-gut-brain axis. It was found that through a strong adherence to the Mediterranean diet, the growth of beneficial populations was favored, compared to the decrease in the presence of pathogens. On the other hand, unappropriated diets rich in saturated fats, added sugars and habitual consumption of ultraprocessed products produce proinflammatory microbiota with high presence of opportunistic pathogens, increasing the risk of the appearance of Alzheimer's disease. After analyzing the results of the study, it is convenient to promulgate the need for an efficient social awareness about the relevance of food on healthy cognitive maintenance.

Keywords: Alzheimer; nutrition; diet; Mediterranean; gut microbiota; cognition; cognition impairment.

Abreviaturas

EA	Enfermedad de Alzheimer
Aß	Proteína ß-amiloide
APP	Proteína precursora amiloide
ApoE	Apolipoproteína E
PUP	Productos ultraprocesados
DiMe	Dieta mediterránea
MIC	Microbiota-intestino-cerebro
DHA	Ácido docosahexanoico
EPA	Ácido eicosapentanoico
DCL	Deterioro cognitivo leve
EROs	Especies reactivas de oxígeno
BHE	Barrera hematoencefálica
AGCC	Ácidos grasos de cadena corta
GCs	Glucocorticoides
HHA	Hipotálamo-hipofisario-adrenocortical
FLC	Factor liberador de corticotropina
HACT	Hormona adrenocorticotrópica
TGI	Tracto gastrointestinal
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
SNC	Sistema nervioso central
NMDA	N-metil-D-aspartato
BMAA	Beta-N-metilamino-L-alanina

Declaración de autoría y originalidad

D. Marcos Rodríguez Fernández, con DNI 53520260L, declaro que el presente Trabajo de Fin de Grado es original, no habiéndose utilizado fuente sin ser citadas debidamente. De no cumplir con este compromiso, soy consciente de que, de acuerdo con la Normativa de Evaluación y de Calificación de los estudiantes de la Universidad de Oviedo, será considerado plagio y se aplicarán las medidas oportunas.

Para que conste así lo firmo el 05/06/2022 en Oviedo.

Índice

Resumen ..... (1)

Abstract ..... (1)

Abreviaturas ..... (2)

1. Introducción 1

2. Objetivos 4

3. Materiales y métodos 5

3.1. Estrategia de búsqueda bibliográfica 5

3.2. Criterios de selección y resultados de búsqueda 5

4. Resultados y discusión 7

4.1. Alimentación y enfermedad de Alzhéimer 7

4.2. Dieta mediterránea como modelo de alimentación saludable 8

4.2.1. Antioxidantes 9

4.2.2. Vitaminas del grupo B 11

4.2.3. Vitamina D 12

4.2.4. Grasas 12

4.3. Glucocorticoides, Alzheimer y regulación mediante la dieta 14

5. Eje microbiota-intestino-cerebro 16

5.1. Descripción funcional y estructural 16

5.2. Microbiota intestinal: modulación por la alimentación 18

5.3. Alteraciones en la microbiota intestinal y Alzheimer 20

6. Conclusión 21

7. Bibliografía 22

- *Se utilizó* (nº) *para numerar las páginas previas al inicio del trabajo*

Referencia imagen portada: *https://gooutside.com.br/alimentos-que-ajudam-a-prevenir-o-alzheim*

1. Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la demencia neurodegenerativa más común a nivel global. Es una enfermedad silente en los primeros años, donde son observables algunas anomalías cerebrales leves, en general no clínicas, previas a las afecciones habituales no silentes: pérdida progresiva y deterioro de la memoria y empobrecimiento de la capacidad cognitiva y ejecutiva (Avila & Perry, 2021; M. V. F. Silva et al., 2019). Aproximadamente, ocupa un 30% del número de demencias con inicio de edad temprano (menores de 65 años) y resulta en la primera causa de discapacidad y tercera causa de muerte en individuos de edad superior a los 65 años. Su incidencia se encuentra en auge: actualmente tiene una prevalencia del 10-30% en personas mayores de 65 años. Algunas previsiones sitúan el alcance de la enfermedad en 106,8 millones de personas para el año 2050 (Brookmeyer et al., 2007; Eratne et al., 2018). Aproximadamente, el 70% del riesgo de desarrollo de la EA se asocia a factores genéticos (Ballard et al., 2011). Sin embargo, existen muchos factores de riesgo asociables a la aparición de la enfermedad. Los más habituales y directamente modulables mediante el estilo de vida son la obesidad, el tabaquismo, la actividad física, la actividad cognitiva (que engloba la educación, la ocupación y las actividades que requieren esfuerzo mental) y el consumo de alcohol (Ballard et al., 2011). En cuanto a aquellos asociables condiciones médicas destacan los ictus, la diabetes, la hipertensión y la hipercolesterolemia (Ballard et al., 2011).

Aunque las causas y conocimiento de la enfermedad son pobres hoy en día, existen múltiples fisiopatologías que han podido ser observables en pacientes con EA. A través del análisis mediante tomografía por emisión de positrones se pueden detectar acumulaciones de proteína ß-amiloide (Aß) o proteína tau, de alta relevancia durante el desarrollo de la EA. El incremento de la formación de estos agregados es indicativo de una patología neuronal progresivamente ascendente (ver **Figura 1**). La formación de los agregados Aß, que aparece algunos años antes de las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad, se asocia a la aparición de placas seniles, que es la lesión extracelular más característica, y es previa a la de la formación de agregados tau, que origina la aparición de ovillos neurofibrilares interneuronales (Avila & Perry, 2021; Silva et al., 2019). Dicha formación de Aß deriva de la proteólisis enzimática de la proteína precursora amiloide (APP), implicada en la homeostasis cerebral (Müller et al., 2017; Querfurth & LaFerla, 2010; Silva et al., 2019). El gen *APP* se encuentra posicionado en el cromosoma 21, por lo que su incidencia es elevada en individuos con trisomía 21 (Síndrome de

Down) y en la rara patología de origen hereditario de individuos con duplicación del locus del gen *APP*. La sobreexpresión de este gen resulta en un aumento de los niveles de proteína Aß y, por consiguiente, en su agregación (Doran et al., 2017).

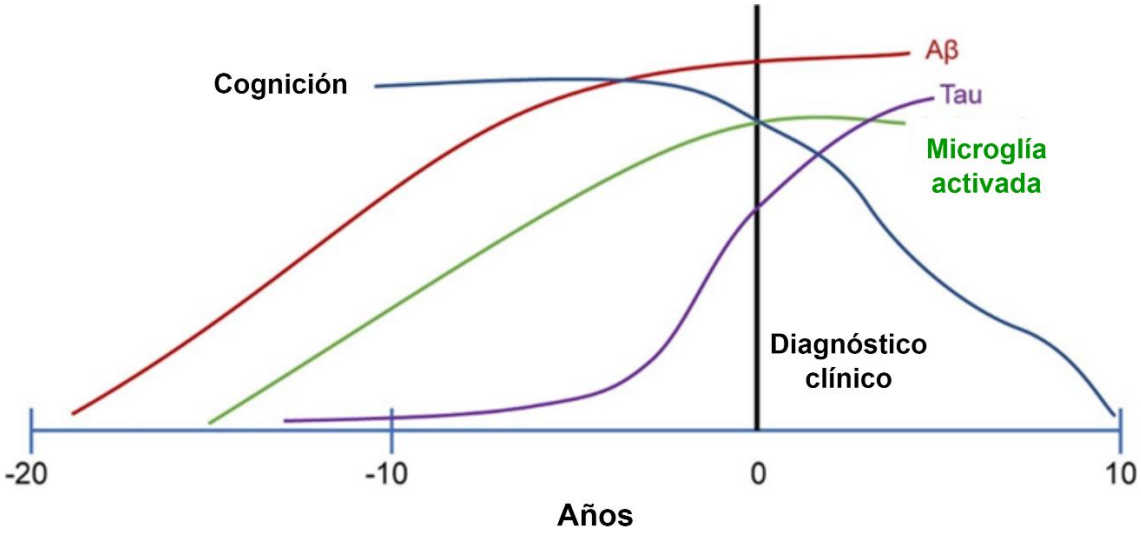


Figura 1. Progresión cualitativa de ciertos biomarcadores relacionados con el desarrollo de la EA. *Se puede apreciar un descenso de la capacidad cognitiva próxima al diagnóstico clínico de la enfermedad. Varios años antes de la manifestación de los primeros síntomas clínicos existe un incremento en la formación de agregados Aβ, que se asocian a la activación de células de la microglía y la posterior aparición de agregados Tau y su consecuente patología (tau). Imagen tomada y modificada del estudio de (Avila & Perry, 2021).*

Algunas de las manifestaciones asociables a la enfermedad, ya sean de aparición esporádica o de prevalencia genética, son el estrés oxidativo incontrolado, la alteración en la regulación de las señales inflamatorias, una respuesta inmune innata patológica, la progresiva acumulación de lesiones en diferentes zonas del cerebro (ovillos neurofibrilares o placas seniles resultantes de la acumulación de agregados de Aß), déficit en la capacidad sináptica neuronal, neurodegeneración, alteración progresiva de la expresión de algunos genes asociados a la enfermedad y, producto de estos factores, pérdida progresiva de la capacidad cognitiva y demencia (Hill et al., 2014).

En cuanto a los factores de riesgo de índole genético, es posible llevar a cabo una diferenciación según la edad de aparición de la patología. Cuando la EA se desarrolla en individuos menores a los 65 años, se denomina EA temprana y las mutaciones genéticas más habituales ocurren en los genes *APP* (proteína precursora amiloide) y *PSEN1* (presenilina 1) (Ballard et al., 2011). Esto se asocia principalmente a la agregación y deposición de forma temprana de Aβ el tejido cerebral, resultando en la formación de placas seniles (Ballard et al.,

2011; Silva et al., 2019). Respecto a las alteraciones que aparecen en la EA tardía, desarrollada en individuos mayores de 65 años, es destacable la mutación en el gen *APOE*, que codifica para la apolipoproteína E (ApoE). La ApoE participa en el metabolismo lipídico y forma parte de lipoproteínas en el plasma y cerebro (Bertram et al., 2007; Kim et al., 2009; Mahley, 2016). ApoE tiene capacidad para unirse al péptido Aβ y, en el caso de la formación de su isoforma apoE4, forzar el agrupamiento y sedimentación en el tejido cerebral. Por el contrario, las isoformas apoE2 y apoE3 son capaces de reducir la agregación del péptido y evitan su sedimentación (Kim et al., 2009; Loera-Valencia et al., 2019; Silva et al., 2019).

Una alimentación adecuada podría prevenir la aparición de muchas patologías relacionadas con la EA. Entre los potenciales agentes protectores frente a la enfermedad que podrían incorporarse a través de la alimentación se encuentran los ácidos grasos insaturados, los compuestos antioxidantes y algunas vitaminas (de Wilde et al., 2017; Kim et al., 2009; Loera-Valencia et al., 2019). Por otro lado, una alimentación inadecuada, como cualquiera de aquellas ricas en ácidos grasos saturados, alimentos ultracalóricos, productos ultraprocesados (PUP) y/o un consumo excesivo de alcohol, es un factor de riesgo notable frente al desarrollo de la enfermedad (Hu et al., 2013).

La transición nutricional en los últimos años se ha caracterizado por el descenso en la calidad nutricional de los alimentos y la elevada promoción de PUP (Baker et al., 2020; Kroker-Lobos et al., 2022). El elevado consumo de este tipo de alimentos es ya considerado una crisis para la salud, debido al elevado número de enfermedades a las que se asocia su ingesta habitual (Lustig, 2020). Este tipo de alimentación es incapaz de ofrecer los micro y macronutrientes esenciales para el desarrollo saludable, por lo que de forma muy común se enriquecen en algunos micronutrientes, ofreciendo la errónea percepción de producto nutricionalmente saludable (Kroker-Lobos et al., 2022). Dichos alimentos, de bajo coste, son muy ricos en sal, azúcares añadidos (principalmente edulcorantes basados en fructosa o sacarosa), ácidos grasos saturados y harinas refinadas de cereales (Baker et al., 2020; Kroker-Lobos et al., 2022). Las características más remarcadas en los diferentes estudios acerca de este tipo de productos son su fuerte adicción y toxicidad, fuente de sus consecuencias ocasionadas y la implantación en la alimentación actual (Kroker-Lobos et al., 2022; Lustig, 2020). Un aumento en la calidad nutricional, principalmente durante los primeros años de vida y su mantenimiento posterior, ha sido asociado con potentes beneficios económicos y un descenso muy notable en la aparición

de muchas enfermedades, fomentando la productividad y calidad de vida de la sociedad adscrita a estos hábitos (Branca et al., 2020; Nugent et al., 2020).

La dieta mediterránea (DiMe) posee una evidenciada capacidad protectora frente a múltiples patologías, por lo que será utilizada como modelo de alimentación saludable (Scarmeas et al., 2009; Solch et al., 2022; Wu & Sun, 2017). Se estudiará la posible relación entre su patrón alimentario y la disminución de riesgo de desarrollo de EA. A partir de sus componentes esenciales, muchos estudios han realizado análisis acerca de su influencia metabólica en el desarrollo de la enfermedad. Es posible realizar un contraste con el efecto de otros componentes considerados de riesgo que forman parte de los alimentos, o cuya producción a nivel fisiológico es potenciada como producto de una dieta inapropiada.

El estilo de vida saludable ha sido propuesto como un potente elemento preventivo de enfermedades neurodegenerativas (Ballard et al., 2011). Además, la evidencia muestra que es capaz de modular eficientemente las vías que conectan el intestino con el cerebro mediante la actividad de la microbiota. A lo largo de los últimos años se ha estudiado la capacidad de la alimentación para optimizar la composición microbiana en el intestino y el funcionamiento del eje microbiota-intestino-cerebro (MIC) (Bibbò et al., 2016; Romanenko et al., 2021; Solch et al., 2022). La influencia de la microbiota en la eficiencia neuronal ha obtenido una relevancia insospechada unos años atrás. Por ello, parece apropiado el planteamiento de la DiMe como potencial agente modulador del eje microbiota-intestino-cerebro y, consiguientemente, preventivo de la EA.

2. Objetivos

La finalidad de esta revisión es mostrar cómo la dieta y su actividad moduladora del eje MIC tiene una relación directa en el desarrollo de EA. Tomando la DiMe como modelo de dieta saludable, se evaluará su efecto protector frente a esta patología. El efecto contrario debería ser observado con dietas inapropiadas, lo que supone un riesgo frente al desarrollo de la enfermedad. La información recogida en este trabajo pretende resaltar la relevancia del mantenimiento de una alimentación adecuada, indispensable para frenar el desarrollo de patologías neurodegenerativas, debido a la necesidad de una concienciación social sólida.

3. Materiales y métodos

3.1. Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se hizo uso del motor de búsqueda bibliográfica PubMed. Para ello, se utilizaron las siguientes palabras clave: *Alzheimer*; *Mediterranean*; *diet*; *cognitive*; *gut microbiota*; *vitamin B*; *vitamin D*; *antioxidants*; *fats*; *glucocorticoids*. Estas se combinaron, a fin de obtener resultados para los diferentes campos de información. Los resultados para cada una de las combinaciones efectuadas se muestran de forma esquematizada en el apartado siguiente mediante un diagrama de flujo.

3.2. Criterios de selección y resultados de búsqueda

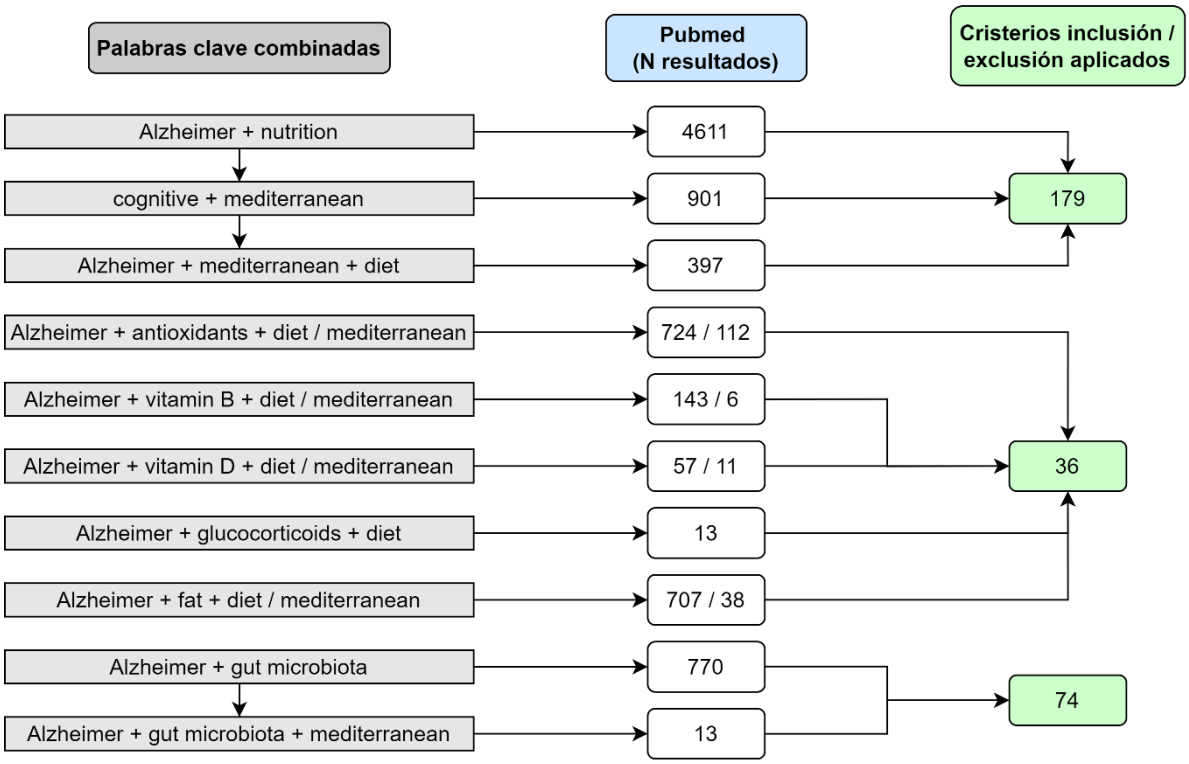
Para los estudios experimentales se seleccionaron aquellos que utilizaban modelos humanos de ambos sexos ≥ 18 años. Se aceptaron estudios de prevención, siempre con participación de individuos que no padecían enfermedad al inicio de la experimentación. Se excluyeron aquellos estudios que con únicamente participación de individuos con EA diagnosticada. Los estudios que trataban la dieta mediterránea o sus nutrientes específicos de forma conjunta con la enfermedad de Alzheimer fueron incluidos. Se aceptaron revisiones cuyos criterios se adecuaron a aquellos aquí establecidos. Fueron incluidos estudios de microbiota intestinal y EA, rechazándose aquellos que tratan microbiotas de localizaciones no intestinales. El idioma no fue un criterio de exclusión, aunque las búsquedas se ejecutaron con palabras clave en inglés a fin de obtener mayor número de resultados. Durante el desarrollo de la revisión, fueron adicionadas otras publicaciones, siempre filtradas según los criterios establecidos y principalmente para ampliar algunas ideas propuestas en aquellas inicialmente aceptadas, o para realizar algunos contrastes durante la discusión de resultados. Finalmente, fueron utilizados 64 estudios como referencia para el desarrollo de la revisión. Los resultados de las diferentes búsquedas, así como un esquema de los criterios aplicados, se muestran a continuación.

Criterios inclusión

- Modelos humanos de ambos sexos ≥ 18 años
- Estudios de prevención de la enfermedad
- Estudios previos a la aparición de la enfermedad
- Estudio de la dieta mediterránea y Alzheimer
- Estudio de nutrientes específicos y Alzheimer
- Revisiones adecuadas a los criterios establecidos
- Estudio de la microbiota intestinal y Alzheimer

Criterios exclusión

- Modelos humanos un con solo sexo
- Modelo humanos con individuos < 18 años
- Únicamente individuos diagnosticados con la enfermedad
- Estudio de dietas específicas diferentes a la mediterránea
- No estudio de la enfermedad de Alzheimer entre las patologías cognitivas
- Estudio de microbiotas de localización no intestinal



* Se muestran las búsquedas de más general a más específica. De esta manera se pudo obtener información importante de carácter amplio e información específica para apartados concretos que así lo requirieron.

4. Resultados y discusión

4.1. Alimentación y enfermedad de Alzhéimer

La alimentación tiene una influencia notable en el riesgo de aparición de EA. Se tomará como modelo de dieta saludable la DiMe debido a la evidencia de un menor impacto de la EA en poblaciones adscritas a este patrón alimentario (Scarmeas et al., 2009; Solch et al., 2022; Wu & Sun, 2017). Los factores dietéticos influyentes de los que se ha conseguido mayor evidencia acerca de su capacidad para reducir el riesgo de EA son los antioxidantes, las vitaminas y los ácidos grasos insaturados; por otro lado, los patrones dietéticos identificados como patrones de riesgo son los ácidos grasos saturados, los alimentos ultracalóricos y el consumo excesivo de alcohol (N. Hu et al., 2013). Algunos estudios llevaron a cabo valoraciones multinutriente que permitieron una evaluación experimental de los agentes que influyen en la prevención o riesgo de EA. Las sustancias analizadas fueron el ácido docosahexanoico (DHA), el ácido eicosapentaenoico (EPA), la colina, la uridina (en forma de monofosfato uridina), el folato, el selenio, algunos fosfolípidos y múltiples vitaminas (B_6, B_{12}, C y E). Se apreció, mediante pruebas electroencefalográficas, la intervención de estos compuestos en las conexiones neuronales (de Waal et al., 2014; Scheltens et al., 2010). Por ello, se puede presuponer con criterio que un correcto aporte nutricional debería permitir la prevención neurodegenerativa y el mantenimiento de la función sináptica, así como evitar la pérdida neuronal (de Waal et al., 2014; Scheltens et al., 2010). En el estudio llevado a cabo por (de Wilde et al., 2017) pudieron comprobar que en pacientes con EA había variaciones muy significativas en algunos parámetros de flujo sanguíneo y cerebral; entre los niveles de flujo sanguíneo, se observó un descenso en la presencia de DHA, EPA, colina y selenio (con una presencia de 75%, 89%, 88% y 93% mayor respectivamente frente a los individuos control, que eran ancianos con capacidades cognitivas inalteradas), mientras que para los niveles cerebrales se apreció una menor proporción en DHA, colina, folato, cobre y las vitaminas B_{12}, C, E (cuya presencia incrementada frente a los individuos que se usaron como control es de 85%, 95%, 89%, 86%, 78%, 80% y 81%, respectivamente). Las carencias vitamínicas en circulación son notables en pacientes con EA.

4.2. Dieta mediterránea como modelo de alimentación saludable

La DiMe fue descrita inicialmente por Ancel Keys y, a lo largo de los últimos años, se ha convertido en un foco nutricional importante para la prevención de patologías muy variadas (Sofi et al., 2008). Las bases de esta alimentación son simples, de origen natural y eficientes metabólicamente. Entre los componentes de consumo frecuente se puede encontrar legumbres, verdura, fruta y alimentos ricos en ácidos grasos insaturados, donde destaca el aceite de oliva. Del mismo modo, hay ciertos alimentos de consumo moderado, como son el pescado y las aves de corral, y otros de consumo bajo, destacablemente los lácteos y las carnes rojas (Bartochowski et al., 2020). Un estudio en el que participó un elevado número de individuos de comunidades étnicas diferentes pudo demostrar una alta reducción en el riesgo de la progresión de un deterioro cognitivo leve (DCL) a la EA en aquellos sujetos que seguían de forma habitual o estricta la DiMe frente a aquellos que no la seguían. Existía también una reducción muy significativa en el riesgo de padecer DCL en aquellos individuos asociados a una DiMe estricta (Scarmeas et al., 2009). El metaanálisis de (Wu & Sun, 2017) concluyó que las personas con gran adherencia a la DiMe veían reducido en un 40% el riesgo de desarrollar la EA.

Los factores principales que han sido objeto de estudio en los últimos años y, mediante su participación en ciertos mecanismos fisiológicos, explican cómo la DiMe es capaz de proteger frente a la EA son diversos. Entre los potenciales agentes protectores se encuentra la alta presencia de ácidos grasos insaturados (destacablemente los poliinsaturados de tipo omega-3), compuestos antioxidantes y múltiples vitaminas, cuya concentración en el cerebro de las personas con EA es reducida (de Wilde et al., 2017; Kim et al., 2009; Loera-Valencia et al., 2019).

El alto consumo de vegetales, característico de esta dieta, ha sido relacionado con mejores estados cognitivos en todo tipo de pacientes, así como mejoras en la capacidad de orientación en adultos con capacidades cognitivas normales y en aquellos con capacidad cognitiva con deterioro moderado. Todo ello se asoció a la alta presencia de carotenoides, polifenoles, otros antioxidantes de variable naturaleza y fibra. En sinergia con otros componentes de la dieta, estos vegetales son uno de los principales contribuyentes a la neuroprotección frente a la EA (Romanenko et al., 2021; Trichopoulou et al., 2015). Buena cantidad de estudios puntualizan el aceite de oliva, y en concreto el virgen extra, como gran protector cognitivo por su alto contenido en ácidos grasos mono y poliinsaturados y la elevada presencia de polifenoles. Además, también se ha destacado su notoria variedad alimentaria, que

permite evitar la acumulación de componentes residuales por el consumo repetitivo de sustancias y la amplificación de su capacidad energética (Trichopoulou et al., 2015).

El consumo moderado de proteínas animales, asociadas en altas cantidades con la formación de neurotransmisores y neurotoxinas por parte de la microbiota intestinal, ha sido relacionado con buen mantenimiento cognitivo. Así, también se puntualizan frecuentemente los beneficios del consumo semanal de porciones moderadas de pescado (Oliphant & Allen-Vercoe, 2019; Trichopoulou et al., 2015).

Por otro lado, esta dieta es capaz de modular la composición de la microbiota intestinal, lo que resulta un factor clave en la prevención del desarrollo de la patología debido a la alta relación de estas poblaciones de microorganismos con el bienestar cognitivo (Solch et al., 2022; Zhu et al., 2020). En apartados posteriores se comprobará cómo esta modulación favorece la presencia de poblaciones potencialmente beneficiosas para el rendimiento cognitivo frente a la reducción de poblaciones patógenas, favorecidas por alimentaciones inadecuadas (Solch et al., 2022; Zhu et al., 2020).

Todo lo justificado con anterioridad muestra de forma coherente a la DiMe como un modelo apropiado de alimentación protectora frente a la aparición de EA. La desinformación nutricional y el aumento de la producción industrial de alimentos con base de materias primas de coste muy reducido y efectos nocivos en la salud es una fuente importante en el incremento de casos de EA. Un aumento en la calidad nutricional, principalmente durante los primeros años de vida y su mantenimiento posterior, ha sido asociado con potentes beneficios económicos y un descenso muy notable en la aparición de muchas enfermedades, fomentando la productividad y calidad de vida de la sociedad adscrita a estos hábitos (Branca et al., 2020; Nugent et al., 2020). A continuación, se llevará a cabo un análisis de los nutrientes que intervienen en la patología, justificando su papel. Del mismo modo, se describirá cómo el exceso o defecto de ciertos micronutrientes como resultado de dietas inapropiadas supone un riesgo frente a la aparición de la enfermedad.

4.2.1. Antioxidantes

Estos compuestos son capaces de reducir el daño originado por las especies reactivas de oxígeno (EROs) y estabilizar las membranas neuronales. El tejido cerebral es muy sensible a la presencia de radicales libres y, por ello, es preciso disponer de buena presencia de sustancias

antioxidantes. Entre estas, podemos encontrar algunas de tipo no enzimático, como algunas vitaminas (E, C, D y A), carotenoides, glutatión, cisteína, bilirrubina, polifenoles y antocianinas. También hay algunos elementos esenciales para los enzimas de carácter antioxidante, ya que actúan como cofactores, entre los que se puede remarcar el selenio, el zinc y el cobre (Śliwińska & Jeziorek, 2021).

Los polifenoles, ricos en frutas y verduras, tienen un papel principal en las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes en el cerebro (Śliwińska & Jeziorek, 2021; Solch et al., 2022). Junto a los ácidos grasos de tipo omega-3, que se estudiarán en el posterior apartado de las grasas, ejercen mayoritariamente la actividad protectora por la que la DiMe previene la neurodegeneración. Además, y como se tratará durante el estudio de la microbiota intestinal, son primordiales para el metabolismo de estos microorganismos (Solch et al., 2022).

Diversos experimentos estudiaron cómo la ingesta de vitamina E se encuentra directamente asociada con la prevención de la EA en individuos mayores de 55 y 65 años (Devore et al., 2010; Scarmeas et al., 2018). Según el estudio llevado a cabo por (Devore et al., 2010), una ingesta elevada de vitamina E reducía el riesgo de la aparición de demencia un 24%. Este estudio obtuvo una alta participación de individuos, todos mayores de 55 años. La vitamina E es un potente antioxidante liposoluble, además de un agente antiinflamatorio capaz de prevenir la patogénesis de la demencia. Esta sustancia es capaz de reducir los efectos tóxicos de la proteína Aβ, mostrando una mejora cognitiva. Niveles plasmáticos bajos han sido asociados con un incremento en el riesgo de aparición de EA, mientras que sus niveles pueden normalizarse mediante su ingesta a través de la dieta. La DiMe es rica en vitamina E, por lo que se pueden obtener niveles adecuados mediante su adherencia (Browne et al., 2019). La vitamina D, debido a su relevante actividad frente a la EA, será tratada como nutriente de forma individual en un apartado próximo.

Algunos alimentos ricos en compuestos antioxidantes protectores frente a la aparición de la EA son las frutas, las verduras y algunos granos. Entre ellos, ciertos estudios resaltan específicamente las bayas (elevada fuente de flavonoides), las verduras de hoja verde (buena fuente de folato y flavonoides), el té, el café y algunas grasas insaturadas, donde destaca el aceite de oliva, de alto consumo en la DiMe (Scarmeas et al., 2018).

4.2.2. Vitaminas del grupo B

Las vitaminas del grupo B han sido objeto de múltiples estudios debido a sus efectos potenciales en la actividad cognitiva y su asociación con la EA. Esto ocurre debido a la intervención de estos compuestos en el metabolismo de la homocisteína, un aminoácido cuya alteración homeostática refleja deterioro cognitivo. Multitud de estudios clínicos demostraron que pequeñas alteraciones en la concentración de homocisteína en individuos mayores de 65 años incrementaba el riesgo de padecer EA (Scarmeas et al., 2018; A. D. Smith et al., 2018).

En condiciones fisiológicas habituales, la vitamina B12, la vitamina B6 y el ácido fólico son capaces de degradar la homocisteína, transformándola en otras sustancias. Es interesante un dato que cobra relevancia en los estudios llevados a cabo por (A. D. Smith et al., 2018; A. D. Smith & Refsum, 2016), ya que resuelve la cuestión que puede surgir acerca de si los niveles elevados de homocisteína conllevan de manera directa deterioro cognitivo o si, por el contrario, es un marcador asociable a niveles alterados de las vitaminas de grupo B o un estilo de vida ineficiente. De hecho, esta alteración conlleva deterioro cognitivo por vía directa e indirecta, pero los resultados experimentales han demostrado que la hiperhomocisteinemia se asociaba a degeneración cognitiva aún en presencia de valores adecuados de vitaminas del grupo B, por lo que su actividad neurodegenerativa es independiente de estas, aunque un ajuste de este último grupo reduce claramente la concentración de homocisteína (A. D. Smith et al., 2018; A. D. Smith & Refsum, 2016). Por ello, mantener niveles adecuados de estas vitaminas ayudará a evitar la hiperhomocisteinemia.

Los estudios que llevaron a cabo intervención en la dieta de individuos ancianos (mayores de 65 años) mostraron significativa la actividad de las vitaminas del grupo B proporcionadas por la dieta frente a la homocisteína. Esta reducción se pudo asociar a una disminución notable en la tasa de atrofia cerebral total y regional, además de un deterioro cognitivo ralentizado. La carne, la leche, los huevos, los cereales integrales, los frutos secos y el pescado son los principales alimentos con gran presencia de estos compuestos (Scarmeas et al., 2018; A. D. Smith et al., 2018). Todos ellos, componentes de la DiMe, ofrecen otro argumento acerca de la capacidad protectora de esta dieta modelo analizada.

4.2.3. Vitamina D

La vitamina D es conocida y estudiada frecuentemente por su versatilidad y alta participación en diferentes rutas metabólicas. Tiene propiedades antioxidantes y fue mencionada con anterioridad en el correspondiente apartado de estos compuestos. Cobra gran importancia por su asociación a la neurobiología, donde actúa como protector neuronal. Generalmente, esta protección es ejercida frente a inflamación o presencia de glucocorticoides. En el caso de la EA es frecuente la presencia de concentraciones inusualmente elevadas de estos compuestos, conllevando alteraciones de índole inflamatorio descritas en el apartado siguiente, referido a los glucocorticoides (Littlejohns et al., 2014). Los lácteos son ricos en vitamina D (Ano & Nakayama, 2018). Un consumo moderado de compuestos lácticos ricos en ácidos grasos insaturados, como ocurre en la DiMe, ha sido asociado a un descenso en el riesgo de aparición de EA. Por otro lado, el consumo habitual de productos lácteos ricos en ácidos grasos saturados, aunque ricos en vitamina D, se han asociado a un mayor riesgo frente la aparición de la EA. En el apartado de las grasas se explica el papel perjudicial de las saturadas (Ano & Nakayama, 2018).

4.2.4. Grasas

Desde un punto de vista nutricional, es importante llevar a cabo una clara clasificación de este grupo. Es habitual la división en ácidos grasos monoinsaturados, poliinsaturados (donde aparecen de forma destacable los ácidos grasos de tipo omega-3), saturados y los ácidos grasos trans. Muchos estudios han demostrado que tanto la proporción de consumo de algún tipo de grasas como la ingesta total tiene influencia en la actividad cognitiva. Los mejores resultados cognitivos se apreciaron en dietas donde la proporción de ácidos grasos monoinsaturados es alta, como pudo verse reflejado en los resultados de algunos estudios que analizaban la DiMe en apartados anteriores. Del mismo modo, existe una asociación entre dietas con alta presencia de ácidos grados saturados y funciones cognitivas patológicas. Estas sustancias son capaces de incrementar el riesgo de EA mediante la modulación tanto del metabolismo de Aβ, como otras vías independientes. Las consideraciones más habituales que llevan a estudiar esta relación son la elevada afinidad que tienen los péptidos Aβ por sustancias lipídicas, su potente capacidad vasoactiva y las evidencias de que dietas ricas en grasas saturadas conllevan una modulación en la formación y secreción de péptidos Aβ (Nakandakari et al., 2019; Takechi et al., 2010). Cuando se trataron los riesgos genéticos, se mostró cómo las apolipoproteínas, en forma ApoE, disponen de capacidad para unirse al péptido Aβ y, en el caso de la isoforma apoE4, forzar el agrupamiento

y sedimentación en el tejido cerebral (Kim et al., 2009; Silva et al., 2019). La vía por la que se altera la cinética de Aβ es mediante la barrera hematoencefálica (BHE). Hay evidencias de que una alta presencia de ácidos grasos saturados o de colesterol induce la alteración de la BHE. Además, también existe un intercambio excesivo de Aβ asociado a lipoproteínas, proveniente del intestino y el hígado, entre la sangre y el cerebro (Nakandakari et al., 2019; Takechi et al., 2010). En el estudio en ratones llevado a cabo por (Nakandakari et al., 2019) se pudo comprobar cómo aquellos individuos alimentados con una dieta rica en grasas saturadas mostraban incrementadas las señales inflamatorias en el hipocampo, uno de los primeros estadíos en la EA. Cuando se aumentó la presencia de palmitato en la dieta, un ácido graso saturado de cadena larga, se observó un notable aumento en la expresión de genes inflamatorios y apoptóticos en células neuronales y de la microglía.

El DHA es un ácido graso esencial poliinsaturado de tipo omega-3 que se encuentra en gran proporción en el pescado y las algas que estos consumen (Ghasemi Fard et al., 2019). Impide el procesamiento anormal de algunas proteínas que se encuentran presentes en la membrana, como la tau y Aβ, cuyo mecanismo de acción y agregación fue tratado con anterioridad. Además, junto con la colina y la uridina, es capaz de llevar a cabo una modulación de la composición de membrana neuronal, muy dependiente de la composición fosfolipídica, durante el proceso de su formación (de Wilde et al., 2017; van Wijk et al., 2013). Las alteraciones de las que previenen estos compuestos producen desestabilización de membrana y su consiguiente pérdida sináptica, siendo este un factor importante en la aparición de EA (Kosicek & Hecimovic, 2013).

Es conveniente introducir en este apartado la relevancia de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Son producidos por las poblaciones microbianas de la microbiota intestinal a partir de la degradación de fibra vegetal, que es la principal fuente energética de estos microorganismos (Ho et al., 2018; Solch et al., 2022; Zhu et al., 2020). Su actividad protectora es remarcable y se profundizará más adelante en su mecanismo protector frente a la EA. Un aporte adecuado de fibra mediante la dieta es necesario para el correcto mantenimiento de las poblaciones beneficiosas y la producción de niveles adecuados de AGCC (Ho et al., 2018; Solch et al., 2022).

Las dietas ricas en grasas saturadas, por todo lo visto en este apartado, son asociables a funciones cognitivas patológicas. El incremento en el riesgo de aparición de EA se justifica por la fuerte modulación que ejercen estos compuestos sobre el metabolismo de péptidos Aβ, sobre

los que tienen gran afinidad. Su alteración cinética es llevada a cabo a través de la BHE y resulta en un incremento en su formación y deposición a nivel cerebral, originando placas seniles y ovillos neurofibrilares, que son las lesiones cuya acumulación induce la pérdida de la capacidad cognitiva y la aparición de la EA (Avila & Perry, 2021; Hill et al., 2014; Nakandakari et al., 2019; Takechi et al., 2010). Los mejores resultados cognitivos se obtuvieron en dietas donde las fuentes grasas son ricas en ácidos grasos insaturados, como la DiMe (de Wilde et al., 2017; Loera-Valencia et al., 2019). El DHA es capaz de impedir la deposición de tau y Aβ. Además, participa en la modulación de la membrana neuronal, dependiente de su composición fosfolipídica, y actuando en sinergia con algunos antioxidantes (de Wilde et al., 2017; van Wijk et al., 2013). De forma indirecta, mediante el aporte de fibra vegetal a través de la dieta, se forman niveles adecuados de AGCC (Ho et al., 2018; Solch et al., 2022; Zhu et al., 2020).

4.3. Glucocorticoides, Alzheimer y regulación mediante la dieta

Los glucocorticoides (GCs), clasificados dentro de las hormonas esteroides, son producidos por la glándula adrenal y posteriormente liberados al sistema circulatorio. Participan en la regulación del metabolismo energético global, la respuesta a algunos tipos de estrés y en la respuesta inmunológica. Su producción está fuertemente regulada por el eje hipotálamo-hipofisario-adrenocortical (HHA), conformado por el hipotálamo, la hipófisis anterior y la corteza suprarrenal. Por otro lado, las vías inhibitorias cuando la concentración de GCs en flujo es excesiva son mediadas, en general, por el hipocampo (Herman et al., 2005; S. M. Smith & Vale, 2006). En lo que respecta a la EA, se ha apreciado un incremento en la presencia basal de GCs, que origina una alteración en el equilibrio del eje HHA. Ciertos estudios observaron niveles elevados de cortisol y factor liberador de corticotropina (FLC) en pacientes con EA frente a otros tratados como control, apreciando mayores signos de demencia y peores resultados en los exámenes neurológicos realizados en el estudio de la función del lóbulo temporal (Beluche et al., 2010; Csernansky et al., 2006). Como resultado de esta alteración también se apreció una disfunción del hipocampo y un notable descenso en las capacidades cognitivas y memorísticas (Libro et al., 2017). Algunas investigaciones de interés en este campo analizaron la presencia del FLC, que, como respuesta al estrés, origina una cascada que resulta en la liberación de algunos GCs en la corteza suprarrenal. Cuando el FLC se libera en la hipófisis anterior y pasa a la glándula pituitaria, provoca la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (HACT) a la circulación

sanguínea tras la unión de dicho factor en su receptor, presente en los corticotropos hipofisarios. La HACT, en la corteza adrenal, induce la síntesis de glucocorticoides (S. M. Smith & Vale, 2006). Concentraciones elevadas de GCs, habituales en pacientes con EA, inhiben la liberación de FLC en el hipotálamo, suprimiendo este la secreción de HACT en la hipófisis y, como resultado final, frenando la producción de GCs en la glándula adrenal (Gądek-Michalska et al., 2013; Mizoguchi et al., 2003). Este ciclo, esquematizado en la **Figura 2** para mayor claridad, se encuentra alterado en individuos con EA, donde las concentraciones elevadas de GCs desembocan en un aumento en la formación de agregados Aβ, que se asocian a la activación de células de la microglía y la posterior aparición de agregados Tau tras la fosforilación de sus proteínas tau (Avila & Perry, 2021), siendo el principal efecto el aumento en la formación de placas seniles y de ovillos neurofibrilares interneuronales (Silva et al., 2019).

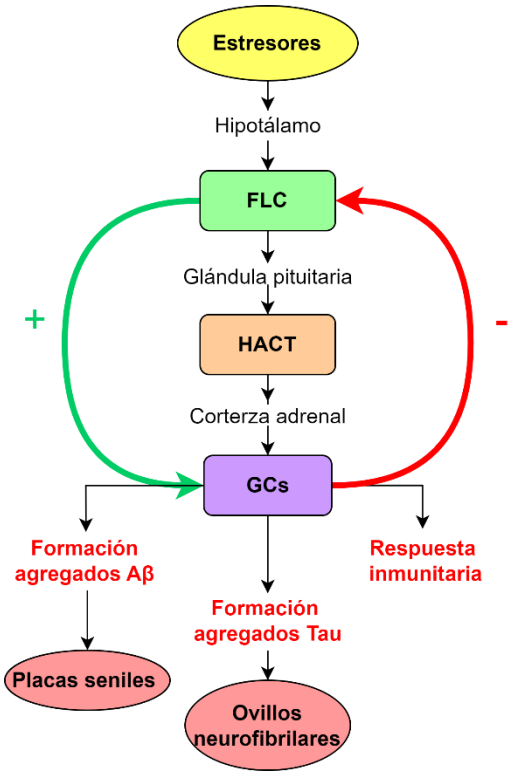


Figura 2. Regulación del eje eje HHA y actividad de los glucocorticoides en relación con la EA. *La línea verde indica regulación positiva de la ruta, la roja indica retroinhibición.*

Alimentos ricos en azúcares añadidos, como las bebidas azucaradas y otros PUP de consumo habitual en la actualidad, se asocian a un incremento en el estrés por cortisol (Kroker-Lobos et al., 2022). Una dieta alejada del consumo habitual de PUP con azúcares añadidos, como

la DiMe, es muy adecuada para el mantenimiento de niveles normales de glucocorticoides, evitando sus consecuencias. Anteriormente se pudo comprobar cómo la vitamina D tenía capacidad para hacer frente al estrés ejercido por los glucocorticoides. El estrés por cortisol, asociado a disfunción del hipocampo y notable descenso de las capacidades cognitivas y memorísticas, produce mayor deposición de agregados Aβ, la activación de células de la microglía y aparición posterior de agregados Tau (Ano & Nakayama, 2018; Avila & Perry, 2021; Libro et al., 2017; Littlejohns et al., 2014; Silva et al., 2019). El consumo de alimentos ricos en vitamina D, como los lácteos, actúan como protectores frente a las respuestas inflamatorias, entre otras razones por su actividad moduladora de la presencia de glucocorticoides en la región cerebral (Littlejohns et al., 2014). De nuevo, una dieta alejada del consumo habitual de PUP, como la DiMe, podría resultar potencialmente protectora frente a la EA.

5. Eje microbiota-intestino-cerebro

5.1. Descripción funcional y estructural

Existe una relación directa y bidireccional entre el intestino y el cerebro. Tras un intenso estudio en los últimos años, se ha postulado como una vía para explicar la presencia de ciertos trastornos neuronales, donde destaca la EA. Este eje involucra a las inmensas poblaciones microbianas que habitan la fisiología humana, principalmente el tracto digestivo, conocidas como microbiota. Muchos estudios relatan la relevancia de la microbiota en las capacidades cognitivas y, además, asocian la disbiosis intestinal típica del envejecimiento con el avance neurodegenerativo del cerebro (Kesika et al., 2021). La composición del eje alberga la microbiota, el sistema nervioso entérico, autónomo, neuroendocrino, neuroinmune y el central. Las vías que conectan el intestino con el cerebro son múltiples, pero se puntualizarán aquí tres de ellas: la vía del nervio vago, la de la circulación sistémica y por vía del sistema inmunitario (**Figura 3**). A través de cada de ellas llegarán señales al sistema nervioso central; muchas de ellas proceden de la microbiota presente en la luz del intestino, atravesando la barrera intestinal. La primera vía es iniciada mediante la activación directa del nervio vago a través del sistema nervioso entérico. La segunda funciona por vía circulatoria y su mecanismo es ejercido por sustancias metabólicas de naturaleza hormonal, neurotransmisores y algunos compuestos lipídicos de bajo peso molecular. En el caso de la última vía, lo que se produce es una activación del sistema inmunitario resultado de la actividad de la microbiota intestinal. Se liberan, entre

otros compuestos, citoquinas, que tienen su diana en el sistema nervioso central (Gomez-Eguilaz et al., 2019).

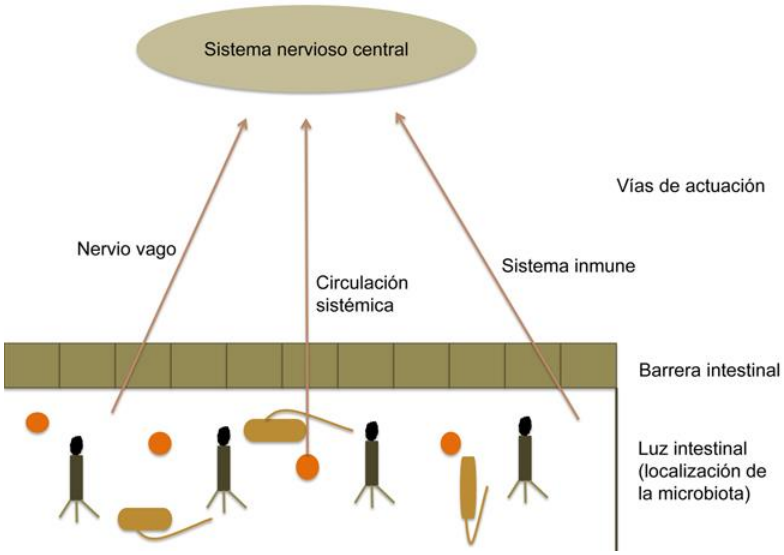


Figura 3. ***Vías de conexión en el eje microbiota-intestino-cerebro.*** *Imagen tomada del estudio de (Gomez-Eguilaz et al., 2019).*

El microbioma humano es la comunidad compleja y en constante dinamismo que conforma un potente 'metaorganismo' en relación simbiótica con su hospedador. En su conjunto, su capacidad metabólica es mayor que la de un órgano tan potente metabólicamente como el hígado. El microbioma en el tracto gastrointestinal (TGI) alberga la mayor reserva de microorganismos del cuerpo, conformando una población de unas 1000 especies microbianas diferentes. Cerca del 99% de la microbiota que habita el intestino son bacterias anaerobias, que conviven con algunos hongos, protozoos, arqueobacterias y otros microorganismos con menor representación (Bhattacharjee & Lukiw, 2013; Zhao et al., 2015). Las divisiones bacterianas que muestran una notable prominencia en la microbiota intestinal son las bacterias gram-positivas de tipo *Firmicutes*, con una presencia del 51%, y las gram-negativas de tipo *Bacteroidetes*, con un 48% de representación. El 1% restante lo componen algunos filotipos minoritarios, como *Proteobacteria*, *Cianobacteria*, *Fusobacteria*, *Espiroquetes* y otras especies de hongos, protozoos y virus (Hill et al., 2014).

5.2. Microbiota intestinal: modulación por la alimentación

La nutrición interviene de forma sustancial en la modulación de la microbiota intestinal. Su composición es alterada en base a los patrones dietéticos y es manipulable mediante cambios en la dieta habitual (Romanenko et al., 2021). Para confirmar la variabilidad en la composición de la microbiota intestinal con la dieta, algunos interesantes estudios han secuenciado la microbiota de diferentes eras históricas. La mayor diferencia en la composición ocurre durante los dos saltos socio-dietario de mayor relevancia: el trascurso desde el Paleolítico, donde la población era mayormente cazadora y recolectora (10000 años atrás), hasta el Neolítico agrícola, con una dieta muy rica en hidratos de carbono de origen vegetal. El segundo gran salto ocurrió desde esta última etapa, hasta el inicio de la industrialización (unos dos siglos atrás y hasta la actualidad), cuando el consumo de harinas y azúcares altamente refinados comenzó a prevalecer, alterando dietas tradicionales, como la DiMe (Bibbò et al., 2016).

La DiMe se ha asociado a potentes beneficios protectores frente a la aparición de la EA, generalmente debido a sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, principalmente por efecto de los ácidos grasos omega-3 y los polifenoles. Los polifenoles y la fibra vegetal, ricos en las frutas y verduras, son ingeridos en buenas cantidades al seguir este tipo de dieta. Los polifenoles, imprevisiblemente, tienen una absorción a nivel intestinal muy reducida, no superando el 5-10% de la cantidad ingerida (Solch et al., 2022). Esto permite la búsqueda de algún mecanismo secundario beneficioso que implique a la cantidad restante no absorbida. La respuesta se encuentra en la microbiota intestinal. Acumulaciones de polifenoles en esta zona permite a las poblaciones microbianas beneficiosas, como *Lactobacillus*, crecer considerablemente, debido que su metabolismo fermentativo se amplifica (Solch et al., 2022). Por el contrario, poblaciones patógenas, como *Clostridium*, *Shigella*, y *Escherichia*, son sensibles, disminuyendo su presencia (Solch et al., 2022; Zhu et al., 2020). La DiMe es muy rica en fibra vegetal, que es la principal fuente energética de la microbiota, que la degradan a AGCC. Los AGCC están implicados en la impermeabilización del epitelio intestinal e impiden la formación de placas seniles por intervención en el metabolismo de Aβ (Ho et al., 2018; Solch et al., 2022; Zhu et al., 2020). Una microbiota sana tendrá una buena capacidad fermentativa capaz de producir niveles adecuados de AGCC a partir de la cantidades elevadas de fibra vegetal que proporciona la DiMe, lo cual conlleva un descenso directo en el riesgo de desarrollo de EA.

En cuanto a las dietas ricas en grasas saturadas y pobres en fibra fermentable, se asocian a microbiotas proinflamatorias y disbiosis, viéndose reducida la producción de AGCC. Como consecuencia, se produce la permeabilización del epitelio intestinal, permitiendo el paso por vía circulatoria de ciertas sustancias que en el cerebro pueden resultar neurotóxicas, e incluso colonizaciones bacterianas o fúngicas del cerebro resultado de infecciones crónicas. En estas condiciones es habitual el crecimiento de patógenos oportunistas, como *Shigella* y *Escherichia*, que han sido encontrados en niveles elevados en pacientes con EA (Solch et al., 2022). Además, se ha encontrado incrementado el contenido en lipopolisacáridos en circulación y se han observado poblaciones de *Escherichia coli* gram-negativas colocalizadas con deposiciones de Aβ (Li et al., 2019; Solch et al., 2022). En la **Figura 4** es posible visualizar un gráfico de las poblaciones bacterianas que ven incrementado su crecimiento en la microbiota de personas con gran adherencia a la DiMe frente a aquellas cuya presencia se reduce y aquellas que se mantienen en un número estable. Se puede comprobar que aumenta la presencia de microorganismos beneficiosos, frente al descenso de muchas familias de patógenos.

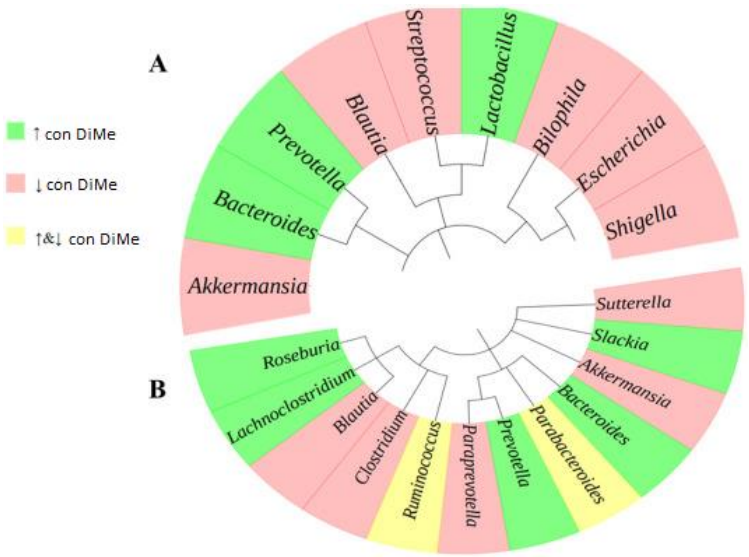


Figura 4. La dieta mediterránea interviene activamente en la modulación de la microbiota intestinal. *(A) muestra los géneros bacterianos incrementados en EA. (B) muestra aquellos géneros reducidos en EA. Los géneros en verde aparecen incrementados en personas con fuerte adherencia a la DiMe. En rojo aparecen aquellos géneros que sufren un descenso, y en amarillo aquellos cuya variación no es significativa. Ilustración tomada y modificada de (Solch et al., 2022).*

5.3. Alteraciones en la microbiota intestinal y Alzheimer

Se ha comprobado que la disbiosis de la microbiota intestinal en humanos induce la producción y deposición de formas amiloides (como la proteína Aβ) y algunos lipopolisacáridos (entre los que destacan las apolipoproteínas). Esto modula la señal inflamatoria en diversas regiones del cerebro, produciendo neuroinflamación, neurodegeración y muerte neuronal durante la EA (Kesika et al., 2021). Son interesantes las conclusiones de algunos estudios acerca de la influencia de las alteraciones microbianas en la actividad neuronal. Se evidenció la actividad antimicrobiana *in vivo* de la proteína Aβ en humanos; mediante análisis *in vitro* se pudo demostrar su capacidad inhibitoria frente al crecimiento de algunos patógenos de la microbiota intestinal clínicamente muy relevantes, como *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. Su principal efecto antimicrobiano es su alta afinidad por los lípidos, produciendo una alteración en la permeabilidad de las membranas de los microorganismos patógenos (Soscia et al., 2010). Una disbiosis en la microbiota intestinal se asocia a un incremento en la producción de compuestos antimicrobianos, entre los que aparece Aβ. Su aumento desemboca en la formación de agregados y la aparición de placas seniles (Zhao et al., 2015).

Hay constancia de que algunas bacterias gram-positivas anaerobias o microaerofílicas del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son capaces de procesar glutamato, produciendo ácido gamma-aminobutírico (GABA), que es el inhibidor más relevante en el sistema nervioso central (SNC). Alteraciones en las señales mediadas por GABA incrementan el riesgo de aparición de EA. La respuesta inmunitaria podría verse alterada tras la activación de las células de la microglía por unión de GABA a sus receptores. Esto podría suponer una caída de la neuroprotección naturalmente efectuada, frente a una neutoxicidad causada por desbalances en la presencia de estos compuestos neuroactivos como resultado de una microbiota intestinal alterada (Bhattacharjee & Lukiw, 2013; Czapski & Strosznajder, 2021).

Entre los receptores presentes en el SNC asociados a la microbiota destaca el N-metil-D-aspartato (NMDA), capaz de unir glutamato y regular la plasticidad sináptica y la calidad cognitiva. Ciertas cianobacterias pobladoras de la microbiota intestinal de forma patógena, como las *Melainabacteria* no fotosintéticas, propuestas recientemente y observadas en niveles elevados en individuos con EA, son productoras de Beta-N-metilamino-L-alanina (BMAA), que es un compuesto neurotóxico de naturaleza aminoacídica con afinidad por el glutamato,

impidiendo su unión en el receptor NMDA y, a su vez, reduciendo la presencia del glutatión (un tripéptido compuesto por glutamato, cisteína y glicina), el principal antioxidante a nivel neuronal frente a especies reactivas de oxígeno. Por ello, hay un incremento en el estrés oxidativo a nivel neuronal (Bhattacharjee & Lukiw, 2013; Brenner, 2013; C. Hu & Rzymski, 2022; Lakhan et al., 2013; Rodgers et al., 2018). Además, la BMAA se incorpora a las proteínas durante su formación a nivel cerebral, originando su malformación y, en el caso de Aβ, su agregación y deposición en forma de placas seniles.

El funcionamiento eficiente del eje MIC es esencial para evitar el desarrollo de EA (Bibbò et al., 2016; Romanenko et al., 2021; Solch et al., 2022). La microbiota intestinal establece señales con el cerebro a través del nervio vago, la circulación sistémica y mediante la modulación del sistema inmunitario (Gomez-Eguilaz et al., 2019). A su vez, la alimentación modula activamente la composición de la microbiota, como se comprobó con anterioridad. Por ello, mientras que dietas inapropiadas provocan la colonización del intestino por poblaciones patógenas que incrementan el riesgo de aparición de EA debido al aumento de agregados Aβ, la DiMe se propone como potencial patrón alimentario capaz de proporcionar los componentes adecuados para el mantenimiento de una microbiota adecuada, permitiendo el crecimiento de poblaciones beneficiosas.

6. Conclusión

Son múltiples las causas que asocian una alimentación saludable a una fuerte reducción en el riesgo frente al desarrollo de EA. Por el contrario, dietas inadecuadas tienen alta influencia sobre el deterioro cognitivo y la aparición de la patología. La salud de la microbiota intestinal tiene una relación directa con el tipo de alimentación. Además, la DiMe favorece el desarrollo de poblaciones potencialmente beneficiosas para el correcto funcionamiento del eje MIC, imprescindible para mantener un adecuado estado cognitivo. Esta dieta es un correcto modelo nutricional preventivo frente a la aparición de la EA. Es primordial una evolución de la alimentación que permita alejarse de la malnutrición generalizada asociada al estilo de vida actual. Para ello, es importante la promoción de dietas saludables y la concienciación social.

7. Bibliografía

- Ano, Y., & Nakayama, H. (2018). Preventive Effects of Dairy Products on Dementia and the Underlying Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(7), 1927. https://doi.org/10.3390/ijms19071927

- Avila, J., & Perry, G. (2021). A Multilevel View of the Development of Alzheimer's Disease. *Neuroscience*, *457*, 283-293. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.11.015

- Baker, P., Machado, P., Santos, T., Sievert, K., Backholer, K., Hadjikakou, M., Russell, C., Huse, O., Bell, C., Scrinis, G., Worsley, A., Friel, S., & Lawrence, M. (2020). Ultra-processed foods and the nutrition transition: Global, regional and national trends, food systems transformations and political economy drivers. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, *21*(12), e13126. https://doi.org/10.1111/obr.13126

- Ballard, C., Gauthier, S., Corbett, A., Brayne, C., Aarsland, D., & Jones, E. (2011). Alzheimer's disease. *The Lancet*, *377*(9770), 1019-1031. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61349-9

- Bartochowski, Z., Conway, J., Wallach, Y., Chakkamparambil, B., Alakkassery, S., & Grossberg, G. T. (2020). Dietary Interventions to Prevent or Delay Alzheimer's Disease: What the Evidence Shows. *Current Nutrition Reports*, *9*(3), 210-225. https://doi.org/10.1007/s13668-020-00333-1

- Beluche, I., Carrière, I., Ritchie, K., & Ancelin, M. L. (2010). A prospective study of diurnal cortisol and cognitive function in community-dwelling elderly people. *Psychological Medicine*, *40*(6), 1039-1049. https://doi.org/10.1017/S0033291709991103

- Bertram, L., McQueen, M. B., Mullin, K., Blacker, D., & Tanzi, R. E. (2007). Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: The AlzGene database. *Nature Genetics*, *39*(1), 17-23. https://doi.org/10.1038/ng1934

- Bhattacharjee, S., & Lukiw, W. J. (2013). Alzheimer's disease and the microbiome. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *7*, 153. https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00153

- Bibbò, S., Ianiro, G., Giorgio, V., Scaldaferri, F., Masucci, L., Gasbarrini, A., & Cammarota, G. (2016). The role of diet on gut microbiota composition. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, *20*(22), 4742-4749.

- Branca, F., Demaio, A., Udomkesmalee, E., Baker, P., Aguayo, V. M., Barquera, S., Dain, K., Keir, L.,

Lartey, A., Mugambi, G., Oenema, S., Piwoz, E., Richardson, R., Singh, S., Sullivan, L., Verburg, G., Fracassi, P., Mahy, L., & Neufeld, L. M. (2020). A new nutrition manifesto for a new nutrition reality. *Lancet (London, England)*, *395*(10217), 8-10. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32690-X

- Brenner, S. R. (2013). Blue-green algae or cyanobacteria in the intestinal micro-flora may produce neurotoxins such as Beta-N-Methylamino-l-Alanine (BMAA) which may be related to development of amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease and Parkinson-Dementia-Complex in humans and Equine Motor Neuron Disease in Horses. *Medical Hypotheses*, *80*(1), 103. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.10.010

- Brookmeyer, R., Johnson, E., Ziegler-Graham, K., & Arrighi, H. M. (2007). Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *3*(3), 186-191. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.04.381

- Browne, D., McGuinness, B., Woodside, J. V., & McKay, G. J. (2019). Vitamin E and Alzheimer's disease: What do we know so far? *Clinical Interventions in Aging*, *14*, 1303-1317. https://doi.org/10.2147/CIA.S186760

- Csernansky, J. G., Dong, H., Fagan, A. M., Wang, L., Xiong, C., Holtzman, D. M., & Morris, J. C. (2006). Plasma cortisol and progression of dementia in subjects with Alzheimer-type dementia. *The American Journal of Psychiatry*, *163*(12), 2164-2169. https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.12.2164

- Czapski, G. A., & Strosznajder, J. B. (2021). Glutamate and GABA in Microglia-Neuron Cross-Talk in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(21), 11677. https://doi.org/10.3390/ijms222111677

- de Waal, H., Stam, C. J., Lansbergen, M. M., Wieggers, R. L., Kamphuis, P. J. G. H., Scheltens, P., Maestú, F., & van Straaten, E. C. W. (2014). The Effect of Souvenaid on Functional Brain Network Organisation in Patients with Mild Alzheimer's Disease: A Randomised Controlled Study. *PLoS ONE*, *9*(1), e86558. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086558

- de Wilde, M. C., Vellas, B., Girault, E., Yavuz, A. C., & Sijben, J. W. (2017). Lower brain and blood nutrient status in Alzheimer's disease: Results from meta-analyses. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, *3*(3), 416-431. https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.06.002

- Devore, E. E., Grodstein, F., van Rooij, F. J. A., Hofman, A., Stampfer, M. J., Witteman, J. C. M., & Breteler, M. M. B. (2010). Dietary Antioxidants and Long-term Risk of Dementia. *Archives of Neurology*, *67*(7).

https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.144

- Doran, E., Keator, D., Head, E., Phelan, M. J., Kim, R., Totoiu, M., Barrio, J. R., Small, G. W., Potkin, S. G., & Lott, I. T. (2017). Down Syndrome, Partial Trisomy 21, and Absence of Alzheimer's Disease: The Role of APP. *Journal of Alzheimer's Disease*, *56*(2), 459-470. https://doi.org/10.3233/JAD-160836

- Eratne, D., Loi, S. M., Farrand, S., Kelso, W., Velakoulis, D., & Looi, J. C. (2018). Alzheimer's disease: Clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Australasian Psychiatry*, *26*(4), 347-357. https://doi.org/10.1177/1039856218762308

- Gądek-Michalska, A., Spyrka, J., Rachwalska, P., Tadeusz, J., & Bugajski, J. (2013). Influence of chronic stress on brain corticosteroid receptors and HPA axis activity. *Pharmacological Reports: PR*, *65*(5), 1163-1175. https://doi.org/10.1016/s1734-1140(13)71474-9

- Ghasemi Fard, S., Wang, F., Sinclair, A. J., Elliott, G., & Turchini, G. M. (2019). How does high DHA fish oil affect health? A systematic review of evidence. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *59*(11), 1684-1727. https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1425978

- Gomez-Eguilaz, M., Ramon-Trapero, J. L., Perez-Martinez, L., & Blanco, J. R. (2019). [The microbiota-gut-brain axis and its great projections]. *Revista De Neurologia*, *68*(3), 111-117.

- Herman, J. P., Ostrander, M. M., Mueller, N. K., & Figueiredo, H. (2005). Limbic system mechanisms of stress regulation: Hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *29*(8), 1201-1213. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.08.006

- Hill, J. M., Clement, C., Pogue, A. I., Bhattacharjee, S., Zhao, Y., & Lukiw, W. J. (2014). Pathogenic microbes, the microbiome, and Alzheimer's disease (AD). *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*, 127. https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00127

- Ho, L., Ono, K., Tsuji, M., Mazzola, P., Singh, R., & Pasinetti, G. M. (2018). Protective roles of intestinal microbiota derived short chain fatty acids in Alzheimer's disease-type beta-amyloid neuropathological mechanisms. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *18*(1), 83-90. https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1400909

- Hu, C., & Rzymski, P. (2022). Non-Photosynthetic Melainabacteria (Cyanobacteria) in Human Gut: Characteristics and Association with Health. *Life*, *12*(4), 476. https://doi.org/10.3390/life12040476

- Hu, N., Yu, J.-T., Tan, L., Wang, Y.-L., Sun, L., & Tan, L. (2013). Nutrition and

the Risk of Alzheimer's Disease. *BioMed Research International*, *2013*, 1-12. https://doi.org/10.1155/2013/524820

- Kesika, P., Suganthy, N., Sivamaruthi, B. S., & Chaiyasut, C. (2021). Role of gut-brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer's disease. *Life Sciences*, *264*, 118627. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118627

- Kim, J., Basak, J. M., & Holtzman, D. M. (2009). The Role of Apolipoprotein E in Alzheimer's Disease. *Neuron*, *63*(3), 287-303. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.06.026

- Kosicek, M., & Hecimovic, S. (2013). Phospholipids and Alzheimer's Disease: Alterations, Mechanisms and Potential Biomarkers. *International Journal of Molecular Sciences*, *14*(1), 1310-1322. https://doi.org/10.3390/ijms14011310

- Kroker-Lobos, M. F., Mazariegos, M., Guamuch, M., & Ramirez-Zea, M. (2022). Ultraprocessed Products as Food Fortification Alternatives: A Critical Appraisal from Latin America. *Nutrients*, *14*(7), 1413. https://doi.org/10.3390/nu14071413

- Lakhan, S. E., M, C., & N, H. (2013). NMDA Receptor Activity in Neuropsychiatric Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, *4*. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2013.00052

- Li, B., He, Y., Ma, J., Huang, P., Du, J., Cao, L., Wang, Y., Xiao, Q., Tang, H., & Chen, S. (2019). Mild cognitive impairment has similar alterations as Alzheimer's disease in gut microbiota. *Alzheimer's & Dementia*, *15*(10), 1357-1366. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.07.002

- Libro, R., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2017). Endogenous glucocorticoids: Role in the etiopathogenesis of Alzheimer's disease. *Neuro Endocrinology Letters*, *38*(1), 1-12.

- Littlejohns, T. J., Henley, W. E., Lang, I. A., Annweiler, C., Beauchet, O., Chaves, P. H. M., Fried, L., Kestenbaum, B. R., Kuller, L. H., Langa, K. M., Lopez, O. L., Kos, K., Soni, M., & Llewellyn, D. J. (2014). Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology*, *83*(10), 920-928. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000755

- Loera-Valencia, R., Goikolea, J., Parrado-Fernandez, C., Merino-Serrais, P., & Maioli, S. (2019). Alterations in cholesterol metabolism as a risk factor for developing Alzheimer's disease: Potential novel targets for treatment. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *190*, 104-114. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.03.003

- Lustig, R. H. (2020). Ultraprocessed Food: Addictive, Toxic, and Ready for Regulation. *Nutrients*, *12*(11), 3401. https://doi.org/10.3390/nu12113401

- Mahley, R. W. (2016). Apolipoprotein E: From cardiovascular disease to neurodegenerative disorders. *Journal of Molecular Medicine*, *94*(7), 739-746. https://doi.org/10.1007/s00109-016-1427-y

- Mizoguchi, K., Ishige, A., Aburada, M., & Tabira, T. (2003). Chronic stress attenuates glucocorticoid negative feedback: Involvement of the prefrontal cortex and hippocampus. *Neuroscience*, *119*(3), 887-897. https://doi.org/10.1016/s0306-4522(03)00105-2

- Müller, U. C., Deller, T., & Korte, M. (2017). Not just amyloid: Physiological functions of the amyloid precursor protein family. *Nature Reviews Neuroscience*, *18*(5), 281-298. https://doi.org/10.1038/nrn.2017.29

- Nakandakari, S. C. B. R., Muñoz, V. R., Kuga, G. K., Gaspar, R. C., Sant'Ana, M. R., Pavan, I. C. B., da Silva, L. G. S., Morelli, A. P., Simabuco, F. M., da Silva, A. S. R., de Moura, L. P., Ropelle, E. R., Cintra, D. E., & Pauli, J. R. (2019). Short-term high-fat diet modulates several inflammatory, ER stress, and apoptosis markers in the hippocampus of young mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, *79*, 284-293. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.02.016

- Nugent, R., Levin, C., Hale, J., & Hutchinson, B. (2020). Economic effects of the double burden of malnutrition. *Lancet (London, England)*, *395*(10218), 156-164. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32473-0

- Oliphant, K., & Allen-Vercoe, E. (2019). Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: Major fermentation by-products and their impact on host health. *Microbiome*, *7*(1), 91. https://doi.org/10.1186/s40168-019-0704-8

- Querfurth, H. W., & LaFerla, F. M. (2010). Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, *362*(4), 329-344. https://doi.org/10.1056/NEJMra0909142

- Rodgers, K. J., Main, B. J., & Samardzic, K. (2018). Cyanobacterial Neurotoxins: Their Occurrence and Mechanisms of Toxicity. *Neurotoxicity Research*, *33*(1), 168-177. https://doi.org/10.1007/s12640-017-9757-2

- Romanenko, M., Kholin, V., Koliada, A., & Vaiserman, A. (2021). Nutrition, Gut Microbiota, and Alzheimer's Disease. *Frontiers in Psychiatry*, *12*. https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyt.2021.712673

- Scarmeas, N., Anastasiou, C. A., & Yannakoulia, M. (2018). Nutrition and prevention of cognitive impairment. *The Lancet Neurology*, *17*(11), 1006-

1015. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30338-7

- Scarmeas, N., Stern, Y., Mayeux, R., Manly, J. J., Schupf, N., & Luchsinger, J. A. (2009). Mediterranean Diet and Mild Cognitive Impairment. *Archives of Neurology*, *66*(2). https://doi.org/10.1001/archneurol.2008.536

- Scheltens, P., Kamphuis, P. J. G. H., Verhey, F. R. J., Olde Rikkert, M. G. M., Wurtman, R. J., Wilkinson, D., Twisk, J. W. R., & Kurz, A. (2010). Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial. *Alzheimer's & Dementia*, *6*(1), 1. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2009.10.003

- Silva, M. V. F., Loures, C. de M. G., Alves, L. C. V., de Souza, L. C., Borges, K. B. G., & Carvalho, M. das G. (2019). Alzheimer's disease: Risk factors and potentially protective measures. *Journal of Biomedical Science*, *26*(1), 33. https://doi.org/10.1186/s12929-019-0524-y

- Śliwińska, S., & Jeziorek, M. (2021). The role of nutrition in Alzheimer's disease. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, 29-39. https://doi.org/10.32394/rpzh.2021.0154

- Smith, A. D., & Refsum, H. (2016). Homocysteine, B Vitamins, and Cognitive Impairment. *Annual Review of Nutrition*, *36*(1), 211-239. https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071715-050947

- Smith, A. D., Refsum, H., Bottiglieri, T., Fenech, M., Hooshmand, B., McCaddon, A., Miller, J. W., Rosenberg, I. H., & Obeid, R. (2018). Homocysteine and Dementia: An International Consensus Statement1. *Journal of Alzheimer's Disease*, *62*(2), 561-570. https://doi.org/10.3233/JAD-171042

- Smith, S. M., & Vale, W. W. (2006). The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *8*(4), 383-395.

- Sofi, F., Cesari, F., Abbate, R., Gensini, G. F., & Casini, A. (2008). Adherence to Mediterranean diet and health status: Meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *337*, a1344. https://doi.org/10.1136/bmj.a1344

- Solch, R. J., Aigbogun, J. O., Voyiadjis, A. G., Talkington, G. M., Darensbourg, R. M., O'Connell, S., Pickett, K. M., Perez, S. R., & Maraganore, D. M. (2022). Mediterranean diet adherence, gut microbiota, and Alzheimer's or Parkinson's disease risk: A systematic review. *Journal of the Neurological Sciences*, *434*. https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120166

- Soscia, S. J., Kirby, J. E., Washicosky, K. J., Tucker, S. M., Ingelsson, M., Hyman, B., Burton, M. A., Goldstein, L. E., Duong, S., Tanzi, R. E., & Moir, R. D. (2010). The Alzheimer's Disease-Associated Amyloid β-Protein Is an Antimicrobial Peptide. *PLOS ONE*, *5*(3), e9505.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009505

- Takechi, R., Galloway, S., Pallebage-Gamarallage, M. M. S., Lam, V., & Mamo, J. C. L. (2010). Dietary fats, cerebrovasculature integrity and Alzheimer's disease risk. *Progress in Lipid Research*, *49*(2), 159-170. https://doi.org/10.1016/j.plipres.2009.10.004

- Trichopoulou, A., Kyrozis, A., Rossi, M., Katsoulis, M., Trichopoulos, D., La Vecchia, C., & Lagiou, P. (2015). Mediterranean diet and cognitive decline over time in an elderly Mediterranean population. *European Journal of Nutrition*, *54*(8), 1311-1321. https://doi.org/10.1007/s00394-014-0811-z

- van Wijk, N., Broersen, L. M., de Wilde, M. C., Hageman, R. J. J., Groenendijk, M., Sijben, J. W. C., & Kamphuis, P. J. G. H. (2013). Targeting Synaptic Dysfunction in Alzheimer's Disease by Administering a Specific Nutrient Combination. *Journal of Alzheimer's Disease*, *38*(3), 459-479. https://doi.org/10.3233/JAD-130998

- Wu, L., & Sun, D. (2017). Adherence to Mediterranean diet and risk of developing cognitive disorders: An updated systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Scientific Reports*, *7*(1), 41317. https://doi.org/10.1038/srep41317

- Zhao, Y., Dua, P., & Lukiw, W. (2015). Microbial Sources of Amyloid and Relevance to Amyloidogenesis and Alzheimer's Disease (AD). *Journal of Alzheimer's disease & Parkinsonism*, *5*(1), 177. https://doi.org/10.4172/2161-0460.1000177

- Zhu, C., Sawrey-Kubicek, L., Beals, E., Rhodes, C. H., Houts, H. E., Sacchi, R., & Zivkovic, A. M. (2020). Human gut microbiome composition and tryptophan metabolites were changed differently by fast food and Mediterranean diet in 4 days: A pilot study. *Nutrition Research*, *77*, 62-72. https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.03.005