


**David Baglietto Vargas**

Investigador Distinguido Senior Beatriz Galindo. Investigador del Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED) y del Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Univ. de Málaga.


**Raquel Sánchez Varo**

Prof.<sup>ª</sup> Ayte. Dr. del Área de Histología de la Facultad de Medicina. Investigadora del Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED) y del Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Univ. de Málaga.



# DIABETES Y CEREBRO: El impacto de la dieta en la salud mental

**D**esde el siglo XX, en los países occidentales se está viviendo una evolución vertiginosa hacia la hoy llamada sociedad digital o de la información. Sin duda, gracias al desarrollo de la tecnología digital e inalámbrica podemos teletrabajar, o contactar con nuestros seres queridos desde cualquier parte del mundo, todo a golpe de *click*. Sin embargo, no todo son ventajas en este aparente estado del bienestar, puesto que este mismo grupo de población tiende a llevar un estilo de vida sedentario, con altos niveles de estrés y escaso tiempo libre.

Este cóctel está favoreciendo la incorporación de nuevos hábitos alimenticios nada recomendables. En concreto, en nuestro país estamos pasando de llevar una dieta mediterránea a un elevado consumo de productos procesados, como platos precocinados, bebidas azucaradas y bollería industrial. Así pues, existe una caída en la ingesta de alimentos frescos y ricos en fibra, como legumbres, frutas,

verduras y frutos secos. A este cambio hacia un modelo de dieta de tipo occidental (*western diet*) se le conoce como transición nutricional.

Desafortunadamente, lo que estamos dejando atrás, tan rápida y alegremente, es un saludable estilo de vida heredado de nuestros ancestros. Tanto es así, que aparece recogido en la lista de Patrimonio Cultural Inmaterial de la Humanidad (UNESCO) desde hace más de una década.

Esta transición nutricional, junto con el sedentarismo, ha provocado que la población mundial haya experimentado un importante incremento de peso en los últimos 50 años. En concreto, se estima que para el año 2030 habrá más de 27 millones de españoles con sobrepeso, dando lugar al desarrollo de enfermedades de tipo metabólico como la diabetes o la obesidad, y favoreciendo también el deterioro de la salud mental.

## TIPOS DE DIABETES Y SU RELACIÓN CON LA DIETA

Podemos afirmar que la diabetes es uno de los mayores representantes de las enfermedades metabólicas. En general, la diabetes está asociada a altos niveles de azúcar (glucosa) en sangre, lo que se denomina hiperglucemia.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el número de personas que padece diabetes a nivel mundial ya sobrepasa los 477 millones, y se calcula que cerca de 4 millones de personas pierden la vida cada año debido a esta enfermedad o a complicaciones médicas relacionadas con niveles altos de glucosa en sangre (<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>). El mayor estudio epidemiológico realizado en España, el Estudio (<https://www.sediabetes.org/investigacion/estudio-dibet-es/>), arroja unos datos preocupantes, puesto que más de 6 millones de españoles padecen algún tipo de diabetes (1), con una tasa de crecimiento que ronda los 400.000 casos nuevos al año.

A grandes rasgos, esta enfermedad se clasifica en dos grupos mayoritarios según su etiología: la diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2. La diabetes tipo 1 (5-10% de los casos) es una enfermedad crónica de origen autoinmune, que suele desarrollarse preferentemente durante la infancia. En este caso, el sistema inmune reconoce como "extrañas" a las células pancreáticas productoras de insulina (las células beta de los islotes pancreáticos), y las destruye. En consecuencia, el páncreas no puede producir esta hormona reguladora de los niveles de glucosa en sangre. Por tanto, estas personas necesitan una administración diaria de insulina exógena y un control exhaustivo de la ingesta de azúcares.

En la diabetes tipo 2 el páncreas produce insulina, pero no de manera normal, puesto que existe un defecto funcional en las células beta. Además, el organismo es incapaz de responder adecuadamente a esta hormona. Es lo que se conoce como resistencia a insulina, cuya aparición suele venir apare-



## DESAFORTUNADAMENTE, LO QUE ESTAMOS DEJANDO ATRÁS, TAN RÁPIDA Y ALEGREMENTE, ES UN SALUDABLE ESTILO DE VIDA HEREDADO DE NUESTROS ANCESTROS

jada al sobrepeso ocasionado por una mala alimentación, y frecuentemente asociado a la falta de actividad física. Este segundo tipo es el más común en la población (en torno al 90%), y su incidencia ha aumentado dramáticamente en las últimas décadas.

Además, existen otros tipos menos frecuentes, como son la diabetes 1.5 y la diabetes gestacional.

La diabetes 1.5 también se conoce como diabetes autoinmune latente en adultos o LADA (por sus siglas en inglés, *Latent Autoimmune Diabetes in Adults*). En este caso, el ataque inmunológico a los islotes pancreáticos ocurre de manera lenta y progresiva durante la vida adulta, siendo así difícil de diagnosticar al poder confundirse fácilmente con la diabetes tipo 2.





- » La diabetes gestacional aparece en algunas mujeres embarazadas, pudiendo desaparecer después del parto, o por el contrario derivar hacia una diabetes tipo 2 en la madre. Este tipo de diabetes también aumenta el riesgo de que el bebé termine desarrollando obesidad en el futuro, así como otros problemas derivados de la misma, por lo que suele requerir un posterior seguimiento médico.

### LA DIABETES Y EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Es importante mencionar que la diabetes y la obesidad están estrechamente relacionadas, y que además son factores de riesgo de patologías cardiovasculares y neurodegenerativas. Actualmente sabemos que estas enfermedades duplican la probabilidad de padecer la enfermedad

de Alzheimer (2), a la que de hecho ya se considera como la diabetes tipo 3.

Este nuevo término fue introducido hace más de dos décadas gracias a una investigación pionera realizada por el equipo de la Dra. de la Monte, de la Universidad Brown en Estados Unidos (3). En concreto, este y otros estudios similares descubrieron que la insulina y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1, del inglés *insulin-like growth factor*) ejercen un papel fundamental en procesos relacionados con la memoria y aprendizaje. No solo eso, estos investigadores fueron los primeros en demostrar que los niveles de insulina/IGF-1 estaban reducidos en los cerebros de pacientes de alzhéimer (3).

Trabajos posteriores verificaron que los niveles de insulina, IGF-1, y otros marcadores moleculares de estas vías disminuían a medida que la enfermedad de Alzheimer progresaba, acompañada además por un aumento en la resistencia a insulina (4,5). Estos estudios permitieron considerar al alzhéimer como una enfermedad neuroendocrina, por lo que incluso se están ensayando fármacos antidiabéticos como parte del tratamiento para este tipo de demencia.

Hoy en día, existe un mayor conocimiento de la interrelación entre la diabetes y la enfermedad de Alzheimer, y de cómo ambas van de la mano al compartir mecanismos perjudiciales que afectan al buen funcionamiento del cerebro. Entre ellos, podemos destacar la resistencia a insulina, los cambios patológicos en los niveles de esta hormona, el incremento del daño oxidativo y alteraciones en la respuesta inmune.

### LA MICROBIOTA COMO NEXO ENTRE LA DIETA, LA DIABETES Y LA SALUD MENTAL

Una de tantas vías por las que la dieta influye en nuestra salud es a través de su impacto directo sobre la configuración de la flora intestinal, constituida mayoritariamente por bacterias. En concreto, la dieta mediterránea estimula la colonización del

tubo digestivo por un perfil de microorganismos diverso y beneficioso para nuestro organismo (6). Por el contrario, la dieta occidental fomenta el desarrollo de bacterias que a su vez favorecen el desarrollo de obesidad y diabetes de tipo 2 (7), entre otras patologías.

La diferencia estriba en que determinadas especies bacterianas, cuyo crecimiento está asociado con una dieta rica en fibra, polifenoles y ácidos grasos insaturados, producen sustancias asociadas con un funcionamiento y envejecimiento cerebral saludables. Por ejemplo, estos microorganismos producen vitaminas y ácidos grasos de cadena corta con potencial neuroprotector, como el butirato y el propionato.

Es importante destacar que algunos de los metabolitos liberados por la microbiota “buena” también ejercen un papel inmunomodulador; por ejemplo, el butirato. Por tanto, la afectación de los niveles de determinadas poblaciones microbianas intestinales parece estar relacionada con la aparición de la diabetes de tipo autoinmune (6), así como con otros procesos inflamatorios, incluidos los mediados por células gliales (microglía y astrogía) (8).

Además, la microbiota sintetiza y modula los niveles de compuestos neuroactivos que pueden alcanzar nuestro órgano pensante a través de la circulación sanguínea. Entre estas moléculas podemos destacar algunos neurotransmisores (o precursores de los mismos),

que son moléculas imprescindibles para una adecuada comunicación entre neuronas, como la serotonina, la dopamina, y el ácido gamma-aminobutírico (GABA) (9).

Así, durante la última década están apareciendo múltiples evidencias acerca del relevante papel del eje microbiota-intestino-cerebro en nuestra salud mental. De hecho, cada vez hay más correlaciones entre las alteraciones en la composición de la microbiota y diferentes enfermedades, como el autismo, la depresión, la ansiedad, el alzhéimer o el párkinson, entre otras (8; 9).

Por último, algunos trabajos de investigación sugieren que ciertas sustancias asociadas al metabolismo de estas bacterias beneficiosas podrían mejorar la sensibilidad a la insulina. De este modo, la conexión y retroalimentación entre la transición nutricional, las alteraciones en la microbiota y las enfermedades metabólicas/mentales es cada vez más evidente.

Por tanto, la modulación de la microbiota con prebióticos y probióticos surge como una diana terapéutica útil para la prevención y el control de determinadas enfermedades metabólicas y mentales. Así, la propia dieta mediterránea se alza como un valioso ingrediente a tener en cuenta para mejorar nuestra calidad y expectativas de vida, desde una perspectiva más integradora del cuerpo humano. **D**

**LA DIETA  
MEDITERRÁNEA  
SE ALZA COMO  
UN VALIOSO  
INGREDIENTE A  
TENER EN CUENTA  
PARA MEJORAR  
NUESTRA CALIDAD Y  
EXPECTATIVAS  
DE VIDA**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rojo-Martinez G, Valdes S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Perez V, Ortega E, Ocon P, Montanya E, Menendez E, Lago-Sampedro A, Gonzalez-Fruetos T, Gomis R, Goday A, Garcia-Serrano S, Garcia-Escobar E, Galan-Garcia JL, Castell C, Badia-Guillen R, Aguilera-Venegas G, Girbes J, Gaztambide S, Franch-Nadal J, Delgado E, Chaves FJ, Castano L, Calle-Pascual A: Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep* 2020;10:2765
2. Ettcheto M, Cano A, Busquets O, Manzine PR, Sanchez-Lopez E, Castro-Torres RD, Beas-Zarate C, Verdague E, Garcia ML, Olloquequi J, Auladell C, Folch J, Camins A: A metabolic perspective of late onset Alzheimer's disease. *Pharmacol Res* 2019;145:104255
3. de la Monte SM, Tong M, Wands JR: The 20-Year Voyage Aboard the Journal of Alzheimer's Disease: Docking at 'Type 3 Diabetes', Environmental/Exposure Factors, Pathogenic Mechanisms, and Potential Treatments. *J Alzheimers Dis* 2018;62:1381-1390
4. Rivera EJ, Goldin A, Fulmer N, Tavares R, Wands JR, de la Monte SM: Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine. *J Alzheimers Dis* 2005;8:247-268
5. Talbot K, Wang HY, Kazi H, Han LY, Bakshi KP, Stucky A, Fuino RL, Kawaguchi KR, Samoyedny AJ, Wilson RS, Arvanitakis Z, Schneider JA, Wolf BA, Bennett DA, Trojanowski JQ, Arnold SE: Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest* 2012;122:1316-1338
6. Calabrese CM, Valentini A, Calabrese G: Gut Microbiota and Type 1 Diabetes Mellitus: The Effect of Mediterranean Diet. *Front Nutr* 2020;7:612773
7. Munoz-Garach A, Diaz-Perdigones C, Tinahones FJ: Gut microbiota and type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr* 2016;63:560-568
8. Fung TC: The microbiota-immune axis as a central mediator of gut-brain communication. *Neurobiol Dis* 2020;136:104714
9. Strandwitz P: Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res* 2018;1693:128-133