



# Neuronutrición: repercusiones de los excesos y de las deficiencias nutricionales

*Neuronutrition: repercussions of nutritional excesses and deficiencies*

*Neuronutrição: o impacto dos excessos e deficiências nutricionais*

Estela López-Hernández<sup>1\*</sup>

Recibido: 18 de enero de 2022. Aceptado para publicación: 30 de mayo de 2022.  
Publicado en línea: 30 de mayo de 2022.  
<https://doi.org/10.35454/rncm.v5n3.367>

## Resumen

La neuronutrición es la ciencia que estudia el efecto de los nutrientes en el sistema nervioso y sus funciones. Esta área investiga la relación directa que existe entre los nutrimentos y la producción de los neuromoduladores, los cuales desempeñan un papel primordial en la regulación de muchos aspectos de la actividad cerebral, como el humor, la motivación, el estrés, los comportamientos alimentarios (hambre y saciedad), el sueño y toda la parte emocional que interviene en la alimentación. El aspecto práctico e importante de la neuronutrición se refiere a que las manipulaciones dietéticas son una estrategia viable para ofrecer protección contra el daño al encéfalo y sus funciones, y para mejorar las capacidades cognitivas. El objetivo de esta revisión es analizar algunas de las repercusiones de los excesos y deficiencias nutricionales que se describen en la bibliografía consultada en las bases de datos de PubMed, Cochrane y Google Académico para enfatizar la trascendencia que tiene la neuronutrición en el desarrollo y el mantenimiento del buen funcionamiento cerebral y corporal durante las diferentes etapas de vida. En conclusión, la nutrición es adecuada cuando (i) es equilibrada en macro y micronutrientes, (ii) cuando favorece el buen metabolismo cerebral que promueve el desarrollo óptimo del cerebro y (iii) cuando potencia las diversas funciones encefálicas como la actividad enzimática, los

## Summary

Neuronutrition is the science that studies the effect of nutrients on the nervous system and its functions. It investigates the direct relationship between nutrients and the production of neuromodulators, which play a major role in the regulation of many aspects of brain activity, such as mood, motivation, stress, eating behaviors (hunger and satiety), sleep, and the relation between emotions and food. Dietary manipulations are a viable strategy to offer protection against damage to the brain and its functions and to improve cognitive abilities, hence the practical importance of neuronutrition. The objective of this review is to analyze some of the repercussions of nutritional excesses and deficiencies, described in the literature queried in the PubMed, Cochrane, and Google Scholar databases, emphasizing the importance of neuronutrition for the development and maintenance of good brain and body function throughout the different stages of life. In conclusion, nutrition is adequate when: (i) it is balanced in macro and micronutrients, (ii) promotes good brain metabolism and, therefore, optimal brain development and, (iii) enhances the various brain functions such as enzymatic activity, different cellular and oxidative processes, reception of stimuli by receptors, neuronal transmission of signals, the characteristic conservation of neuronal tissue, neuromodulator produc-

## Resumo

A neuronutrição é a ciência que estuda o efeito dos nutrientes no sistema nervoso e suas funções. Investiga a relação direta entre os nutrientes e a produção de neuromoduladores, os quais desempenham um papel fundamental na regulação de muitos aspectos da atividade cerebral, como o humor, a motivação, o estresse, os comportamentos alimentares (fome e saciedade), o sono e toda a parte emocional envolvida na alimentação. O aspecto prático e importante da neuronutrição é que as manipulações dietéticas são uma estratégia viável para oferecer proteção contra danos ao encéfalo e suas funções e para melhorar as habilidades cognitivas. O objetivo desta revisão é analisar algumas das repercussões dos excessos e deficiências nutricionais, que estão descritas na bibliografia consultada nas bases de dados PubMed, Cochrane e Google Acadêmico para enfatizar a importância da neuronutrição no desenvolvimento e manutenção do bom funcionamento cerebral e corporal nas diferentes fases da vida. Em conclusão, a nutrição é adequada quando: (i) é equilibrada em macro e micronutrientes, (ii) favorece o bom metabolismo cerebral que promove o desenvolvimento ideal do cérebro e (iii) melhora as várias funções encefálicas tais como: a atividade enzimática, os diferentes processos celulares e oxidativos, a recepção de estímulos pelos receptores, a transmissão neuronal de sinais, a conservação característica



diferentes procesos celulares y oxidativos, la recepción de los estímulos por parte de los receptores, la transmisión neuronal de señales, la conservación característica del tejido neuronal, la producción y función de los neuromoduladores y la prevención del trastorno cognitivo.

**Palabras clave:** neuronutrición, neuromoduladores, metabolismo cerebral

tion and function, as well as the prevention of cognitive disorders.

**Keywords:** Neuronutrition; Neuromodulators; Brain metabolism.

do tecido neuronal, a produção e função dos neuromoduladores, bem como a prevenção do transtorno cognitivo.

**Palavras-chave:** neuronutrição, neuromoduladores, metabolismo cerebral.

<sup>1</sup> Laboratorio de Neurofisiología, departamento de Anatomía, facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México.

\*Correspondencia: Estela López-Hernández. estelalopez@unam.mx

## INTRODUCCIÓN

La neuronutrición es la ciencia que estudia el efecto de los nutrientes en el sistema nervioso (SN) y sus funciones<sup>(1)</sup>. Esta se trata de la relación directa que existe entre los nutrimentos y la producción de los neuromoduladores, los cuales desempeñan un papel primordial en la regulación de muchos de los aspectos de la actividad cerebral, como el humor, la motivación, el estrés, los comportamientos alimentarios (hambre y saciedad), el sueño y toda la parte psicológica que interviene en la alimentación<sup>(2)</sup>. Por tanto, se puede ayudar al organismo humano a fabricar dichos neuromoduladores aportándole los nutrientes específicos que se encuentran de forma natural en los alimentos que se consumen; es decir, si el encéfalo está bien nutrido, la integridad estructural y funcional de las neuronas, y demás células del SN se mantienen<sup>(3)</sup>.

La neuronutrición es un campo emergente que incorpora el concepto de “comida funcional” en el manejo de las enfermedades neurológicas. Forma parte de los subcapítulos de la neurociencia y de la nutrición, que hoy denominamos “neurociencia nutricional”. Esta es una disciplina científica bien reconocida que se enfoca en el estudio de la nutrición necesaria para conservar sano el SN y con óptimas funciones neurocognitivas. Analiza el efecto de los alimentos con un significado amplio que incluye la dieta, los productos y los aditivos en el SN central (SNC) y periférico (SNP). Desde el punto de vista fisiológico, esta tiene varias subdivisiones, que incluyen la neuroquímica nutricional, la neurobiología nutricional, la neurocognición nutricional, la neurología nutricional conductual y la epigenética nutricional, entre otras. Desde el punto de vista de las etapas del desarrollo del ser humano, la neuronutrición tiene

varias subdivisiones, entre las que están la neuronutrición del desarrollo, la neuronutrición neuromuscular y la neuronutrición geriátrica, entre otras<sup>(4)</sup>.

Por todo esto, el aspecto práctico e importante de la neuronutrición se refiere a que las intervenciones dietéticas son una estrategia viable para ofrecer protección contra el daño al SN y sus funciones, y para mejorar las capacidades cognitivas. Ningún alimento por sí solo es clave para la buena salud del encéfalo, lo que se requiere es una buena combinación de nutrientes, esto se logra a través de una alimentación saludable, nutritiva y variada<sup>(1,3,4)</sup>.

El objetivo de esta revisión es analizar algunas de las repercusiones de los excesos y deficiencias nutricionales que se describen en la bibliografía consultada en las bases de datos de PubMed, Cochrane y Google Académico para enfatizar la trascendencia que tiene la neuronutrición en el desarrollo y mantenimiento del buen funcionamiento cerebral y corporal durante las diferentes etapas de la vida.

## REPERCUSIONES ENCEFÁLICAS DE LA OBESIDAD

El conjunto de las sustancias alimenticias que un ser vivo toma habitualmente, llamada dieta, es adecuada y saludable cuando proporciona las cantidades y calidades necesarias para satisfacer los requerimientos humanos de energía, además de todos los nutrimentos esenciales para el funcionamiento óptimo del organismo<sup>(5,6)</sup>. Es decir, la función esencial de ingerir una dieta equilibrada es:

- Obtener los macro y micronutrientes esenciales, con el promedio mínimo requerido en función de las diferencias biológicas y de las distintas etapas, edades y condiciones de vida de cada individuo<sup>(5,7)</sup>

- Favorecer el mantenimiento dentro de los rangos normales de los parámetros personales para conservar la salud, principalmente el índice de masa corporal y el perímetro de la cintura<sup>(6-8)</sup>, las cuales reflejan, respectivamente, la cantidad de grasa corporal y de grasa visceral abdominal<sup>(6,9-11)</sup>, que cuando se acumulan en exceso en un lapso considerable frecuentemente producen síndrome de resistencia a la insulina<sup>(12)</sup>, inflamación crónica asociada con la obesidad, disfunción mitocondrial y lipotoxicidad, con sus respectivas repercusiones a nivel del SNC y SNP<sup>(13)</sup>.

Hay estudios que analizan los trastornos neuropsiquiátricos asociados con el estado inflamatorio persistente de bajo grado; es decir, que el desarrollo de la psicopatología implica aspectos sistémicos con situaciones inflamatorias crónicas, síndromes metabólicos y alteraciones en el sistema inmune, que repercuten a nivel cerebral<sup>(14,15)</sup>.

Entre las acciones que la resistencia a la insulina produce en el cerebro son diversos los estudios que describen los diferentes efectos conductuales y metabólicos que intervienen en el comportamiento alimentario, el metabolismo periférico y la cognición<sup>(16)</sup>. El metaanálisis cuantitativo de estudios longitudinales que Cheng y colaboradores publicaron en el 2012 mostró que las personas con diabetes tipo II tienen mayor riesgo de padecer cualquier tipo de demencia, incluido la enfermedad de Alzheimer (EA), la demencia vascular y el deterioro cognitivo leve (DCL)<sup>(17)</sup>.

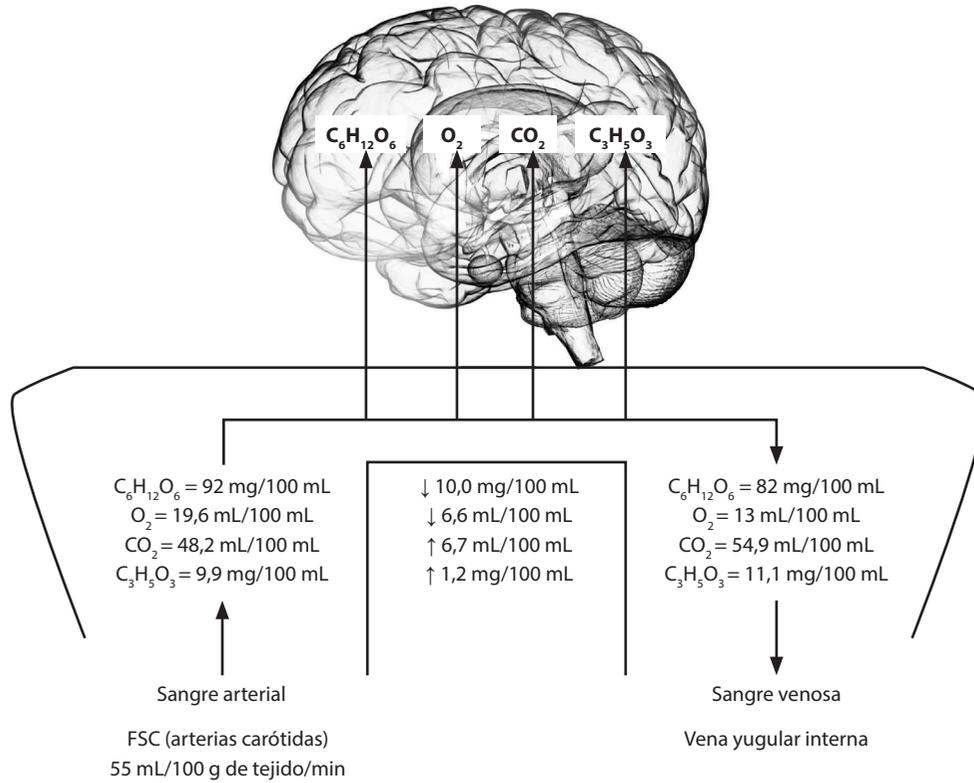
En 2014, Nepal y colaboradores construyeron un modelo a través del cual reportaron que el aumento de la obesidad en la edad mediana en Australia empeora la prevalencia de demencia en personas de 65 años o más<sup>(18)</sup>. En su reporte de 2020 relacionado con la resistencia a la insulina cerebral y su efecto en las enfermedades neurodegenerativas, específicamente la EA y la enfermedad de Parkinson (EP), así como la respuesta inflamatoria crónica, Hölscher nos recuerda que las citocinas proinflamatorias liberadas por las células de la glía tienen efectos degenerativos sobre el metabolismo neuronal al afectar la utilización de la energía, aumentar el estrés oxidativo y alterar la actividad sináptica, y plantea que cualquier estrategia de tratamiento para el proceso neurodegenerativo con alguna posibilidad de éxito debe abordar la respuesta de la inflamación crónica encefálica, secundaria a la obesidad<sup>(19)</sup>.

También hay evidencias de los múltiples efectos perjudiciales que causan la obesidad, la diabetes tipo

II y la inflamación en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE)<sup>(20,21)</sup>, la cual constituye un sistema de transporte altamente selectivo, por el cual algunas sustancias no pasan o transitan con dificultad al encéfalo, mientras que otras lo hacen relativamente fácil<sup>(22)</sup>. Por lo que la alteración en la integridad de la BHE produce la infiltración inmune al parénquima cerebral y muerte neuronal, lo que a su vez tiene diferentes efectos, dependiendo de la región cerebral afectada; por ejemplo, el impacto a nivel del hipotálamo causa desequilibrio hormonal<sup>(23)</sup>, en el hipocampo, la ruptura de la BHE conduce al deterioro cognitivo por daño capilar<sup>(24,25)</sup> y en los plexos coroides provoca una mayor sensibilidad inmune<sup>(26,27)</sup>. Así que, al considerar que el cerebro depende en gran medida del flujo continuo de oxígeno (O<sub>2</sub>) para la respiración celular y del aporte continuo de glucosa (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>) para el metabolismo energético, es entendible que estas dos sustancias pasen libremente al encéfalo, mientras que los desechos metabólicos y el dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) atraviesan fácilmente la BHE del cerebro al plasma o parte líquida de la sangre, ya que el encéfalo es el órgano que consume más energía y usa grandes cantidades del sustrato metabólico para asegurar su funcionamiento y procesar la información (funciones cognitivas, sensoriales, motoras, entre otras).

La utilización encefálica de C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub> en reposo es paralela al flujo sanguíneo cerebral (FSC), que en promedio para adultos jóvenes corresponde a 55 mL/100 g de tejido cerebral/min. El peso del cerebro adulto humano oscila entre 1000 y 2000 g (promedio de 1300-1400 g) y comprende alrededor del 2,5 % del peso corporal. Recibe aproximadamente el 15 % del gasto cardíaco, consume el 25 % del total del O<sub>2</sub> corporal, es decir, 3,5 mL/100 g de tejido/min y cerca de 10 mg/100 mL de C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>, que corresponden aproximadamente al 75 % de la producción hepática. Con estos datos se hace evidente la importante interacción operativa que hay entre la sangre y el cerebro<sup>(27)</sup>, la trascendencia de aportar la cantidad y calidad de los alimentos beneficiosos al organismo para mantener un metabolismo saludable y la elevada demanda de FSC, que en promedio para un cerebro de 1400 g es de 770 mL/min, el cual es mucho mayor en los niños que en los adultos y disminuye solo un poco a medida que avanza la edad (**Figura 1**)<sup>(22,28,29)</sup>.

Actualmente, por diversos estudios llevados a cabo con imágenes de resonancia magnética funcional (iRMf) y tomografía por emisión de positrones (PET), se ha podido determinar la base metabólica y los cam-



**Figura 1.** Diferencias arteriovenosas de  $C_6H_{12}O_6$ ,  $O_2$ ,  $CO_2$  y  $C_3H_5O_3$ . Los valores de  $O_2$  y  $CO_2$  indican que la  $C_6H_{12}O_6$  en realidad es la única fuente de energía que utiliza el encéfalo. El 85 % de la  $C_6H_{12}O_6$  que obtiene el cerebro se convierte en  $CO_2$  y el 15% en  $C_3H_5O_3$ .  $C_3H_5O_3$ : lactato;  $C_6H_{12}O_6$ : glucosa;  $CO_2$ : dióxido de carbono;  $O_2$ : oxígeno.

bios de estado en las diferentes redes neuronales dentro de un rango normal, por ejemplo, en condiciones de ojos abiertos frente a ojos cerrados en sujetos sanos. También se ha demostrado que el incremento en la actividad sináptica interneuronal consume grandes cantidades de energía y que la fracción de extracción de  $O_2$  cerebral, como un índice fisiológico importante del consumo y suministro de  $O_2$  encefálico, tiene diferencias normales que se asocian positivamente con la edad y la presión sistólica de los individuos<sup>(30-32)</sup>. Es decir, dichos estudios reflejan los consumos metabólicos basales corporales y cerebrales, y dejan ver claramente que hay variaciones normales que dependen de las condiciones, edades y actividades de cada persona.

En el reporte de Nation y colaboradores del 2019, en el que estudiaron el daño capilar cerebral mediante la utilización de un biomarcador del líquido cefalorraquídeo de pericito de células murales capilares asociado con la BHE, el receptor soluble del factor de crecimiento derivado de plaquetas  $\beta 8$  y la permeabilidad

regional de la BHE mediante la iRM dinámica con contraste mejorado, encontraron que los individuos con disfunción cognitiva temprana desarrollaron un daño capilar y la ruptura de la BHE en el hipocampo, independientemente de los cambios en los biomarcadores de Alzheimer  $\beta$  amiloide ( $A\beta$ ) o tau, lo que sugiere que la alteración en la permeabilidad de la BHE es un biomarcador temprano de la disfunción cognitiva en los humanos, independientemente del  $A\beta$  y tau<sup>(25)</sup>.

## EFFECTOS DEL RÉGIMEN ALIMENTICIO EN LA SALUD CORPORAL Y MENTAL

Todos los aspectos mencionados anteriormente contribuyen de manera determinante en la salud corporal y en el desarrollo y el funcionamiento cerebral en las diferentes etapas de la vida. Los nutrientes influyen sobre las macro y microestructuras encefálicas, así como en la composición y función de los neurotransmisores y neuromoduladores, esto en conjunto tiene un impacto

sobre el desarrollo cognitivo. Los macronutrientes son la fuente principal de energía que requiere el encéfalo para mantener su metabolismo basal con los niveles adecuados para su correcto funcionamiento, pero también son indispensables los micronutrientes, los antioxidantes, los aminoácidos y los demás nutrientes para la síntesis adecuada de neuromoduladores y el funcionamiento cerebral óptimo<sup>(33)</sup>.

Es importante tener en cuenta que el encéfalo es un órgano metabólico muy valioso, con un FSC mínimo requerido para el aporte de nutrientes<sup>(22,30,31)</sup>, y que tiene la segunda mayor cantidad de lípidos del cuerpo, de los cuales aproximadamente el 35 % son ácidos grasos polinsaturados (PUFA)<sup>(34)</sup>. Es susceptible de recibir influencias aferentes y eferentes que proceden de los nutrientes, lo que hace que el SNC en su conjunto sea más vulnerable a las influencias nutricionales durante los períodos donde el crecimiento, el desarrollo y la plasticidad son más intensos. Además, es vital considerar que los diferentes procesos de neurotransmisión, neuromodulación e integración de las funciones corticales y subcorticales se llevan a cabo durante todas las etapas de vida del ser humano<sup>(33)</sup>.

Las investigaciones llevadas a cabo advierten cómo el régimen alimenticio tiene efectos relevantes ante la posibilidad de presentar alteraciones de salud corporal y mental. Tal es el caso de la dieta mediterránea, que tiene menos carne y carbohidratos, y más verduras, frutas, proteínas vegetales, pescado y granos enteros, por lo que impacta positivamente en la composición de la microbiota intestinal, favorece la salud mental y tiene efectos antidepresivos<sup>(35)</sup>, comparado con la dieta occidental característica, con alto contenido en grasas saturadas, ácidos grasos omega 6 y azúcares procesados, que aumentan la vulnerabilidad a los trastornos metabólicos, obesidad y diabetes tipo II, y que influyen en la función cerebral, como se mencionó anteriormente<sup>(36-40)</sup>.

## EFFECTO CEREBRAL DEL CONSUMO ALTO DE CARBOHIDRATOS

Los antojos y el alto consumo de carbohidratos refinados tienen un impacto cerebral. Además de tener un riesgo para la salud física, también presentan efectos perjudiciales en el bienestar psicológico, ya que repercuten en la baja producción de serotonina, que es un neuromodulador que participa en la regulación de las funciones esenciales, como el ciclo sueño vigilia, el apetito, la absorción de nutrientes, la salud cardiovas-

cular, las funciones cognitivas, el estado de ánimo, el control de las emociones y en los diferentes procesos de los sistemas neuroendocrino e inmunológico<sup>(40-43)</sup>. El estudio de Gangwisch y colaboradores propone que las dietas de alto índice glucémico, que se refiere a la velocidad con la que los carbohidratos de los alimentos se digieren, absorben, metabolizan y llegan a la sangre en forma de  $C_6H_{12}O_6$ , pueden ser un factor de riesgo para la depresión en mujeres posmenopáusicas<sup>(44)</sup>.

En 2017, Prehn y colaboradores llevaron a cabo un estudio en el que analizaron los beneficios de la restricción calórica en el régimen dietético de mujeres obesas posmenopáusicas para mejorar la memoria y prevenir el deterioro relacionado con la edad. Los autores encontraron mejor memoria de reconocimiento, paralela al aumento del volumen de la materia gris en el giro frontal inferior y en el hipocampo, así como una conectividad funcional aumentada del estado de reposo del hipocampo en las áreas parietales<sup>(45)</sup>.

## CONSECUENCIAS EN EL ENCÉFALO DE LOS BAJOS NIVELES SÉRICOS DE LA VITAMINA D

La vitamina D tiene un papel bien conocido en la absorción intestinal de calcio, el cual es clave para la transmisión y la plasticidad sinápticas, la neurogénesis y la transcripción de genes<sup>(40,46)</sup>. Estudios demuestran la asociación de los bajos niveles séricos de la vitamina D con los trastornos metabólicos, inmunológicos, neoplásicos, de salud mental y de las funciones cognitivas, ya que en varias partes del encéfalo hay receptores de la vitamina D, incluida la amígdala, que es la estructura del sistema límbico que se asocia con la regulación de las emociones y el comportamiento<sup>(47)</sup>.

## IMPORTANCIA ENCEFÁLICA DE LAS VITAMINAS DEL COMPLEJO B Y OTROS MICRONUTRIENTES

El estudio de White y colaboradores del 2017 sobre el efecto de una dosis única de un multivitamínico con alto contenido de vitaminas del complejo B y vitamina C en adultos jóvenes sanos presentó hallazgos preliminares en la mejora de los cambios transitorios hacia una mayor excitación en las regiones prefrontales durante la finalización de la tarea del rendimiento continuo (CPT). Los análisis exploratorios sugirieron que este patrón de cambio se correlacionó con modificaciones en el rendimiento conductual en la tarea, de forma tal que la amplitud de la respuesta del potencial visual provocado en estado estacionario (SSVEP) mostró

una reducción y un avance de fase que se asociaron con tiempos de respuesta mejorados después de 90 minutos del tratamiento con el multivitamínico rico en complejo B, vitamina C y minerales, como el calcio, el magnesio y el zinc<sup>(48)</sup>.

Por otro lado, la insuficiencia de vitaminas del complejo B está implicada en diferentes trastornos mentales, entre los que están la tiamina, o vitamina B<sub>1</sub>, cuya deficiencia causa beriberi y se asocia con algunos síntomas de inmovilidad del SNC, así como con la encefalopatía de Wernicke. La falta de niacina, o vitamina B<sub>3</sub>, causa pelagra, con demencia como resultado. La insuficiencia de ácido fólico, o vitamina B<sub>9</sub>, es bien sabido que tiene efectos perjudiciales en el neurodesarrollo *in utero* y en la infancia, y se asocia con mayor riesgo de depresión y neurodegeneración en la adultez. La carencia de vitamina B<sub>12</sub> causa fatiga, letargo, depresión, memoria deficiente y se asocia con manía y psicosis<sup>(38,49,50)</sup>.

La falta de otros micronutrientes también repercute en el buen desarrollo y funcionalidad del SN, tal es el caso del zinc, que tiene un papel clave en los procesos de neurodesarrollo, neurogénesis, migración neuronal, génesis sináptica, mielinización y modulación de la señalización intra e intercelular; el hierro es un micronutriente esencial en el neurodesarrollo; el iodo, cuya deficiencia (cretinismo) conduce al daño cerebral irreversible<sup>(40)</sup>; el magnesio y manganeso que afectan la capacidad mental, el desarrollo motor y cognitivo, y al sistema inmune; la betaína necesaria para el metabolismo de las proteínas, del calcio, de la vitamina B<sub>12</sub> y del hierro; y la colina que es un micronutriente esencial en el control muscular y el mantenimiento de la integridad estructural y funcional de las membranas celulares. Regula la señalización colinérgica cerebral a través de la síntesis de acetilcolina, la señalización transmembrana y el metabolismo lípido-colesterol. A través de sus metabolitos participa en las vías que regulan la metilación de los genes relacionados con la memoria y las funciones cognitivas en diferentes etapas del desarrollo cerebral y es un donante de metilo necesario para el crecimiento y desarrollo normal del cerebro<sup>(51,52)</sup>.

### **ALCANCE DE LOS ÁCIDOS GRASOS POLINSATURADOS OMEGA 3 A NIVEL CEREBRAL**

Los ácidos grasos polinsaturados omega 3 (PUFA $\omega$ 3) parece que actúan sobre la composición de los fosfolípidos de la membrana, regulan la permeabilidad y modulan las cascadas de segundos mensajeros. En

neuropsiquiatría se ha investigado la eficacia y tolerabilidad de los PUFA $\omega$ 3 en varios trastornos psiquiátricos, como la depresión mayor, el trastorno bipolar y de la personalidad, las condiciones de alto riesgo para desarrollar psicosis, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y los trastornos del espectro autista<sup>(53-57)</sup>. El ácido docosahexaenoico (DHA) es un PUFA $\omega$ 3 esencial, involucrado en muchos procesos celulares de los mamíferos. La mayor parte del DHA que constituye al encéfalo antes del nacimiento y durante la lactancia se suministra por la madre, después del destete se obtiene del hígado, que lo sintetiza de sus precursores, que son el ácido alfa linoleico ( $\alpha$ LNA) y el ácido eicosapentaenoico (EPA)<sup>(34)</sup>.

El DHA es un precursor de los compuestos bioactivos que modulan la señalización celular y la expresión génica<sup>(58)</sup>. Participa en el crecimiento, desarrollo y función neuronal, ya que actúa como un factor neurotrófico y modula la actividad sináptica<sup>(59)</sup>. Se ha encontrado que reduce los efectos nocivos de la activación crónica de las cascadas de señalización inflamatoria en el encéfalo y mejora las lesiones neurotóxicas implicadas en los trastornos neurodegenerativos<sup>(53)</sup>. Otros estudios han demostrado que la suplementación con PUFA $\omega$ 3, especialmente DHA, puede reducir el estrés y, por tanto, mejorar la salud somática y mental debido a sus efectos paliativos en los tres sistemas principales de estrés biológico: el sistema inmunoinflamatorio, el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal y el eje del SN autónomo<sup>(60)</sup>.

Diferentes autores observaron que la suplementación con DHA en un modelo de rata envejecida podría reducir las especies reactivas cerebrales de O<sub>2</sub>, prevenir la disfunción cognitiva relacionada con la edad<sup>(61)</sup> y disminuir el estrés oxidativo en ratas sometidas a isquemia cerebral permanente<sup>(62)</sup>. También se ha observado que los niveles bajos de PUFA $\omega$ 3 afectan a los sistemas dopaminérgicos encefálicos y, al combinarse con factores genéticos o de otro tipo que lo predispongan, aumentan el riesgo de desarrollar trastornos en los que se alteran las vías cerebrales de la dopamina, como son la EP, la esquizofrenia, el TDAH y, hasta cierto punto, la depresión<sup>(63)</sup>.

### **EFFECTOS BIOLÓGICOS Y NUTRICIONALES DEL ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO (CLA)**

Se sabe que el CLA, también llamado ácido ruménico por su origen ruminal, se acumula con los fosfolípidos de las membranas celulares, por tanto, participa en

las propiedades peculiares de fluidez, permeabilidad, transmisión de señales, actividad de los receptores y de los canales iónicos, entre otras propiedades químicas y biológica de las membranas celulares del organismo. Entre algunos de los principales efectos biológicos y nutricionales del CLA están:

- Se considera un cardioprotector con efecto hipocolesterolémico, ya que suprime la corriente dependiente de los canales de sodio, con lo cual se disminuye el riesgo de arritmias
- Inhibe el aumento de la presión vascular en situaciones de hipertensión arterial esencial, específicamente la presión sistólica
- Tiene efectos antitrombóticos, ya que impide la agregación plaquetaria
- A nivel del sistema inmune se ha observado que participa en diferentes acciones, entre las que están regular los niveles de inmunoglobulinas (Ig), estimular la síntesis de IgA, IgG e IgM, y disminuir los niveles de IgE<sup>(64)</sup>
- Tiene efectos anticarcinogénicos, ya que al incorporarse con los fosfolípidos de la membrana celular, puede afectar la oxidación de otros ácidos grasos, la síntesis de diferentes eicosanoides, la transducción de señales moleculares y modificar la actividad de distintos receptores que participan en la regulación de señales de la expresión de genes<sup>(65)</sup>.

Por los estudios realizados con el CLA en personas con sobrepeso y obesidad se ha observado cierta reducción del peso corporal, que puede atribuirse a que el CLA afecta la interconversión metabólica de los ácidos grasos, lo que favorece la lipólisis, quizá por una activación de la beta oxidación mitocondrial y por un aumento de la termogénesis<sup>(66)</sup>. También se le atribuye un efecto preventivo contra el daño neuronal asociado con la edad<sup>(64-66)</sup>. Cabe mencionar que el ácido linoleico pertenece a los PUFA que tienen efecto antioxidante y son efectivos en las enfermedades neurodegenerativas, como la EA, la EP, la enfermedad de Huntington, las enfermedades de la retina e incluso en la esclerosis múltiple (EM), cuando se valoran sus efectos en combinación con la curcumina, sustancia activa de la cúrcuma, que es un antioxidante natural con acción antiinflamatoria<sup>(67,68)</sup>.

### **EFFECTO DE LA L-CARNITINA Y OTROS NUTRIENTES EN LA SALUD MENTAL**

Otro nutriente importante en la salud mental es la L-carnitina (LC), que es una sustancia clave en el pro-

ceso del metabolismo de las grasas, ya que promueve la descomposición oxidativa de los ácidos grasos en la mitocondria. La acetil-L-carnitina (ALC) es la forma natural de la LC. La carnitina acetiltransferasa es la enzima que en la porción interna de la membrana mitocondrial cataliza la producción de acetil-CoA y L-carnitina en ALC, y entra a la matriz mitocondrial a través de la carnitina/acetil-carnitina aciltransferasa. Hay varios estudios que analizan los bajos niveles de ALC en personas con depresión<sup>(69-71)</sup> e incluso algunos la proponen como el antidepresivo de la próxima generación<sup>(72-74)</sup>.

Varios autores analizan los niveles anormales de folato, homocisteína y S-adenosilmetionina de los aminoácidos ALC y del ácido alfa-lipoico, N-acetil-cisteína y L-triptófano con mayor riesgo de depresión, así como del zinc, el magnesio y los PUFA $\omega$ 3, mencionados con anterioridad; la coenzima Q10, la vitamina E y C, los betacarotenos, la luteína, el licopeno, las zeaxantinas/metilxantinas y el selenio, todos con acción antioxidante, han demostrado ser efectivos en reducir o remitir más rápido los síntomas depresivos cuando se combinan con los fármacos<sup>(75-80)</sup>.

En los estudios de neuroimagen también se ha identificado el papel de nutrientes específicos en la estructura y la función del encéfalo humano, por ejemplo, en el caso de la anorexia nerviosa, en la que se observan cambios cerebrales pseudoatróficos y disminución del volumen de la materia gris, así como adelgazamiento cortical en pacientes de bajo peso que pueden normalizarse después de un tratamiento nutricional exitoso para normalizar el peso corporal<sup>(81-83)</sup>.

### **CONSECUENCIAS DE LA NUTRICIÓN Y LA MICROBIOTA EN LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD GENERALIZADA Y OTRAS ALTERACIONES NEUROLÓGICAS**

En los trastornos de ansiedad generalizada (TAG) actualmente se tiene un enfoque complementario para medicar los síntomas a través de abordar las patologías metabólicas con intervenciones nutricionales, ya que se ha establecido una estrecha relación entre la disbiosis del microbioma y los TAG<sup>(84,85)</sup>.

En las personas que sufren de ansiedad se han observado niveles elevados de los marcadores inflamatorios, específicamente las citocinas, las interleucinas y la proteína C reactiva tanto a nivel sanguíneo, como del líquido cefalorraquídeo<sup>(86,87)</sup>. Existen diferentes investigaciones en las que se analiza el efecto de los edulcorantes artificiales y los TAG, principalmente el aspartamo,

que se ha relacionado con problemas conductuales y cognitivos. Se ha observado que el consumo de aspartato puede elevar los niveles de fenilalanina y del ácido aspártico en el encéfalo, compuestos que pueden inhibir la síntesis y liberación de la serotonina, la norepinefrina y la dopamina, que son moduladores importantes de la actividad neurofisiológica<sup>(88,89)</sup>.

Otros estudios preclínicos y clínicos han demostrado el efecto positivo del ginkgo biloba para mejorar las capacidades cognitivas en personas con cierta discapacidad, así como para reducir los TAG<sup>(90-92)</sup>.

Hay estudios que analizan la manipulación de las señales bacterias-intestino-cerebro, dado que se ha encontrado que las bacterias intestinales participan, en parte, de la regulación de los diferentes procesos fisiológicos importantes, entre los que están la inmunomodulación, la adiposidad, el balance energético y la electrofisiología de la actividad del SN entérico<sup>(93)</sup>. En una revisión llevada a cabo por Wang y colaboradores en 2019 se analizó la participación de la microbiota intestinal y su metabolito triptófano en la regulación de la neurotransmisión, la excitabilidad neuronal, la homeostasis inmune y el estrés oxidativo, que son funciones críticas para el desarrollo del cerebro<sup>(94)</sup>.

Actualmente se habla de psicobióticos, que incluyen a los probióticos, prebióticos y cualquier otra sustancia que ejerza un efecto psicológico mediado por el microbioma, de modo tal que las investigaciones de los efectos psicofisiológicos de los psicobióticos en humanos representan una tendencia muy reciente e incluyen las siguientes tres categorías:

- Efectos psicológicos en los procesos emocionales y cognitivos
- Efectos sistémicos sobre el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA) y la respuesta al estrés de los glucocorticoides y la inflamación, que a menudo se caracteriza por concentraciones aberrantes de citocinas que, como ya mencionó, las citocinas proinflamatorias comparten una fuerte y bien estudiada asociación con las afecciones psiquiátricas, como la depresión y los TAG
- Efectos neuronales sobre los neurotransmisores y proteínas, principalmente con el ácido gama-aminobutírico (GABA) y el glutamato, que mantienen el equilibrio entre la excitación y la inhibición neuronal.

De las proteínas relevantes están el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que desempeña un papel crucial en los procesos de aprendizaje y memoria, incluido el aprendizaje espacial, la extinción del miedo

condicionado y el reconocimiento de objetos. Se ha observado que el BDNF disminuye en situaciones de ansiedad y depresión, reducción que es reversible a través de la acción antidepressiva<sup>(93)</sup>.

En los últimos años, se han realizado investigaciones sobre la microbiota intestinal y su relación directa con la EM. De hecho, en el estudio internacional del microbioma de la EM que se está llevando a cabo (<http://www.imsms.org>), se está caracterizando la microbiota en pacientes con EM y sus posibles consecuencias en la patogénesis de esta alteración desmielinizante y neurodegenerativa para sentar las bases de nuevas estrategias terapéuticas<sup>(95)</sup>.

Por lo anterior, la microbiota intestinal se considera como un objetivo con potencial de modificación epigenética, que podría usarse para tratar y mejorar los síntomas de los trastornos psiquiátricos. Ya que el eje microbiota-intestino-cerebro (MGBA) se puede modificar con ciertos prebióticos (modificación de la dieta y dietas ricas en fibra no digerible), probióticos (bacterias vivas), antibióticos, simbióticos (combinaciones de prebióticos y probióticos), posbióticos (productos de fermentación bacteriana, como los ácidos grasos de cadena corta [AGCC]) y el trasplante de la microbiota fecal (FMT). Todos estos enfoques podrían considerarse como psicobióticos potenciales, ya que se sugiere que mejoran la salud mental a través de sus propiedades modificadoras de la microbiota<sup>(93,96)</sup>.

Es así como diversas evidencias proponen que la nutrición está implicada en el comportamiento, estado de ánimo, patología y tratamiento de las diferentes enfermedades neurodegenerativas y trastornos mentales, de las cuales en esta revisión solo se mencionan alguna; por tanto, es conveniente considerar que ciertos componentes de diferentes alimentos tienen beneficios para la salud y el bienestar de los humanos, de ahí que se conozcan como alimentos funcionales, ya que ayudan a reducir o minimizar el riesgo de algunas enfermedades y otras afecciones, además de proporcionar nutrición fundamental. Así, al saber qué alimentos proporcionan beneficios específicos para la salud, es posible elegirlos y evitar aquellos que se sabe tendrán efectos tóxicos a mediano y largo plazo para la salud y el bienestar<sup>(97)</sup>.

## **EFFECTO DEL EJERCICIO FÍSICO EN LA SALUD MENTAL**

Otro aspecto relevante de mencionar es la contundente opinión que se tiene del beneficio que proporciona el ejercicio físico en el rendimiento de las tareas cogni-

tivas, específicamente en el aprendizaje y la memoria, así como la protección que ofrece contra la neurodegeneración y el alivio de la depresión, principalmente en personas de edad avanzada. Los estudios en animales y en humanos demuestran que el ejercicio físico favorece la plasticidad sináptica por los efectos que tiene sobre la citoarquitectura, especialmente del hipocampo, estructura encefálica que desempeña un papel determinante en el aprendizaje y la memoria, así como en sus propiedades electrofisiológicas. Sus acciones se reflejan directamente sobre la estructura sináptica y potenciación de la fuerza sináptica, ya que fortalece los sistemas subyacentes que apoyan la plasticidad, incluida la neurogénesis, el metabolismo y la función vascular, puesto que aumenta los niveles de proteínas sinápticas y la disponibilidad de varias clases de factores de crecimiento, incluidas ciertas isoformas del BDNF, el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y otras hormonas metabólicas<sup>(98-105)</sup>.

Además, el ejercicio físico promueve el gasto calórico, por tanto, si se practica de manera disciplinada, este resulta favorable para disminuir el sobrepeso y la obesidad. Si también se combina con una nutrición adecuada que favorezca a la microbiota intestinal, es posible lograr efectos psicobióticos que reditúen adecuadamente en la salud física y mental<sup>(93)</sup>.

## CONCLUSIONES

La neuronutrición adecuada que incluya macronutrientes, minerales y vitaminas esenciales, ácidos grasos específicos, como los PUFA $\omega$ 3, antioxidantes, algunos aminoácidos y demás nutrientes principales, en combinación con la actividad física, tiene funciones determinantes para promover el buen desarrollo del cerebro, optimizar las diversas funciones encefálicas que entre otras incluyen la actividad de las enzimas, los diferentes procesos celulares y oxidativos, las funciones de los receptores, la transmisión de las señales, el mantenimiento del propio tejido neuronal, la síntesis y las funciones de los neuromoduladores y la prevención del deterioro cognitivo, ya que, sin duda, los vínculos bioquímicos y metabólicos entre la calidad de la nutrición y la salud física y mental son determinantes.

El cerebro consume más del 20 % del total de la energía de todo el organismo, por tanto, es fundamental que obtenga los nutrimentos apropiados para que pueda llevar a cabo sus funciones de manera óptima. Cada vez hay más evidencia que demuestra que la calidad de la

dieta puede afectar al microbioma intestinal y a la salud mental en cualquier etapa de la vida del ser humano.

De la alimentación inadecuada se pueden obtener elementos sanguíneos nocivos, que también pueden afectar la memoria, la capacidad mental y la salud en general de los individuos. La dieta rica en micronutrientes para el encéfalo es primordial, por lo que hay que nutrirlo con alimentos ricos en grasas saludables, proteínas, vitaminas y minerales esenciales.

Los estudios científicos demuestran cómo determinadas alteraciones micronutricionales a nivel cerebral son generadoras de estrés, fatiga, ansiedad, depresión, insomnio y bajo rendimiento intelectual, entre otros, por lo que es de suma importancia identificar, en la época de industrialización global que se está viviendo, los síntomas prematuros y causas factibles que pueden participar en las alteraciones mentales antes mencionadas, para establecer las intervenciones preventivas a la exposición crónica de los posibles factores desencadenantes, para que así se contribuya a frenar el incremento de padecimientos que comprometen el estado de salud física y mental de la población en general.

Las evidencias demuestran que la dieta, sus componentes bioactivos y el ejercicio físico, como parte del estilo de vida que cada individuo elija, es uno de los factores de riesgo modificables y con actividad epigenética más impactante en la prevalencia de enfermedades no transmisibles de la era moderna.

El conocimiento y la fundamentación científica sobre los aspectos trascendentes para mantener la salud hoy en día están más accesibles que nunca, es por ello que cada sujeto es responsable de educarse, comportarse, mantenerse, compartir y difundir la información en pro de la salud física y mental individual y comunitaria, para que cada individuo tome lo que quiera y lo aplique a su vida cotidiana.

## PUNTOS CLAVE

- La neuronutrición adecuada tiene un impacto trascendente en el funcionamiento del sistema nervioso y, por tanto, en la salud física y mental de los individuos.
- Las intervenciones dietéticas enfocadas en la microbiota intestinal podrían generar efectos adecuados en la neuronutrición y son una estrategia viable para evitar el daño encefálico, mantener y proteger las funciones cerebrales, y mejorar las capacidades cognitivas, especialmente si se combinan con el ejercicio físico.

- En esta época de la industrialización global que actualmente se vive, es determinante poner especial atención en los aspectos de la neuronutrición, ya que los abusos o las deficiencias nutricionales participan en la prevalencia de enfermedades no transmisibles de la era moderna, que en el mediano y largo plazo pueden contribuir a trastornos mentales, los cuales pueden prevenirse.

## Agradecimientos

Al departamento de Anatomía de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.

## Conflictos de intereses

La autora declara que no existen conflictos de interés.

## Referencias bibliográficas

1. Devi A, Narayanan R. A review on neuronutrition. *Asian J Dairy Food Res.* 2019;38(2):128-33. doi: 10.18805/ajdfr.DR-1454.
2. Sivori D, Fros CF. Nutrición (de)mente: neuronutrición: la ciencia de la alimentación inteligente. Grijalbo. 2016. p. 20.
3. Marot CM. Nutrición cerebral. *Acta Médica.* 2003;11(1):1-6.
4. Topcuoglu MA, Arsava EM. Neuronutrition: An emerging concept. En: Arsava E (editor). *Nutrition in neurologic disorders.* Springer Cham. 2017. p. 155-206.
5. Food and Agriculture Organization. Human energy requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. 2001. p. 1-96.
6. Carbajal AA. Ingestas recomendadas, objetivos nutricionales y guías alimentarias. En: Carbajal AA (editor). *Manual de nutrición y dietética.* Madrid: Universidad Complutense de Madrid. 2013. p. 18-33.
7. Ruiz L. Importancia de la nutrición y de la alimentación en el estado de salud. Jaén: Universidad de Jaén. 2019. p. 1-84.
8. Hernández TM. Recomendaciones nutricionales para el ser humano: actualización. *Rev Cubana de Invest Biomed.* 2004;23(4):266-92.
9. World Health Organization. Body mass index - BMI 2022. Consultado el 27 de febrero de 2022). Disponible en: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/body-mass-index>
10. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. 2021. Consultado el 27 de febrero de 2022). Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/prevencion-obesidad>
11. Hernández A. Calculadora del porcentaje de grasa corporal (PGC). 2022. Consultado el 27 de febrero de 2022. Disponible en: <http://www.i-natacion.com/articulos/fisiologia/pgc.html>
12. Torres BY, Pérez HL, Torres FG, Brito HB, Ojeda NJ. Enfermedades asociadas en niños sobrepeso y obesos y síndrome de resistencia a la insulina. 2018. Consultado el 27 de febrero de 2022. en: <http://www.morfovirtual2018.sld.cu/index.php/morfovirtual/2018/paper/viewPaper/170/531>
13. Ruud J, Steculorum SM, Brüning JC. Neuronal control of peripheral insulin sensitivity and glucose metabolism. *Nat Commun.* 2017;8,15259. doi: 10.1038/ncomms15259.
14. Ibarra A. Sus alimentos, su cerebro: Nutrición psiquiátrica en niños y adolescentes. 2019. Consultado el 27 de febrero de 2022. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/331273292\\_Sus\\_alimentos\\_su\\_cerebro\\_Nutricion\\_psiquiatica\\_en\\_ninos\\_y\\_adolescentes](https://www.researchgate.net/publication/331273292_Sus_alimentos_su_cerebro_Nutricion_psiquiatica_en_ninos_y_adolescentes)
15. Martins LB, Braga Tibães JR, Sanches M, Jacka F, Berk M, Teixeira AL. Nutrition-based interventions for mood disorders. *Expert Rev Neurother.* 2021;21(3):303-15. doi: 10.1080/14737175.2021.1881482.
16. Kullmann S, Heni M, Hallschmid M. Brain insulin resistance at the crossroads of metabolic and cognitive disorders in humans. *Physiol Rev.* 2016;96(4):1169-209. doi: 10.1152/physrev.00032.2015.
17. Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: A meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J.* 2012;42(5):484-91. doi: 10.1111/j.1445-5994.2012.02758.x.
18. Nepal B, Brown LJ, Anstey KJ. Rising midlife obesity will worsen future prevalence of dementia. *PloS one.* 2014;9(9):e99305. doi: 10.1371/journal.pone.0099305.
19. Hölscher C. Brain insulin resistance: Role in neurodegenerative disease and potential for targeting. *Expert Opin Investig Drugs.* 2020;29(4):333-48. .
20. Van Dyken P, Lacoste B. Impact of metabolic syndrome on neuroinflammation and the blood-brain barrier. *Front Neurosci.* 2018;12:930. doi: 10.3389/fnins.2018.00930.
21. Erickson MA, Banks WA. Neuroimmune axes of the blood-brain barriers and blood-brain interfaces: Bases for physiological regulation, disease states, and pharmacological interventions. *Pharmacol Rev.* 2018;70(2):278-314. doi: 10.1124/pr.117.014647.
22. López-Hernández E, Solís H. Generalidades sobre el metabolismo cerebral relacionadas con la isquemia-anoxia. *Rev Mex Enf Cardiol.* 1995;3(4):93-7.
23. Jais A, Brüning JC. Hypothalamic inflammation in obesity and metabolic disease. *J Clin Invest.* 2017;127(1):24-32. doi: 10.1172/JCI88878.
24. Davidson TL, Monnot, A, Neal AU, Martin AA, Horton JJ, Zheng W. The effects of a high-energy diet on hippocampal-dependent discrimination performance and blood-brain barrier integrity differ for diet-induced obese and diet-resistant rats. *Physiol Behav.* 2012;107(1):26-33. doi: 10.1016/j.physbeh.2012.05.015.

25. Nation DA, Sweeney MD, Montagne A, Sagare AP, D'Orazio LM, Pachicano M, et al. Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction. *Nat Med.* 2019;25(2):270-6. doi: 10.1038/s41591-018-0297-y.
26. Kanoski SE, Zhang Y, Zheng W, Davidson TL. The effects of a high-energy diet on hippocampal function and blood-brain barrier integrity in the rat. *J Alzheimers Dis.* 2010;21(1):207-19. doi: 10.3233/JAD-2010-091414.
27. Rhea EM, Banks WA. Role of the blood-brain barrier in central nervous system insulin resistance. *Front Neurosci.* 2019;13:521. doi: 10.3389/fnins.2019.00521.
28. Jaramillo-Magaña JJ. Metabolismo cerebral. *Rev Mex Anestesiología.* 2013;36(1):S183-5.
29. Lareo LR. Costo energético de procesos cerebrales con especial énfasis en aprendizaje y memoria. *Rev Fac Ciencias.* 2006;11(2):77-84.
30. Thompson GJ, Riedl V, Grimme T, Drzezga A, Herman P, Hyder F. The whole-brain "global" signal from resting state fMRI as a potential biomarker of quantitative state changes in glucose metabolism. *Brain Connect.* 2016;6(6):435-47. doi: 10.1089/brain.2015.0394.
31. Karbowski J. Global and regional brain metabolic scaling and its functional consequences. *BMC Biol.* 2007;5:18. doi: 10.1186/1741-7007-5-18.
32. Jiang D, Lin Z, Liu P, Sur S, Xu C. Normal variations in brain oxygen extraction fraction are partly attributed to differences in end-tidal CO<sub>2</sub>. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2020;40(7):1492-500. doi: 10.1177/0271678X19867154.
33. Marrero AM. Nutrición cerebral. Estado del arte. *Acta Méd Cuba.* 2016;17(2):1-15.
34. Heras-Sandoval D, Pedraza-Chaverri J, Pérez-Rojas JM. Role of docosahexaenoic acid in the modulation of glial cells in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2016;13:61. doi: 10.1186/s12974-016-0525-7.
35. Salvador AG, Antolinez SQ, Furundarena IH, Aróstegui SU, Bilbao SA, Villaran VMC, et al. Enfermedades mentales y nutrición saludable. Nuevas alternativas para su tratamiento. *Rev Esp Nutr Comunitaria.* 2021;27(1):70-81.
36. Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, Amminger GP, Balanzá-Martínez V, Freeman MP, et al. Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *Lancet Psychiatry.* 2015;2(3):271-4. doi: 10.1016/S2215-0366(14)00051-0.
37. Kahan S, Manson JE. Nutrition counseling in clinical practice. How clinicians can do better. *Jama.* 2017;318(12):1101-2. doi: 10.1001/jama.2017.10434.
38. Adan RAH, van der Beek EM, Buitelaar JK, Cryan JF, Hebebrand J, Higgs S, et al. Nutritional psychiatry: Towards improving mental health by what you eat. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2019;29(12):1321-32. doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.10.011.
39. Olmedo RL. Hambre oculta por deficiencia de micronutrientes: estrategias agronómicas, biotecnológicas y farmacológicas para su erradicación. Trabajo de fin de grado. Sevilla: Universidad de Sevilla. 2020. p. 46.
40. Ekstrand B, Scheers N, Rasmussen MK, Young JF, Ross AB, Landberg R. Brain foods-the role of diet in brain performance and health. *Nutr Rev.* 2021;79(6):693-708. doi: 10.1093/nutrit/nuaa091.
41. Martínez GRM, Jiménez OAI, López SAM, Ortega RM. Estrategias nutricionales que mejoran la función cognitiva. *Nutr Hosp.* 2018;35(6):16-9. doi: 10.20960/nh.2281.
42. Lassale C, Batty GD, Baghdadli A, Jacka F, Sánchez-Villegas A, Kivimäki M, et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatry.* 2019;24:965-86. doi: 10.1038/s41380-018-0237-8.
43. Mondanelli G, Volpi C. The double life of serotonin metabolites: In the mood for joining neuronal and immune systems. *Curr Opin Immunol.* 2021;70:1-6. doi: 10.1016/j.coi.2020.11.008.
44. Gangwisch JE, Hale L, García L, Malaspina D, Opler MG, Payne ME, et al. High glycemic index diet as a risk factor for depression: Analyses from the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(2):454-63. doi: 10.3945/ajcn.114.103846.
45. Prehn K, Jumpertz von Schwartzberg R, Mai K, Zeitz U, Witte AV, Hampel D, et al. Caloric restriction in older adults - Differential effects of weight loss and reduced weight on brain structure and function. *Cereb Cortex.* 2017;27(3):1765-78. doi: 10.1093/cercor/bhw008.
46. Wegierski T, Kuznicki J. Neuronal calcium signaling via store-operated channels in health and disease. *Cell Calcium.* 2018;74:102-11. doi: 10.1016/j.ceca.2018.07.001.
47. Cuomo A, Maina G, Bolognesi S, Rosso G, Crescenzi BB, Zanobini F, et al. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in a sample of 290 in patients with mental illness. *Front Psychiatry.* 2019;10:167. doi: 10.3389/fpsy.2019.00167.
48. White DJ, Camfield DA, Maggini S, Pipingas A, Silberstein R, Stough C, et al. The effect of a single dose of multivitamin and mineral combinations with and without guaraná on functional brain activity during a continuous performance task. *Nutr Neurosci.* 2017;20(1):8-22. doi: 10.1179/1476830514Y.0000000157.
49. Smith AD, Warren MJ, Refsum H. Vitamin B<sub>12</sub>. *Adv Food Nutr Res.* 2018;83:215-79. doi: 10.1016/bs.afnr.2017.11.005.
50. Enderami A, Zarghami M, Darvishi-Khezri H. The effects and potential mechanisms of folic acid on cognitive function: A comprehensive review. *Neurol Sci.* 2018;39(10):1667-75. doi: 10.1007/s10072-018-3473-4.
51. Bekdash RA. Neuroprotective effects of choline and other methyl donors. *Nutrients.* 2019;11(12):2995. doi: 10.3390/nu11122995.
52. Liu L, Qiao S, Zhuang L, Xu S, Chen L, Lai Q, et al. Choline intake correlates with cognitive performance among elder

- adults in the United States. *Behav Neurol*. 2021;2962245. doi: 10.1155/2021/2962245.
53. Bozzatello P, Rocca P, Mantelli E, Bellino S. Polyunsaturated fatty acids: what is their role in treatment of psychiatric disorders? *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5257. doi: 10.3390/ijms20215257.
  54. Wolters M, von der Haar A, Baalman AK, Wellbrock M, Heise TL, Rach S. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in the prevention and treatment of depressive disorders - A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2021;13(4):1070. doi: 10.3390/nu13041070.
  55. Koga N, Ogura J, Yoshida F, Hattori K, Hori H, Aizawa E, et al. Altered polyunsaturated fatty acid levels in relation to proinflammatory cytokines, fatty acid desaturase genotype, and diet in bipolar disorder. *Transl Psychiatry*. 2019;9(208):1-9. doi: 10.1038/s41398-019-0536-0.
  56. Grosso G, Micek A, Marventano S, Castellano S, Mistretta A, Pajak A, et al. Dietary n-3 PUFA, fish consumption and depression: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Affect Disord*. 2016;205:269-81. doi: 10.1016/j.jad.2016.08.011.
  57. McNamara RK, Welge JA. Meta-analysis of erythrocyte polyunsaturated fatty acid biostatus in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2016;18(3):300-6. doi: 10.1111/bdi.12386.
  58. Calder PC. Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. *J Nutrition*. 2012;142(3):592S-9S. doi: 10.3945/jn.111.155259.
  59. Ruiz-Roso MB, Olivares-Álvaro E, Quintela JC, Ballesteros S, Espinosa-Parrilla JF, Ruiz-Roso B, et al. Effects of low phytanic acid-concentrated DHA on activated microglial cells: Comparison with a standard phytanic acid-concentrated DHA. *NeuroMolecular Med*. 2018;20(3):328-42. doi: 10.1007/s12017-018-8496-8.
  60. Thesing CS, Bot M, Milaneschi Y, Giltay EJ, Penninx BW. Omega-3 polyunsaturated fatty acid levels and dysregulations in biological stress systems. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;97:206-15. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.07.002.
  61. Hashimoto M, Katakura M, Tanabe Y, Al Mamun A, Inoue T, Hossain S, et al. n-3 fatty acids effectively improve the reference memory-related learning ability associated with increased brain docosahexaenoic acid-derived docosanoids in aged rats. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1851(2):203-9. doi: 10.1016/j.bbali.2014.10.009.
  62. Chang CY, Kuan YH, Li JR, Chen WY, Ou YC, Pan HC, et al. Docosahexaenoic acid reduces cellular inflammatory response following permanent focal cerebral ischemia in rats. *J Nutr Biochem*. 2013;24(12):2127-37. doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.08.004.
  63. Healy-Stoffel M, Levant B. N-3 (omega-3) fatty acids: Effects on brain dopamine systems and potential role in the etiology and treatment of neuropsychiatric disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2018;17(3):216-32. doi: 10.2174/1871527317666180412153612.
  64. Valenzuela BA. Acido linoleico conjugado (CLA), sus efectos benéficos como un alimento funcional. En: Pagano T, Fernández E (editores). *Lípidos: aspectos tecnológicos y abordaje nutricional en la salud y en la enfermedad*. Montevideo: Udelar. CSEP. 2010. p. 291-314.
  65. Monaco A, Ferrandino I, Boscaino F, Cocca E, Cigliano L, Maurano F, et al. Conjugated linoleic acid prevents age-dependent neurodegeneration in a mouse model of neuropsychiatric lupus via the activation of an adaptive response. *J Lipid Res*. 2018;59(1):48-57. doi: 10.1194/jlr.M079400.
  66. Moreno RMC, Marquez RC, Oberg A, Papatheodorou S. Effects of conjugated linoleic acid (CLA) on HDL-C and triglyceride levels in subjects with and without the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lipidology*. 2019;13(3):e45-6. doi: 10.1016/j.jacl.2019.04.076.
  67. Elharram A, Czegledy NM, Golod M, Milne GL, Pollock E, Bennett BM, et al. Deuterium-reinforced polyunsaturated fatty acids improve cognition in a mouse model of sporadic Alzheimer's disease. *FEBS J*. 2017;284(23):4083-95. doi: 10.1111/febs.14291.
  68. Barzegarzadeh B, Hatami H, Dehghan G, Khajehnasiri N, Khoobi M, Sadeghian R. Conjugated linoleic acid-curcumin attenuates cognitive deficits and oxidative stress parameters in the ethidium bromide-induced model of demyelination. *Neurotox Res*. 2021;39(3):815-25. doi: 10.1007/s12640-020-00310-0.
  69. Nasca C, Bigio B, Lee FS, Young SP, Kautz MM, Albright A, et al. Acetyl-L-carnitine deficiency in patients with major depressive disorder. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(34):8627-32. doi: 10.1073/pnas.1801609115.
  70. Post RM. Myriad of implications of acetyl-L-carnitine deficits in depression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(34):8475-7. doi: 10.1073/pnas.1811389115.
  71. Nie LJ, Liang J, Shan F, Xu YY, Yan CY, Zhou X, et al. A UPLC-MS/MS method for determination of endogenous L-carnitine and acetyl-L-carnitine in serum of patients with depression. *Biomed Chromatogr*. 2021;35(3):e4991. doi: 10.1002/bmc.4991.
  72. Chiechio S, Canonico PL, Grilli M. L-Acetylcarnitine: A mechanistically distinctive and potentially rapid-acting antidepressant drug. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1):11. doi: 10.3390/ijms19010011.
  73. Veronese N, Stubbs B, Solmi M, Ajnakina O, Carvalho AF, Maggi S. Acetyl-L-carnitine supplementation and the treatment of depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med*. 2018;80(2):154-9. doi: 10.1097/PSY.0000000000000537.
  74. Peedicayil J. L-Acetylcarnitine as a histone acetylation modulator in psychiatric disorders. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(11):3361-2. doi: 10.1007/s00213-018-5043-0.
  75. Lim SY, Kim EJ, Kim A, Lee HJ, Choi HJ, Yang SJ. Nutritional factors affecting mental health. *Clin Nutr Res*. 2016;5(3):143-52. doi: 10.7762/cnr.2016.5.3.143.

76. Tarleton EK, Littenberg B, MacLean CD, Kennedy AG, Daley C. Role of magnesium supplementation in the treatment of depression: A randomized clinical trial. *PloS one*. 2017;12(6):e0180067. doi: 10.1371/journal.pone.0180067.
77. Wang J, Um P, Dickerman BA, Liu J. Zinc, magnesium, selenium and depression: A review of the evidence, potential mechanisms and implications. *Nutrients*. 2018;10(5):584. doi: 10.3390/nu10050584.
78. Ávalos F, Ibarra A, Angulo L, Palacios G. Factores inmuno-metabólicos y de estado nutricional asociados a la conducta suicida en el paciente psiquiátrico del hospital regional de psiquiatría No. 22. *RSGate*. 2019;1-15. doi: 10.13140/RG.2.2.30398.33601/1.
79. Hoepner CT, McIntyre RS, Papakostas GI. Impact of supplementation and nutritional interventions on pathogenic processes of mood disorders: A review of the evidence. *Nutrients*. 2021;13(3):767. doi: 10.3390/nu13030767.
80. Pradhan N, Singh C, Singh A. Coenzyme Q10 a mitochondrial restorer for various brain disorders. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2021;394(11):2197-222. doi: 10.1007/s00210-021-02161-8.
81. Scholey A. Nutrients for neurocognition in health and disease: Measures, methodologies and mechanisms. *Proc Nutr Soc*. 2018;77(1):73-83. doi: 10.1017/S0029665117004025.
82. Deoni SCL. Neuroimaging of the developing brain and impact of nutrition. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2018;89:155-74. doi: 10.1159/000486500.
83. King JA, Frank GKW, Thompson PM, Ehrlich S. Structural neuroimaging of anorexia nervosa: Future directions in the quest for mechanisms underlying dynamic alterations. *Biol Psychiatry*. 2018;83(3):224-34. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.08.011.
84. Jiang HY, Zhang X, Yu ZH, Zhang Z, Deng M, Zhao JH, et al. Altered gut microbiota profile in patients with generalized anxiety disorder. *J Psychiatr Res*. 2018;104:130-6. doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.07.007.
85. Nasr NE. Psychological impact of probiotics and fermented foods on mental health of human in integrated healthy lifestyle. *Int J Curr Microbiol App Sci*. 2018;7(08):2815-22. doi: 10.20546/ijcmas.2018.708.296.
86. Baker DG, Ekhaton NN, Kasckow JW, Hill KK, Zoumakis E, Dashevsky BA, et al. Plasma and cerebrospinal fluid interleukin-6 concentrations in posttraumatic stress disorder. *Neuroimmunomodulation*. 2001;9(4):209-17. doi: 10.1159/000049028.
87. Michopoulos V, Powers A, Gillespie CF, Ressler KJ, Jovanovic T. Inflammation in fear-and anxiety-based disorders: PTSD, GAD, and beyond. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(1):254-70. doi: 10.1038/npp.2016.146.
88. Choudhary AK, Lee YY. Neurophysiological symptoms and aspartame: What is the connection? *Nutr Neurosci*. 2018;21(5):306-16. doi: 10.1080/1028415X.2017.1288340.
89. Norwitz NG, Naidoo U. Nutrition as metabolic treatment for anxiety. *Front Psychiatry*. 2021;12:598119. doi: 10.3389/fpsy.2021.598119.
90. Singh SK, Barreto GE, Aliev G, Echeverria V. Ginkgo biloba as an alternative medicine in the treatment of anxiety in dementia and other psychiatric disorders. *Curr Drug Metab*. 2017;18(2):112-9. doi: 10.2174/138920021766616120112206.
91. Lejri I, Grimm, A, Eckert, A. Ginkgo biloba extract increases neurite outgrowth and activates the Akt/mTOR pathway. *PloS one*. 2019;14(12):e0225761. doi: 10.1371/journal.pone.0225761.
92. Wang M, Peng H, Peng Z, Huang K, Li T, Li L, et al. Efficacy and safety of ginkgo preparation in patients with vascular dementia: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2020;99(37):e22209. doi: 10.1097/MD.00000000000022209.
93. Sarkar A, Lehto SM, Hartly S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PW. Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. *Trends Neurosci*. 2016;39(11):763-81. doi: 10.1016/j.tins.2016.09.002.
94. Wang Y, Yuan X, Kang Y, Song X. Tryptophan-kynurenine pathway as a novel link between gut microbiota and schizophrenia: A review. *Trop J Pharm Res*. 2019;18(4):897-905. doi: 10.4314/tjpr.v18i4.30.
95. Guaza C. Microbiota y esclerosis múltiple. *An Microbiota Probióticos Prebióticos*. 2021;2(2):159-62.
96. Mörkl S, Butler MI, Holl A, Cryan JF, Dinan TG. Probiotics and the microbiota-gut-brain axis: Focus on psychiatry. *Curr Nutr Rep*. 2020;9(3):171-82. doi: 10.1007/s13668-020-00313-5.
97. John R, Singla A. Functional foods: Components, health benefits, challenges, and major projects. *DRC Sustainable Future*. 2021;2(1):61-72. doi: 10.37281/DRCSF/2.1.7.
98. Cabral DF, Rice J, Morris TP, Rundek T, Pascual-Leone A, Gomes-Osman J. Exercise for brain health: An investigation into the underlying mechanisms guided by dose. *Neurotherapeutics*. 2019;16:580-99. doi: 10.1007/s13311-019-00749-w.
99. Phillips C. Brain-derived neurotrophic factor, depression, and physical activity: Making the neuroplastic connection. *Neural Plast*. 2017;2017:7260130. doi: 10.1155/2017/7260130.
100. Bettio LEB, Thacker JS, Rodgers SP, Brocardo PS, Christie BR, Gil-Mohapel J. Interplay between hormones and exercise on hippocampal plasticity across the lifespan. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(8):165821. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165821.
101. Schmitt A, Upadhyay N, Martin JA, Rojas S, Strüder HK, Boecker H. Modulation of distinct intrinsic resting state brain networks by acute exercise bouts of differing intensity. *Brain Plast*. 2019;5(1):39-55. doi: 10.3233/BPL-190081.

102. Lin TW, Tsai SF, Kuo YM. Physical exercise enhances neuroplasticity and delays Alzheimer's disease. *Brain Plast.* 2018;4(1):95-110. doi: 10.3233/BPL-180073.
103. Bettio L, Thacker JS, Hutton C, Christie BR. Modulation of synaptic plasticity by exercise. *Intern Rev Neurobiol.* 2019;147:295-322. doi: 10.1016/bs.irn.2019.07.002.
104. Etnier JL, Chang YK. Exercise, cognitive function, and the brain: Advancing our understanding of complex relationships. *J Sport Health Sci.* 2019;8(4):299-300. doi: 10.1016/j.jshs.2019.03.008.
105. Piepmeyer AT, Etnier JL, Wideman L, Berry NT, Kincaid Z, Weaver M. A preliminary investigation of acute exercise intensity on memory and BDNF isoform concentrations. *Eur J Sport Sci.* 2020;20(6):819-30. doi: 10.1080/17461391.2019.1660726.