



Universidad de Costa Rica

Sistema de Estudios de Posgrado

Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la Especialidad
en Geriátría y Gerontología para optar por el grado y título de Especialista en
Geriátría y Gerontología

“Estrategias nutricionales a través de modelos Mediterráneo, DASH y MIND para un
envejecimiento saludable”

Candidata: Gabriela Zamora Castro

Hospital Nacional de Geriátría y Gerontología, Dr. Raúl Blanco Cervantes San José,
Costa Rica

Octubre, 2024

Dedicatoria

A Dios, por ser quien guía cada uno de mis pasos y orchestra mi vida para que todo se realice en el tiempo y lugar justo.

A mi familia, por ser mi norte, mi ancla y mi lugar seguro.

Agradecimientos

A mis abuelas y tías abuelas, por acogerme en sus hogares y corazones, tocar mi vida y mi alma a través de su amor y sabiduría. Por permitirme conocer y disfrutar de esa etapa de la vida donde la madurez pudo más que los prejuicios y se permitieron abrir conmigo su corazón, sus temores mostrándome lo que significan los años dorados.

Nanita, quien en el ocaso de tu vida me permitiste entrar en tu mundo tan confuso, hermético e incierto y, que aun cuando no recordabas mi rostro, en tus ojos vi los destellos del amor que sentías por mí.

A mis padres, por darme el don de la vida y de la curación, por instarme a escuchar y confiar en mi propia intuición y, que soy capaz de llegar donde sueño.

A mis amores Leo, Aman e Isa, ustedes son la respuesta a mis oraciones, son lo que más he ansiado en la vida, junto a quienes he aprendido lo que es el amor verdadero, que se puede soñar más allá de que creía posible, y que si estamos juntos somos imparables. Estando a su lado no existe el cansancio, entre los bailes, locuras, besos y abrazos siempre me recuerdan cual es el norte en mi vida.

Mi tribu nosocomial, Edu, Nan, Josu, Nati, Ele, Caro, grandes personas, profesionales que Dios ha puesto en este proceso lleno de altibajos para no darme por vencida, para reír cuando ya no quedan fuerzas y para darle una visión diferente a esta residencia. A esta persona que encontré al final del camino y me sorprendió con su gran vocación y corazón, Aida. Todos ustedes los admiro en todas las esferas.

Gracias al Dr. Fabián Madrigal, por ser mi tutor, por su paciencia mientras realizaba la tesis, al Dr. Gustavo Leandro y Dr. Daniel Valerio por dedicar tiempo y sus observaciones para lograr mi último objetivo. A la Dra. Isabel Barrientos por su solidaridad y guiarme en mi proceso académico.

Agradezco a todos los tutores médicos del Hospital San Juan de Dios, por ser quienes iniciaron mi formación en el ámbito de la geriatría y gerontología, al personal médico y de enfermería de las unidades de cuidados intensivos por estos años que laboramos juntos, por tantas noches de desvelos. A los tutores del Hospital Nacional de Geriatría

y Gerontología, por sus enseñanzas. A todo el personal médico, enfermería, administración, nutrición, por hacer de este hospital mi segundo hogar.

A todos aquellos pacientes que depositaron su confianza en mis manos enseñándome a ser mejor persona y profesional.

Carta De Aprobación Del Comité Asesor

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Geriátría y Gerontología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en el Programa de Posgrado Geriátría y Gerontología



Dr. Fabian Madrigal Leer
Especialista en Geriátría y Gerontología
Tutor de la investigación



Dr. Gustavo Leandro Astorga
Especialista en Geriátría y Gerontología
Lector



Dr. Daniel Valerio Aguilar
Especialista en Geriátría y Gerontología
Director del Programa de Posgrado de Geriátría y Gerontología
Lector



Dra. Gabriela Zamora Castro
Licenciada en Medicina y Cirugía
Sustentante

San José, 18 de octubre, 2024

Comité de la Especialidad en Geriátría y Gerontología

Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

Sistema de Estudios de Posgrado

Universidad de Costa Rica

Leí y corregí el Trabajo Final de Graduación: "Estrategias nutricionales a través de modelos Mediterráneo, DASH y MIND para un envejecimiento saludable", elaborado por la estudiante Dra. Gabriela Zamora Castro, carné A56286, para optar por el grado académico de Especialista en Geriátría y Gerontología.

Corregí el trabajo en aspectos como: construcción de párrafos, vicios del lenguaje que se trasladan a lo escrito, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico, y desde ese punto de vista considero que está listo para ser presentado como Trabajo Final de Graduación, por cuanto cumple con los requisitos establecidos por la Universidad de Costa Rica.



M. Sc. Edgar Rojas González

Carné 2443

Teléfono 88822158

Correo: edgarrojasg27@gmail.com

Tabla de contenido

“Estrategias nutricionales a través de modelos Mediterráneo, DASH y MIND para un envejecimiento saludable”	i
Agradecimientos.....	iii
Carta de Aprobación del Comité Asesor	¡Error! Marcador no definido.
.....	vi
Resumen	xi
Summary	xi
Lista de tablas	xii
Lista de abreviaturas utilizadas	xiii
Introducción.	1
Justificación	3
Objetivos	4
Objetivo general:	4
Capítulo 1	5
El órgano endotelial	5
1.1 Consideraciones históricas	6
1.2 Fisiología del órgano endotelial	7
1.2.1 Función de barrera y permeabilidad:	8
1.2.2 Regulación del endotelio vascular	14
1.2.3 El papel del endotelio en la inflamación.....	15
1.2.4 Regulación de la hemostasia.....	16
1.3 Daño endotelial	17
1.3.1 Efecto proinflamatorio.	18
1.3.2 Efecto protrombótico.	19
1.3.3 Radicales libres y stress oxidativo.....	19
1.3.4 Stress y daño oxidativos.	20
1.3.5 Aterosclerosis y stress oxidativo.	21
1.3.6 Disfunción endotelial y daño cardiovascular	22
Capítulo 2	24
Enfermedades crónicas no transmisibles	24
2.1 Generalidades enfermedades crónicas no transmisibles.	25

2.2 Aterosclerosis	25
2.2.1 Mecanismos de conformación de la placa aterosclerótica.....	26
2.3 Dislipidemia aterogénica	27
2.4 Hipertensión arterial:	28
2.4.1 Vasodilatadores derivados del endotelio.....	28
2.4.2 Vasoconstrictores derivados del endotelio.....	29
2.5 Diabetes mellitus tipo 2	30
2.5.1 Papel del stress oxidativo en la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2.....	31
2.5.1.1 Glicosilación no enzimática.....	31
2.5.2 Papel del stress oxidativo en el daño a órgano blanco en la diabetes mellitus.....	32
Capítulo 3	37
La cognición	37
3.1 Envejecimiento cerebral	40
3.2 Cambios en la cognición asociados al envejecimiento	41
3.2.1 Procesamiento de la información:.....	41
3.2.2 Atención y memoria de trabajo:.....	42
3.2.3 Memoria inmediata y memoria diferida:.....	43
3.3 Enfermedades neurodegenerativas	44
3.3.1 Mecanismos fisiopatológicos en las enfermedades neurodegenerativas.....	45
3.3.2 Enfermedad de Alzheimer.....	48
3.3.3 Enfermedad de Parkinson.....	50
Capítulo 4	52
Antecedentes históricos modelos nutricionales mediterránea, DAHS y MIND	52
4.1 Dieta mediterránea: Un modelo nutricional que evoluciona con la historia	53
4.2 Dieta DASH: un modelo nutricional más allá de la hipertensión	57
4.3 Dieta MIND: Una fusión para la cognición	59
4.3.1 Vitaminas:.....	60
4.3.2 Antioxidantes:.....	61
4.3.3 Alimentos incluidos en la dieta MIND:.....	61
4.3.3.10 Granos enteros.....	64
4.3.3.11 Pescado.....	64
4.3.3.12 Aves de corral.....	64
4.3.3.13 Aceite de oliva.....	64

4.3.3.14 <i>Vino</i>	64
4.3.4 Alimentos que deben limitarse según dieta MIND.....	65
Capítulo 5	70
Mecanismos Celulares y Modelos Nutricionales: Impacto de las Dietas DASH, MIND y Mediterránea en el Envejecimiento Saludable	70
Envejecimiento saludable: el nuevo paradigma de la geriatría.	71
5.1 Modelo mediterráneo.	74
5.1.1 Estudios pivote que desarrollaron la investigación de la dieta mediterránea.	75
5.1.2 Beneficios de la dieta mediterránea: mecanismos implicados.	80
5.1.3 Evidencia de la influencia de la Dieta mediterránea en las enfermedades crónicas no transmisibles.	86
5.1.4 Estudios pivote para el desarrollo de la investigación de la influencia de la dieta en la cognición	94
5.1.4.1 La dieta mediterránea y el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer (Scarmeas et al., 2006).	94
5.1.4.2 Estudio BRIDGE: Bulding Reresearch in Diet and CoGnition (2017) (Tussing-Humphreys et al., 2017)	95
5.1.5 Evidencia de la influencia de la Dieta mediterránea en las enfermedades neurodegenerativas.	96
5.2 Modelo DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)	101
5.2.1 Estudios relevantes respecto a modelo DASH	102
5.2.1.1 Ensayo Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)(Appel et al., 1997)...	102
5.2.1.2 Estudio PREMIER (Appel et al., 2003)	103
5.2.1.3 Estudio Omniheart (Appel et al., 2005).....	104
5.2.1.4 Efectos de la dieta en el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica a 10 años del ensayo DASH (Jeong et al., 2023).	105
5.3 Modelo MIND (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay)	105
5.3.1 Estudios que respaldan el modelo MIND	107
5.4 Comparación del impacto de los modelos nutricionales mediterráneo, DASH y MIND en las enfermedades crónicas no transmisibles.	115
5.5 Beneficios del impacto de los modelos nutricionales mediterráneo, DASH y MIND en el envejecimiento saludable.	116
Conclusiones	121
Recomendaciones	123

Bibliografia124

Resumen

El presente trabajo final de graduación consiste en una revisión bibliográfica donde se analiza de forma comparativa la evolución histórica, mecanismos fisiopatológicos y el papel de los modelos nutricionales mediterráneo, DASH y MIND en la promoción de un envejecimiento saludable. Se resalta la importancia del órgano endotelial como diana en la génesis de las enfermedades crónicas no transmisibles y sus complicaciones y cómo una nutrición adecuada puede influir positivamente en la prevención de estas condiciones. Las estrategias nutricionales que atienden a la reducción de factores de riesgo como la oxidación, la aterotrombosis y la inflamación son fundamentales para un envejecimiento óptimo y libre de complicaciones.

Summary

This final graduation project consists of a bibliographic review that comparatively analyzes the historical evolution, pathophysiological mechanisms, and the role of the Mediterranean, DASH, and MIND nutritional models in promoting healthy aging. It highlights the importance of the endothelial organ as a target in the genesis of chronic non-communicable diseases and their complications, and how adequate nutrition can positively influence the prevention of these conditions. Nutritional strategies that address the reduction of risk factors such as oxidation, atherothrombosis, and inflammation are fundamental for optimal and complication-free aging.

Índice de tablas

Tabla 1: Dominios involucrados en la cognición.....	39
Tabla 2: Porciones recomendadas para dieta DASH de 2000 kcal	59
Tabla 3: Puntuación dieta MIND, creación propia tomada de (Morris et al., 2015)	68
Tabla 4: Comparación de los 3 modelos nutricionales. Creación propia.....	69
Tabla 5: Asociación entre vitaminas y minerales con la enfermedad de Alzheimer	99
Tabla 6: Componentes nutricionales en modelos mediterráneo, DASH y MIND y su mecanismo neuroprotecto	116
Tabla 7: Beneficios del modelo mediterráneo relacionados con el envejecimiento saludable	118
Tabla 8: Beneficios del modelo DASH relacionados con el envejecimiento saludable	119
Tabla 9: Beneficios de modelo MIND relacionados con el envejecimiento saludable	119

Lista de abreviaturas utilizadas

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ADP	Adenosín difosfato
AGCC	Ácidos grasos de cadena corta
AMP	Ácido monofosfato
AMPK	Proteína quinasa activada por AMP.
ARN	Ácido Ribonucleico
ATP	Adenosín trifosfato
BCAA	Aminoácidos de cadena ramificada
DASH	Enfoques Dietéticos para Detener la Hipertensión (Dietary Approaches to Stop Hypertension)
DM-2	Diabetes mellitus tipo 2
EA	Enfermedad de Alzheimer
ECNT	Enfermedades crónicas no transmisibles
ENA-78	Péptido Activador de Neutrófilos Epiteliales 78
eNOs	Óxido nítrico sintetasa endotelial
ENOs	Especies reactivas de nitrógeno
EROs	Especies reactivas de oxígeno
FT	Factor tisular
GLP-1	Péptido similar al glucagón tipo 1
GMPc	Guano-sin monofosfato cíclico
GTP	Guano-sin trifosfato
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HOMA	Índice de resistencia a la insulina
ICAM-1	Molécula de Adhesión Intercelular 1
IFN- γ	Interferón gamma

IL	Interleucina
iNOS	Óxido nítrico sintetasa inducible
IP-10	Proteína 10 inducida por interferón gamma
IRS-1	Sustrato del receptor de insulina 1
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
MCP-1	Proteína Quimioatrayente de Monocitos 1
MIND	Intervención Mediterránea-DASH para el Retraso Neurodegenerativo (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay)
MIP-1 β	Proteína Inflamatoria de Macrófagos-1 beta
mTOR	Diana de rapamicina en células de mamífero
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NF-kB	Factor nuclear kappa B
OPS	Organización panamericana de la salud
PCR	Proteína C reactiva
TNF	Factor de necrosis tumoral
TNFR-60	Receptor 1 del Factor de Necrosis Tumoral
VCAM-1	Adhesión celular vascular



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Gabriela Zamora Castro, con cédula de identidad 603640663, en mi condición de autor del TFG titulado "Estrategias nutricionales a través de modelos Mediterráneo, DASH y MIND para un envejecimiento saludable."

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

GABRIELA
ZAMORA
CASTRO
(FIRMA)

Firmado
digitalmente por
GABRIELA ZAMORA
CASTRO (FIRMA)
Fecha: 2024.10.24
09:37:01 -06'00'

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Introducción.

El envejecimiento, entendido como un proceso biológico complejo y multifactorial, refleja las consecuencias acumulativas de toda una vida de experiencias y hábitos. Es un error común considerar que las enfermedades crónicas o los trastornos cognitivos son inherentes a este proceso, cuando en realidad son condiciones que se presentan con mayor frecuencia, pero no son inevitables.

Los estudios del envejecimiento en geriatría y la gerontología deben centrarse en el origen de las enfermedades lo cual constituye procesos celulares y moleculares como el daño endotelial, un indicador clave del envejecimiento acelerado, el stress oxidativo que son influenciados significativamente por estilos de vida poco saludables. Los hábitos como el sedentarismo, una dieta rica en calorías y grasas, el tabaquismo y la obesidad, contribuyen a un estado proinflamatorio que afecta la función celular y puede precipitar la aparición de enfermedades crónicas.

Dentro de los sellos distintivos del envejecimiento, se encuentra la red de detección de nutrientes la cual responde ante el stress energético provocado por escasez o disponibilidad de éstos, activando mecanismos de crecimiento, metabolismo, conservación de energía a nivel celular. Algunos de sus componentes clave destacan: diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR), proteína quinasa activada por AMP (AMPK), sir-tuinas, autofagia, entre otras.

La alimentación actual, con su alta disponibilidad de alimentos procesados, conservantes, azúcares y aditivos artificiales, también juega un papel crucial en la salud endotelial. Estos componentes pueden alterar el equilibrio metabólico y exacerbar los procesos inflamatorios, lo que a su vez acelera el deterioro asociado con el envejecimiento patológico. Por lo tanto, la adopción de estilos de vida saludables, que incluyan una dieta equilibrada, ejercicio regular y evitar consumo de sustancias nocivas, es fundamental para evitar aparición y/o progresión de patologías crónicas, así como promover un envejecimiento saludable. Los trastornos neurodegenerativos, como el

Alzheimer y el Parkinson, representan un desafío significativo para la salud pública debido a su impacto en la morbilidad y la dependencia. Estas condiciones afectan no solo a los individuos, sino también a sus familias y a la sociedad en general, con implicaciones socioeconómicas considerables. Actualmente, la falta de tratamientos curativos para estas enfermedades provoca que la prevención y el retraso de su aparición sean temas esenciales para la medicina. Investigaciones sugieren que intervenciones tempranas, especialmente aquellas relacionadas con la nutrición y el estilo de vida, podrían tener un efecto positivo en la prevención o el retraso de estos trastornos.

En respuesta a estos desafíos, la geriatría moderna se centra en el concepto de envejecimiento saludable, donde la finalidad de las intervenciones es la preservación de la funcionalidad física, cognitiva y social que permite el bienestar en la vejez.

En este contexto, el presente trabajo final de graduación se enfoca en evaluar mediante revisión bibliográfica, cómo los modelos nutricionales pueden influir en las patologías crónicas no transmisibles y las enfermedades neurodegenerativas, permitiendo identificar las relaciones entre los procesos celulares patológicos y la nutrición.

Justificación

La nutrición juega un factor determinante en el proceso de envejecimiento saludable, impactando diversas esferas como la biológica, cognitiva y funcional, y en el caso de la dieta mediterránea, también la social. Los modelos nutricionales como el Mediterráneo, Enfoques Dietéticos para Detener la Hipertensión (DASH) e Intervención Mediterránea-DASH para el Retraso Neurodegenerativo (MIND) son claros ejemplos de cómo una alimentación balanceada y rica en nutrientes puede influir positivamente en la salud a largo plazo. La dieta Mediterránea, conocida por su amplia variedad de alimentos frescos y naturales, no solo favorece la salud cardiovascular, sino que también se ha asociado con una menor incidencia y progresión de enfermedades neurodegenerativas. Por otro lado, la dieta DASH, que se centró inicialmente en el control de la hipertensión, ha mostrado beneficios que trascienden la salud cardiovascular, al promover un consumo de nutrientes esenciales y limitar la ingesta de sustancias perjudiciales como la sal y el exceso de calorías. La dieta MIND, una fusión entre los modelos Mediterráneo y DASH, enfatiza el consumo de alimentos neuroprotectores como frutos secos, bayas, verduras de hoja verde y pescado, que son fundamentales en este régimen y contienen nutrientes esenciales asociados con la disminución del riesgo de deterioro cognitivo. Históricamente, estos modelos nutricionales han sido vinculados con mejoras en la salud general, y el propósito de este trabajo final de graduación es realizar una revisión bibliográfica que examine los factores genéticos, moleculares, inflamatorios e inmunológicos involucrados en el envejecimiento patológico desde el punto de vista de las enfermedades crónicas no transmisibles y la cognición, así como el impacto de la dieta en la modificación de estos factores.

Objetivos

Objetivo general:

Determinar mediante análisis comparativo de los modelos nutricionales mediterráneo, MIND y DASH intervenciones dietéticas para un envejecimiento saludable.

Objetivos específicos:

1. Describir el impacto de los modelos nutricionales en la regulación del órgano endotelial.
2. Analizar de forma comparativa el efecto de las dietas mediterráneo, MIND y DASH en la progresión de enfermedades crónicas no transmisibles.
3. Determinar la influencia de la dieta DASH, MIND y mediterránea en la aparición y progresión de las enfermedades neurodegenerativas.

Capítulo 1

El órgano endotelial

1.1 Consideraciones históricas.

El endotelio es una capa única de células que reviste el interior de los vasos sanguíneos, linfáticos y cardíacos, un órgano que desempeña funciones críticas para mantener la homeostasia. Desde su descubrimiento y nomenclatura en el siglo XIX, la ciencia ha revelado la complejidad y la importancia vital de este tejido. No solo cumple una función de barrera física; sino que también es un sistema dinámico que regula la coagulación, la inflamación, cumple funciones vasomotoras, mediador inmunológico y la formación de nuevos vasos sanguíneos.

La evolución del concepto del endotelio refleja la historia de la medicina y la biología, marcada por observaciones y descubrimientos accidentales. Desde los primeros microscopistas que vieron más allá de los surcos en los tejidos, hasta los investigadores modernos que descubren moléculas señalizadoras y rutas de comunicación intercelular, cada avance ha ampliado nuestra comprensión de este órgano. (Barbado Hernández, 2011)

Müller observa en la cola de los renacuajos que los vasos capilares estaban rodeados de una membrana delgada introduciendo el concepto de “membrana” la cual implicaba no solo separación, sino también funciones de protección y transporte; para 1863 Recklinghausen demostró mediante adición de nitrato de plata la existencia de una línea que posteriormente se identificaría como el cemento intracelular (Barbado Hernández, 2011). En el año 1865, Wilhelm His nomina al endotelio de las raíces griegas “endo” interno y “telio” epitelio, basado en su localización (González-Villalva et al., 2023).

En el siglo XX Roberto Novoa Santos describe el término “glándulas sanguíneas” lo que confiere la potencial capacidad secretora de la pared vascular, posteriormente Pedro de la Barreda y Fernández de Molina, en el Instituto de Investigaciones de Jiménez Díaz descubren en el año 1947 que la pared arterial secretaba algún factor con función vasoactiva. Antonio Fernández de Molina en 1947 realiza su tesis de grado “La función endocrina de las arterias” aportando una nueva visión del endotelio. En el año 1980 Furchgott y Zawadzki descubrieron en tiras helicoidales de aorta de conejo el

efecto vasodilatador de la acetilcolina sobre el endotelio mediante la liberación de una sustancia que denominaron “factor de relajación vascular derivado del endotelio” con estos hallazgos aportan al endotelio una función activa fisiológica. En 1986 Salvador Moncada demostró que el “factor de relajación vascular derivado del endotelio” consistía en el óxido nítrico sintetizado en la célula endotelial cuya función era vasodilatadora. Yanagisawa biólogo molecular, Katsutashi Goto farmacólogo y el bioquímico Sadao Kimura publican su investigación en 1988 acerca de la estructura molecular de la endotelina un potente vasoconstrictor producido por el endotelio. (Barbado Hernández, 2011)

Hoy en día, se considera el endotelio más que un simple revestimiento; es un participante activo en la homeostasis del cuerpo que produce sustancias vasoactivas, con capacidad quimiotáctica cuya función es la de atraer o repeler diferentes grupos celulares y generar cambios en las células a nivel de material genético para mantener el equilibrio homeostático. El endotelio constituye el órgano diana para la investigación directamente relacionada con la enfermedad cardiovascular a través del daño endotelial, siendo objeto de estudio para intervenciones preventivas, diagnósticas y tratamiento.

1.2 Fisiología del órgano endotelial

El endotelio constituye una interfaz dinámica entre la sangre y los tejidos corporales, esta capa única de células endoteliales regula procesos vitales como la coagulación sanguínea, la respuesta inflamatoria y la angiogénesis, además posee funciones vasoactivas para la regulación de la presión arterial y el flujo sanguíneo. Las células endoteliales también tienen receptores que detectan cambios en el flujo sanguíneo y la presión, lo que les permite responder rápidamente a las necesidades cambiantes del organismo. (McQueen & Warboys, 2023) Por otra parte, el endotelio tiene la capacidad de secretar una variedad de sustancias, como el óxido nítrico, que es fundamental para la inhibición de la agregación plaquetaria y la adhesión leucocitaria, procesos que pueden llevar a la formación de coágulos y la obstrucción de los vasos

sanguíneos. También produce factores de crecimiento que promueven la reparación y regeneración de los tejidos, así como citoquinas que participan en la respuesta inmunitaria.

1.2.1 Función de barrera y permeabilidad:

El endotelio forma una barrera semipermeable que es la responsable de mantener la integridad vascular permitiendo el paso bidireccional de sustancias entre la sangre y los compartimientos intersticiales, así como de tejido subyacente (González-Villalva et al., 2023). Esta permeabilidad varía significativamente entre los diferentes tipos de vasos sanguíneos; por ejemplo, las células endoteliales venosas tienen una mayor permeabilidad que las arteriales, lo que refleja las diferencias en las funciones y demandas metabólicas de los tejidos que irrigan. Factores como la inflamación o la presencia de ciertas citoquinas pueden aumentar la permeabilidad endotelial, lo que puede ser beneficioso para la entrega de componentes inmunitarios durante una respuesta inmune, pero también puede contribuir a la patología en condiciones patológicas. La barrera hematoencefálica es un ejemplo de la especialización de la barrera endotelial, con una selectividad y restricción extremadamente altas para proteger el entorno del sistema nervioso central. Esta barrera es esencial para mantener el equilibrio de neurotransmisores y prevenir la entrada de sustancias potencialmente nocivas al cerebro causantes de alteraciones celulares y depósitos de sustancias como en el caso de las enfermedades neurodegenerativas. (McQueen & Warboys, 2023)

1.2.1.1 Glicocálix:

El glicocálix es una estructura esencial en la regulación de la barrera y permeabilidad vascular, desempeñando un papel crucial en el mantenimiento de la integridad de los vasos sanguíneos. Esta matriz compleja de macromoléculas, que incluye proteoglicanos, glucosaminoglicanos y glicoproteínas, se encuentra en la superficie luminal de las células endoteliales y es fundamental para la protección del

endotelio. Además de su función como barrera física, el glicocálix participa activamente en la modulación del tono microvascular, la filtración glomerular y la adhesión y migración leucocitaria, así como en la inhibición de la coagulación intravascular. Su importancia se extiende a la regulación de la presión oncótica y el flujo sanguíneo capilar, lo que subraya su relevancia en diversas condiciones fisiológicas y patológicas, incluyendo la sepsis y la disfunción endotelial. (Carrillo Esper et al., 2016) (Carrillo Esper et al., 2016) (Vélez et al., 2019)

1.2.1.1.1 Proteoglicanos:

Los proteoglicanos son macromoléculas esenciales en la matriz extracelular, compuestas por un núcleo proteico al cual se unen covalentemente uno o más glucosaminoglicanos, que son polisacáridos lineales con una carga negativa. Estas moléculas son cruciales para mantener la integridad estructural y funcional de los tejidos, ya que proporcionan resistencia a la compresión y facilitan la hidratación del tejido debido a su capacidad para retener agua. Además, los proteoglicanos desempeñan un papel vital en la señalización celular, ya que interactúan con factores de crecimiento, citoquinas y otros ligandos, modulando así una variedad de procesos biológicos como la adhesión celular, la migración y la proliferación celular (Vélez et al., 2019). La diversidad estructural de los proteoglicanos permite una amplia gama de funciones biológicas. Por ejemplo, en el cartílago, los proteoglicanos como el agregacán confieren resistencia mecánica y elasticidad, mientras que, en la piel, el decorin y el versican ayudan a organizar las fibras de colágeno, contribuyendo a la resistencia y flexibilidad de la piel. En el sistema nervioso, los proteoglicanos como el heparán sulfato regulan la plasticidad sináptica y la regeneración axonal. Esta diversidad también se refleja en su distribución tisular, con diferentes tipos de proteoglicanos presentes en distintos tejidos y órganos, lo que subraya su importancia en la arquitectura tisular y la función celular. (Couchman & Pataki, 2012)

Los glucosaminoglicanos que se unen a los proteoglicanos varían en longitud y en la cantidad y posición de los grupos sulfato, lo que afecta su interacción con proteínas y otros componentes de la matriz extracelular. Estas interacciones son fundamentales para la formación de complejos supramoleculares que determinan las propiedades

biomecánicas de los tejidos. Además, los proteoglicanos y los glucosaminoglicanos están implicados en la regulación de la disponibilidad de factores de crecimiento y citoquinas en el espacio extracelular, lo que influye en la comunicación intercelular y la respuesta celular a estímulos externos. (Casale & Crane, 2024)

1.2.1.1.2 Glucosaminoglicanos:

Los glucosaminoglicanos son polímeros lineales de azúcares se producen en el endotelio y el citoplasma y se unen a proteoglicanos La estructura única, con sus cadenas de monosacáridos y sitios de unión a proteínas plasmáticas, permite adaptaciones funcionales específicas para satisfacer las necesidades de diferentes tejidos. (Vélez et al., 2019) (Casale & Crane, 2024)

Entre los glucosaminoglicanos más importantes se encuentran:

a. Ácido hialurónico

Presente en todos los tejidos corporales, posee una alta capacidad para retener agua, hasta 10,000 veces su peso, lo que es fundamental para la lubricación de las articulaciones y la cicatrización de heridas. Además, juega un papel en la angiogénesis, tanto promoviendo como inhibiendo este proceso, lo que tiene implicaciones en la carcinogénesis. (Casale & Crane, 2024)

b. Sulfato de heparán/Heparina.

Glucosaminoglicano que posee una estructura única, que permite una variabilidad considerable en términos de sulfatación y tamaño de cadena, lo convierte en un mediador versátil en interacciones celulares y moleculares. La capacidad para unirse a una amplia gama de proteínas, como factores de crecimiento, enzimas y proteínas de la matriz extracelular, además interactúa con muchos compuestos como el colágeno, la laminina y la fibronectina, para promover la adhesión celular-célula a la matriz extracelular. Cumple una importante labor en la regulación de la señalización celular y la organización de la matriz extracelular. (González-Villalva et al., 2023; Vélez et al., 2019)

La interacción con factores de crecimiento como el factor de crecimiento de fibroblastos y sus receptores es particularmente significativa en el contexto del cáncer. Estos complejos pueden activar rutas de señalización intracelular que promueven la proliferación, migración e invasión celular; procesos fundamentales en la progresión tumoral. Además, el grado de sulfatación influye en su afinidad por diferentes ligandos y, por lo tanto, puede afectar la intensidad y el resultado de la señalización mediada por estos complejos. Por lo anterior se ha convertido en glucosaminoglicano diana para el estudio en casos de procesos oncológicos. (Casale & Crane, 2024; Couchman & Pataki, 2012; González-Villalva et al., 2023; Vélez et al., 2019)

c. Sulfato de condroitina

Su actividad biológica esta mediada por el patrón de sulfatación lo que implica la adición de grupos sulfato a diversas moléculas afectando significativamente su función y actividad (Casale & Crane, 2024). Estos glucosaminoglicanos varían en longitud, con unidades repetidas que pueden oscilar entre 10 y 200, y son fundamentales para la integridad estructural y la señalización celular. En las articulaciones, el sulfato de condroitina toma un papel relevante al producir colágeno tipo II y proteoglicanos, así como disminuir la producción de algunos factores proinflamatorios y proteasas, reduciendo así la muerte celular y mejorando el equilibrio anabólico/catabólico de la matriz extracelular del cartílago. Además, se ha descubierto que ejerce actividad antiinflamatoria, lo que contribuye a su capacidad para mejorar la función articular y aliviar los síntomas asociados con la osteoartritis. (Casale & Crane, 2024)

d. Sulfato de querato

Se encuentra principalmente en tejido cerebral y corneal. A nivel corneal su función principal es la regulación del espaciado de las fibrillas de colágeno que es esencial para la claridad óptica, además de la hidratación corneal al interactuar con las moléculas de agua, el grado de sulfatación del sulfato de queratán determina su estado funcional. Los patrones anormales dan lugar a un aumento de la opacidad de la córnea y a alteraciones visuales. En el tejido neuronal se encarga de la regeneración posterior a una lesión

mediante la estimulación del crecimiento de las células micro gliales y la promoción de la reparación axonal. (Casale & Crane, 2024)

Desempeñan un papel crucial en el proceso de señalización celular, incluida la regulación del crecimiento celular, la proliferación, la promoción de la adhesión celular, la anticoagulación y la reparación de heridas (Casale & Crane, 2024).

1.2.1.1.3 Glicoproteínas:

Son proteínas cortas de síntesis endotelial que se anclan al citoplasma del endotelio que cumplen diferentes funciones, (Carrillo Esper et al., 2016),

- a. Moléculas de adhesión endotelial: encargadas de señalización celular permitiendo que las células se comuniquen entre sí y coordinen sus acciones, lo cual es vital para procesos como la inflamación y la respuesta inmunitaria.
- b. Moléculas funcionales: intervienen en la hemostasia, coagulación y fibrinólisis

1.2.1.2 *Funciones del glicocáliz*

De forma general sus funciones están relacionadas con la protección y la homeostasis endotelial a través de la regulación de las fuerzas de cizallamiento, transporte de sustancias y regulación de la coagulación (Vélez et al., 2019).

- a. Transducción de fuerzas mecánicas:

La transducción de fuerzas mecánicas en el contexto vascular es un proceso complejo que implica la conversión de estímulos mecánicos en respuestas bioquímicas dentro de las células endoteliales. Las células endoteliales se encuentran en contacto directo con las fuerzas hemodinámicas como la presión y el cizallamiento del flujo sanguíneo (Vélez et al., 2019). Las fuerzas mecánicas son esenciales para la regulación de diversas funciones endoteliales, incluyendo la liberación de óxido nítrico, por ende, en la regulación de la presión arterial. El glicocáliz es fundamental en este proceso de mecano transducción ya que actúa como un mediador entre las fuerzas externas y la

maquinaria intracelular, protegiendo a las células endoteliales y participando en la respuesta a las fuerzas mecánicas. (Vélez et al., 2019)

La lisis enzimática del glicocálix puede afectar la capacidad de transducción de señales y, por lo tanto, alterar la función endotelial (Vélez et al., 2019).

b. Fuerzas de tensión excesivas:

Modifican dominio intracitoplasmático de los proteoglicanos y el estado del glicocálix. Las fuerzas de tensión fisiológicas favorecen la síntesis de componentes clave como el ácido hialurónico y los glucosaminoglicanos, contribuyendo así al mantenimiento y la fortaleza del glicocálix, sin embargo, cuando las fuerzas de tensión son excesivas, pueden alterar la disposición de los proteoglicanos dentro de las células, lo que podría tener consecuencias negativas en la integridad y funcionalidad del glicocálix. Este equilibrio es vital, ya que un glicocálix saludable desempeña funciones importantes en la regulación de la permeabilidad vascular, la protección contra la adhesión de leucocitos y plaquetas, y la transducción de señales mecánicas al endotelio. (McQueen & Warboys, 2023)

c. Regulación de la permeabilidad:

A través de la modificación de su estructura en respuesta ante las fuerzas de tensión, así se logra satisfacer los requerimientos tisulares, en condiciones saludables evita el edema y regula la filtración de proteínas (Casale & Crane, 2024).

d. Adhesión de leucocitos e inflamación:

Las lesiones provocadas a nivel del glicocálix generan señales que promueven la adhesión leucocitaria y la cicatrización. El ácido hialurónico, por ejemplo, al haber una lesión genera una señal al interactuar con el contra receptor CD 44 de adhesión estimulado por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF) que adelgaza el endotelio exponiendo moléculas de adhesión que activan la cascada inflamatoria. (Vélez et al., 2019)

e. Coagulación:

La lesión al glicocálix no solo activa señales de adhesión leucocitaria, también al exponer al heparán sulfato que activa un efecto anticoagulante local induciendo la producción de antitrombina e inhibiendo el factor Xa de la coagulación. El dermatán sulfato ejerce un efecto antitrombótico al interactuar con el cofactor II de la heparina activando directamente a la trombina inactivando la cascada de la coagulación.(Vélez et al., 2019)

1.2.2 Regulación del endotelio vascular

El endotelio es el encargado de mantener la homeostasis vascular balanceando la vasodilatación y la vasoconstricción.

En condiciones donde el endotelio no ha sido dañado, el fenotipo primordial es la vasodilatación, donde predomina la síntesis de óxido nítrico y prostaciclina ambas con efecto vasodilatador y bajas concentraciones de especies reactivas de oxígeno (eROS). Nuevamente el glicocálix cumple un papel fundamental al detectar los estímulos mecánicos, como las características del flujo sanguíneo, para promover la producción de sustancias vasodilatadoras o vasoconstrictoras. (González-Villalva et al., 2023)

El óxido nítrico es la sustancia más importante para mantener la vasodilatación, además posee actividad antitrombótica a través de la inhibición de la activación plaquetaria. Éste se sintetiza partir de la L-arginina y el cofactor nicotina-mida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), esta reacción es catalizada por la isoforma óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) dependiente de Ca^{2+} . En las células musculares aumenta el Guano-sin monofosfato cíclico (GMPC) que activa la cascada de señalización que favorece la vasodilatación. (González-Villalva et al., 2023)

Aunque la eNOS es la isoforma que expresan las células endoteliales, para poder solventar los requerimientos del oxígeno, las citoquinas proinflamatorias propician que el endotelio exprese la isoforma óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) no dependiente de Ca^{2+} (González-Villalva et al., 2023).

A nivel endotelial también se da la expresión del factor tisular (FT) el cual es el encargado de marcar el inicio de la vía extrínseca de la coagulación, necesario para la generación de la trombina y fibrinógeno

1.2.3 El papel del endotelio en la inflamación.

El endotelio en condiciones fisiológicas tiene un efecto predominante antiinflamatorio el cual se logra mediante señales químicas.

El óxido nítrico tiene un papel importante a través de su efecto antiinflamatorios, al reducir la expresión de mediadores inflamatorios y de moléculas de adhesión en la superficie celular, otra función del óxido nítrico es el secuestro en el citoplasma de la unión del factor nuclear kappa B (NF-kB) lo cual mantiene estable la unión entre el factor nuclear kappaB y su inhibidor I κ B, mediante este secuestro se evita la inflamación. (González-Villalva et al., 2023)

En una función dual tanto inmunitaria como proinflamatoria, las células endoteliales permiten el paso de células inmunitarias para formar una barrera mecánica ante patógenos, además como parte de la barrera química secretan quimiocinas, interleucinas, interferones y factores de crecimiento. La expresión de moléculas de adhesión del glicocálix regulan la extravasación de leucocitos, células inmunitarias a sitios de inflamación clínicamente se traduce en los signos de Celso (dolor, calor, rubor y tumor). (González-Villalva et al., 2023)

Otra de las características de las células endoteliales es la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I y receptores de reconocimiento de patrones para detectar patrones de moléculas asociadas a patógenos (González-Villalva et al., 2023). Si bien es cierto las células endoteliales no cumplen una función inmunológica per se, son las generadoras del estímulo quimiotáctico de producción de sustancias proinflamatorias ante patógenos con el fin de neutralizarlos, además expresan moléculas de adhesión encargadas del reclutamiento de células inmunológicas en el sitio de unión de patógenos, lo cual genera la reacción inflamatoria in situ que es trascendental para el inicio de la actividad inmunológica.

1.2.4 Regulación de la hemostasia

El endotelio forma una capa no adherente que produce moléculas antitrombóticas y fibrinolíticas que evitan el inicio de la coagulación y se encargan de mantener la fluidez de la sangre a través de los vasos.

El endotelio sano produce óxido nítrico, que además de ser vasodilatador, inhibe la adhesión y agregación plaquetaria, activando la guanilato ciclasa que se encarga de la conversión de Guano-sin trifosfato (GTP) a GMPc que impide el aumento de calcio intracelular el cual es indispensable para la activación plaquetaria (González-Villalva et al., 2023).

La prostaciclina también actúa a través de la inhibición del calcio impidiendo la activación y de granulación plaquetaria (González-Villalva et al., 2023).

En los casos que el endotelio está sano ambas moléculas pueden actuar tanto de forma independiente o sinérgica para impedir la respuesta plaquetaria a estímulos (González-Villalva et al., 2023).

Otro de los mecanismos endoteliales para inhibir la activación y adhesión plaquetaria es mediante la ectonucleósido trifosfato difosfohidrolasa, una enzima de membrana capaz de degradar adenosín trifosfato (ATP) y Adenosín difosfato (ADP) a adenosina ambos agonistas plaquetarios liberados por las plaquetas activadas para activar la cascada procoagulante. (González-Villalva et al., 2023)

La inhibición de la trombina, que es el factor más importante de la coagulación por su función tanto en la activación plaquetaria como en la generación de fibrina a partir del fibrinógeno encargado de la estabilización el coagulo, se logra a través la síntesis de trombomodulina, que es un receptor transmembrana para la trombina además de disminuir su concentración crea el complejo trombina-trombomodulina que activa a la proteína C que se une a la proteína S, ambas con efecto anticoagulante al inhiben a los factores Va y VIIIa. (González-Villalva et al., 2023)

La antitrombina III es un anticoagulante producido a nivel hepático, pero es en la superficie endotelial donde se enlaza a proteoglucanos para formar complejos con la

trombina (factor II) y con otros factores de la coagulación e inhibir su función (González-Villalva et al., 2023).

El FT es una proteína de membrana importante para el inicio de la coagulación. El endotelio sano produce el inhibidor del factor tisular que impide este efecto procoagulante (González-Villalva et al., 2023).

Otros de los factores fibrinolíticos producidos por las células endoteliales son el activador tisular del plasminógeno, que genera plasmina, enzima que degrada la malla de fibrina proceso que disuelve el coágulo (González-Villalva et al., 2023).

1.3 Daño endotelial

El endotelio, reconocido como un órgano endocrino, desempeña un papel crucial en la regulación de numerosas funciones fisiológicas. Su estructura y permeabilidad son dinámicas y se adaptan a las necesidades metabólicas y ambientales de los tejidos que lo rodean. Esta capacidad de respuesta es vital para mantener la homeostasis, permitiendo el paso selectivo de macromoléculas y la regulación del flujo sanguíneo, además de mantener equilibrio entre los factores trombóticos y antitrombóticos.

Sin embargo, diversos factores patológicos pueden alterar esta función endotelial, desencadenando una activación anormal que conduce a una respuesta inadecuada que se caracteriza por la liberación de citoquinas, expresión de marcadores endoteliales y moléculas de adhesión que facilitan la quimiotaxis atrayendo células inmunitarias al sitio de la lesión o inflamación (González-Villalva et al., 2023). Cuando esta respuesta inflamatoria se vuelve crónica, se desencadenan alteraciones que comprometen la síntesis, liberación y degradación de sustancias endoteliales, un fenómeno conocido como daño endotelial. (Storino, 2014) Este daño resulta en una disfunción endotelial, perturbando la homeostasis y activando señales que perpetúan el ciclo, provocando cambios la anatomía y función endotelial. Estos eventos patológicos favorecen la agregación plaquetaria y la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), procesos que están íntimamente relacionados con el desarrollo de la placa

ateroesclerótica, así como activación de la cascada procoagulantes componentes clave en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares. (Sarre-Álvarez et al., 2018)

La disfunción endotelial resultante es un factor clave en la iniciación y progresión de la aterosclerosis. La transformación genotípica de la célula endotelial dañada, con un perfil aumentado de expresión de sustancias proinflamatorias, perpetúa el ciclo de daño y reparación que subyace a la patología vascular (Storino, 2014).

1.3.1 Efecto proinflamatorio.

El efecto proinflamatorio en el endotelio disfuncional se caracteriza por cambios morfológicos en las células, como la reorganización de los filamentos de actina y la alteración del glicocálix, una capa delgada que recubre las células endoteliales. Estos cambios pueden facilitar la migración de leucocitos hacia el tejido inflamado, un proceso mediado por la producción de citoquinas proinflamatorias como el TNF- α , lipopolisacáridos de la pared bacteriana y diversas interleucinas proinflamatorias. 10).

La célula endotelial juega un papel crucial en la inflamación. Los receptores de membrana de estas células son esenciales para la detección de cambios en el entorno circulatorio, como el aumento de LDL oxidado y angiotensina II. Estos receptores, al unirse a sus ligandos específicos, inician una serie de eventos intracelulares que activan las proteínas G y las pequeñas proteínas G, desencadenando cascadas enzimáticas que tienen como resultado final la producción de EROs, como los radicales libres superóxidos, que son generados principalmente por sistemas celulares como la coenzima nicotina-mida adenina dinucleótido fosfato oxidasa y la ENOs desacoplada (Storino, 2014). El radical libre superóxido, al poseer un electrón desacoplado, tiene la capacidad de unirse a otras moléculas lo cual las modifica y puede resultar en daño celular y así contribuir a la patogénesis de diversas enfermedades vasculares. Además, el incremento de superóxido intracelular puede reaccionar con óxido nítrico para formar peroxinitrito, un reactivo aún más potente que puede provocar modificaciones significativas en las proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Estos cambios pueden alterar la función celular y, en el caso de la célula endotelial, pueden llevar a la expresión de

moléculas proinflamatorias y adhesivas que facilitan la adhesión de células inmunitarias y la formación de placas ateroscleróticas.

1.3.2 Efecto protrombótico.

El endotelio disfuncional puede exhibir un comportamiento protrombótico, incluso sin la ruptura del vaso sanguíneo. Esto se debe a una alteración en la homeostasis vascular, con un aumento de mediadores protrombóticos y una disminución de factores antitrombóticos. Por ejemplo, la disminución del óxido nítrico, una molécula antitrombótica producida por el endotelio puede contribuir a la activación plaquetaria y la formación de trombos. La expresión del FT se encarga de la iniciación de la vía extrínseca cascada de la coagulación. (González Rey et al., 2020; González-Villalva et al., 2023)

Factores de riesgo como la dislipidemia, la diabetes, la hipertensión y el tabaquismo pueden exacerbar estos procesos patológicos, aumentando el riesgo de eventos cardiovasculares adversos. Por lo tanto, la comprensión de estos mecanismos es fundamental para el desarrollo de estrategias terapéuticas que puedan mitigar los efectos del envejecimiento vascular y mejorar la salud cardiovascular.

1.3.3 Radicales libres y stress oxidativo.

Los seres humanos viven en condiciones aeróbicas, utilizando el oxígeno para los diferentes procesos metabólicos de los cuales pueden generarse de forma intencional o bien como subproductos las EROs, metabolitos parcialmente reducidos de oxígeno. Los radicales libres son moléculas inestables que pueden dañar las células, y están implicados en el envejecimiento y en diversas enfermedades. Sin embargo, también juegan roles importantes en condiciones ambientales fisiológicas, cumplen funciones como la señalización celular y la defensa contra patógenos así como ser moléculas mensajeras que regulan una amplia variedad de procesos fisiológicos celulares incluyendo la proliferación, la diferenciación, la apoptosis celular y en la respuesta inmune contra agentes biológicos externos por medio de proceso inflamatorio (Carvajal, 2019). Dentro de las EROs se encuentra el superóxido, peróxido y radicales hidroxilo (María Benavidez Trujillo & Pinzón Tovar, 2008). Las especies reactivas de

nitrógeno (ENOs) son una familia de moléculas derivadas del óxido nítrico producto de la actividad enzimática de la óxido nítrico sintasa 2, expresada principalmente por los macrófagos al ser inducidos por citoquinas. Se producen de la reacción del óxido nítrico con el anión superóxido produciendo peroxinitritos (María Benavidez Trujillo & Pinzón Tovar, 2008).

Para asegurar la hemostasia, la célula cuenta con un sistema de complejos enzimáticos y no enzimáticos que disminuyen las EROs y activan el sistema de reparación celular en caso de daño (Carvajal, 2019). Algunos complejos enzimáticos intracelulares son la superóxido dismutasa, catalasa y glutatión; dentro de los no enzimáticos se encuentran antioxidantes de bajo peso molecular como las vitaminas E y C, la bilirrubina, la biliverdina, el ácido úrico, el ácido ascórbico, el glutatión y los flavonoides. (Carvajal, 2019)

1.3.4 Stress y daño oxidativos.

El estrés oxidativo es un fenómeno biológico que ocurre cuando hay un desequilibrio entre la producción de radicales libres y la capacidad del cuerpo para contrarrestar sus efectos a través de los antioxidantes. Las EROs y las ENOs son dos tipos principales de radicales libres. Las EROs incluyen moléculas como el superóxido, el peróxido y los radicales hidroxilo, mientras que las ENOs se derivan del óxido nítrico y pueden formar peroxinitritos. Estas moléculas pueden causar daño oxidativo al interactuar con lípidos, proteínas y ADN dentro de las células, modificando su función (Carvajal, 2019). Para protegerse contra este daño, las células tienen sistemas de defensa antioxidante que incluyen enzimas como la superóxido dismutasa, que convierte el superóxido en oxígeno y peróxido de hidrógeno; la catalasa, que descompone el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno; y la glutatión peroxidasa, que utiliza glutatión para reducir el peróxido de hidrógeno y los peroxinitritos. Además de estas enzimas, hay antioxidantes no enzimáticos como las vitaminas E y C, que pueden donar electrones para neutralizar los radicales libres, y moléculas como la bilirrubina y el ácido úrico, que también tienen propiedades antioxidantes (Carvajal, 2019). El equilibrio entre los radicales libres y los antioxidantes es crucial para la salud celular y general. Cuando los radicales libres superan la capacidad antioxidante, pueden ocurrir

daños celulares que contribuyen al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades neurodegenerativas y otras condiciones patológicas. Por otro lado, un sistema de defensa antioxidante eficiente puede prevenir o retrasar la progresión de estas enfermedades. Por lo tanto, mantener un estilo de vida que promueva la salud antioxidante, como una dieta rica en frutas y verduras, ejercicio regular y evitar la exposición a toxinas ambientales, es fundamental para la prevención del estrés oxidativo y sus efectos nocivos en el cuerpo. (Bender, 2022; María Benavidez Trujillo & Pinzón Tovar, 2008)

1.3.5 Ateroesclerosis y stress oxidativo.

La aterogénesis es el proceso por el cual se forma la placa ateroesclerótica. En su patogénesis intervienen mecanismos celulares como lo son la disfunción endotelial, neovascularización, proliferación vascular, apoptosis, la degradación de la matriz, el estrés oxidativo, la inflamación y la trombosis. Este fenómeno biológico ocurre cuando hay un desequilibrio entre la producción de EROs, ENOs, halógenos y la capacidad antioxidante predominando el daño oxidativo a nivel celular y tisular. (Bender, 2022; Hernando-Requejo, 2018)

Entre los sistemas que generan EROs y que están implicados en la aterosclerosis se incluyen la xantina oxidasa y la eNOS que en condiciones fisiológicas produce óxido nítrico. Sin embargo, bajo estrés oxidativo, la ENOs puede desacoplarse y dejar de producir óxido nítrico adecuadamente, lo que contribuye al desarrollo de la aterosclerosis. Además, las enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial y la NADPH oxidasa también producen EROs. Estas enzimas utilizan NADPH como donante de electrones para generar superóxido, otro radical libre que puede dañar las células. (Hernández Espinosa et al., 2019; Pedraza Chaverri et al., 2018)

El estrés oxidativo no solo está involucrado en la etiología de la aterosclerosis, sino que también puede exacerbar la enfermedad una vez que se ha desarrollado siendo parte importante en la fisiopatología de las complicaciones con fuerte impacto en la morbilidad.

1.3.6 Disfunción endotelial y daño cardiovascular

La aterosclerosis es un proceso complejo que involucra múltiples pasos y factores. Comienza con el deterioro de la función endotelial, que es crucial para mantener la homeostasis vascular. Este deterioro puede ser provocado por factores de riesgo como la hipertensión, el tabaquismo, la diabetes y los niveles elevados de colesterol. La disfunción endotelial conduce a un aumento en la permeabilidad del endotelio, lo que permite que los monocitos circulantes ingresen a la íntima de la pared arterial. Una vez dentro, estos monocitos se diferencian en macrófagos, células del sistema inmunitario que fagocitan las lipoproteínas oxidadas, convirtiéndose en células espumosas, éstas acumulan lípidos y forman la estría grasa, que es la etapa inicial visible de la aterosclerosis. (González-Villalva et al., 2023)

Los macrófagos activados liberan sustancias quimiotácticas y proinflamatorias, como quimiocinas y factores de crecimiento, que atraen más células inflamatorias y estimulan a las células musculares lisas cercanas a proliferar y migrar hacia la íntima. Este proceso contribuye a la formación de la placa aterosclerótica y al desarrollo de la fibrosis. La placa se compone de un núcleo lipídico cubierto por una capa fibrosa, y su crecimiento puede restringir el flujo sanguíneo o incluso bloquearlo completamente si se rompe la capa fibrosa. (González-Villalva et al., 2023; Sarre-Álvarez et al., 2018)

La ruptura de la placa aterosclerótica es un evento crítico que puede desencadenar la formación de un trombo, ya que la exposición de su contenido lipídico y otros factores procoagulantes al flujo sanguíneo inicia la coagulación. Este trombo puede ocluir la arteria, lo que resulta en un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular, dependiendo de la localización de la oclusión. (Sarre-Álvarez et al., 2018)

1.3.7 Envejecimiento vascular:

La homeostasis vascular, el equilibrio dinámico en el sistema circulatorio, se mantiene a través de una red compleja de señales bioquímicas y mecanismos de retroalimentación endoteliales, liberando factores vasoactivos que regulan el tono vascular (Romero Galván, 2018).

El envejecimiento vascular es un fenómeno complejo que implica una serie de cambios estructurales y funcionales en los vasos sanguíneos que incluyen el aumento de la rigidez arterial, la disminución de la elasticidad y la alteración de la función endotelial. La pérdida de compliance o, la capacidad de los vasos para expandirse y contraerse con los cambios de presión, es un marcador clave del envejecimiento vascular. Este proceso está influenciado por la acumulación de EROs, que pueden dañar las células y tejidos, y por la actividad de las oxidasas NADPH y las mitocondrias, que contribuyen a la producción de EROs (Ungvari et al., 2018), provocando una respuesta inadecuada a las variaciones de presión arterial.

Entre los factores vasoactivos producidos por el endotelio, el óxido nítrico es uno de los más importantes, es un gas soluble que actúa como un potente vasodilatador, relajando las células del músculo liso en las paredes de los vasos sanguíneos a través de la activación del GMPc. Otros factores vasodilatadores incluyen el factor hiperpolarizante derivado del endotelio, que promueve la entrada de potasio en las células musculares lisas, y la prostaciclina, que inhibe la contracción, la proliferación celular y la agregación plaquetaria a través del AMPc. (González-Villalva et al., 2023)

Estos mecanismos, conllevan a una respuesta inadecuada a las variaciones de presión arterial y aumentan el riesgo de hipertensión, así como otras enfermedades cardiovasculares. Además, el envejecimiento vascular puede afectar la regulación del flujo sanguíneo sistémico y la perfusión tisular, funciones esenciales para la entrega de oxígeno y nutrientes a los tejidos y la eliminación de desechos metabólicos.

Capítulo 2

Enfermedades crónicas no transmisibles

2.1 Generalidades enfermedades crónicas no transmisibles.

Las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) representan un desafío significativo para la salud pública global y tienen un impacto considerable en los sistemas de salud y en la economía de los países. Estas enfermedades incluyen el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y las enfermedades pulmonares crónicas, se caracterizan por su larga duración y por su progresión generalmente lenta. A diferencia de las enfermedades infecciosas, las ECNT no se transmiten de persona a persona y suelen estar asociadas con factores de riesgo como el estilo de vida poco saludable, la mala alimentación, la falta de actividad física, el consumo de tabaco y alcohol, así como la predisposición genética. (*Enfermedades crónicas no transmisibles*, 2023)

En Costa Rica, al igual que en muchas otras partes del mundo, las ECNT son la principal causa de muerte y discapacidad (Roth, 2020). Según los datos de la organización panamericana de la salud (OPS) en el año 2019, la tasa de mortalidad ajustada por edad debido a ECNT fue de 310,2 por 100 000 habitantes, con una tasa más alta en hombres que en mujeres. Estas cifras subrayan la necesidad de políticas de salud pública eficaces que promuevan estilos de vida saludables y mejoren el acceso a la atención médica. (*OPS Perfil de País - Costa Rica*, s. f.)

La prevención y el manejo de las ECNT requieren un enfoque multidisciplinario que incluya la educación para la salud, la detección temprana y el tratamiento oportuno. Además, es fundamental abordar los determinantes sociales de la salud, como la educación, el entorno laboral y las condiciones de vida, que pueden influir en los factores de riesgo de las ECNT. (Roth, 2020) (Valdés et al., 2018)

A continuación, se analizarán generalidades en cuanto a la etiología y fisiopatología acerca de las enfermedades cardio metabólicas.

2.2 Aterosclerosis.

La aterosclerosis es el proceso patológico progresivo caracterizado por la formación de placas ateroscleróticas que engrosan y endurecen las paredes arteriales,

lo que lleva a un incremento del grosor de las placas ateroscleróticas. Cuando la lesión se instaura ocurren episodios sucesivos de trombosis no oclusiva que activan factores de reparación cicatricial, resultando en fibrosis y organización del trombo, lo que da estabilidad a la placa. Sin embargo, a pesar de esta estabilidad, el proceso también produce una reducción del calibre de la arteria que permanece de manera indefinida.

El estrés oxidativo cumple un papel fundamental en la etiopatogenia de la enfermedad aterosclerótica. Puede ser inducido tanto por factores internos, como por influencias externas, y tiene el potencial de alterar las macromoléculas celulares, incluyendo proteínas, lípidos y ácidos nucleicos.

2.2.1 Mecanismos de conformación de la placa aterosclerótica

La aterosclerosis se caracteriza por la formación de placas ateroscleróticas en las paredes de las arterias. Estas placas son el resultado de un proceso inflamatorio crónico que involucra la acumulación de LDL, particularmente las pequeñas y densas LDL, que son especialmente susceptibles a la peroxidación lipídica (Vekic et al., 2023). Este fenómeno ocurre cuando los radicales libres roban electrones de los lípidos en las membranas celulares, lo que puede resultar en daño celular y se considera el evento más temprano de la aterosclerosis. Las LDL oxidadas juegan un papel crucial en la iniciación y progresión de la aterogénesis, ya que no son reconocidas por los receptores de LDL normales, sino que son capturadas por receptores scavenger (Alquraini & El Khoury, 2020) en las células endoteliales de manera no regulada. Esto conduce a la acumulación de colesterol y la formación de células espumosas, un distintivo de la lesión aterosclerótica (9, 22, 24). La molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1) también juega un papel importante en la adhesión de leucocitos al endotelio, un paso crucial en la formación de la placa aterosclerótica. La expresión de VCAM-1 es regulada por la señalización inflamatoria y la activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B), un factor de transcripción que responde al estrés oxidativo. Los lípidos oxidados, como los ox-LDL, son reconocidos como importantes mediadores inflamatorios que contribuyen al estrés oxidativo y, por ende, a la progresión de la aterosclerosis, perpetuando el ciclo de la generación del estrés oxidativo/placa aterosclerótica (Vekic et al., 2023). Con el paso de los años se produce un adelgazamiento de la capa fibrosa gracias a la actividad

enzimática, volviéndola susceptible a la fragmentación y cuando ocurre la ruptura hay exposición sanguínea a sustancias trombo-génicas que son las causantes de oclusión aguda del vaso, o bien en caso de que no haya oclusión hay cambios de remodelación a expensas de depósitos de calcio y de tejido fibroso, sin excluir el riesgo nueva fractura de la lesión. (Sarre-Álvarez et al., 2018)

Otro de los mecanismos de acción de las EROs que influyen en el proceso aterogénico a través del daño endotelial por la disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico (Del Río-Solá et al., 2023).

2.3 Dislipidemia aterogénica.

La dislipidemia aterogénica es un trastorno lipídico caracterizado por un perfil de lípidos plasmáticos que aumenta el riesgo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular. Éste incluye elevaciones en los niveles de triglicéridos totales y una reducción en el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), lo que contribuye a un estado pro aterogénico. Además, se observa un incremento en las lipoproteínas ricas en triglicéridos y apolipoproteína B, así como un predominio de partículas LDL pequeñas y densas, que son particularmente aterogénicas debido a su capacidad para infiltrarse en la pared arterial y promover la formación de placas ateroscleróticas. (Ascaso et al., 2020)

Las concentraciones elevadas de LDL provoca cambios en la permeabilidad permitiendo el paso a la capa íntima arterial donde se depositan a nivel local, generando liberación de radicales libres de oxígeno, y activación de la cascada de la inflamación (Vekic et al., 2023).

Las células endoteliales liberan moléculas de adhesión que atraen células proinflamatorias como linfocitos, mastocitos y neutrófilos que secretan sustancias como colágeno, proteoglicanos y fibras elásticas en la matriz extracelular, los monocitos vasculares se convierten en macrófagos que se encargan de fagocitar lípidos convirtiéndose en células espumosas que se alojan en la pared arterial que junto a la generación de inflamación modifican la conformación de la placa. (Sarre-Álvarez et al., 2018)

La lesión ya una vez instaurada progresa a expensas de la proliferación de macrófagos y a la respuesta inflamatoria generada provocando necrosis que permite la formación de una colección de lípidos con centro necrótico y tejido fibrótico en la periferia subendotelial, consolidándose la lesión inicial.

2.4 Hipertensión arterial:

La hipertensión arterial es una patología médica compleja que resulta de una variedad de trastornos que afectan el sistema cardiovascular. Se caracteriza por una elevación persistente de la presión arterial. Esta condición crónica puede ser primaria, sin una causa subyacente identificable, o secundaria, cuando se debe a una enfermedad o condición específica como el aldosteronismo primario, la apnea del sueño, la enfermedad renal crónica o la estenosis de la arteria renal. La hipertensión es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, cerebrales y renales. (Ambrosino et al., 2022)

En condiciones fisiológicas, el endotelio se encarga de la regulación de la función vascular, liberando una serie de sustancias que mantienen el equilibrio del tono vascular entre factores vasoconstrictoras y vasodilatadores. El daño endotelial es la incapacidad del endotelio a responder a estos cambios de cifras arteriales.

En la regulación del tono vascular intervienen los siguientes elementos:

2.4.1 Vasodilatadores derivados del endotelio

En el control del tono vascular el óxido nítrico y el factor hiperpolarizante derivados del endotelio son trascendental en la etiopatogenia de la hipertensión arterial.

La principal función del óxido nítrico es la inducción de la vasodilatación mediante la interacción con el guanilato ciclasa soluble que activa las moléculas intracelulares que se encargan de la reducción de calcio intracelular y aumento del potasio intracelular, por consiguiente esto va a generar hiperpolarización de la membrana celular y relajación muscular que a nivel de la vasculatura se traduce en vasodilatación. (Ambrosino et al., 2022)

Por su parte el factor hiperpolarizante derivado del endotelio induce la apertura de canales Ca^{+2}/K activados dando como resultado la hiperpolarización del músculo liso vascular produciendo vasodilatación principalmente en la microvasculatura (Ambrosino et al., 2022).

Cuando estos mecanismos regulatorios se ven afectados consecuencia del stress oxidativo, causan desacoplamiento de la eNOS debido a reducción en la disponibilidad reducida del cofactor enzimático tetrahidrobiopterina (BH4) y la deficiencia del sustrato L-arginina por consiguiente hay reducción de la disponibilidad del óxido nítrico, este cambio en la producción celular va a dar como resultado aumento en la producción de EROs generando alteración en el tono vascular predominando el comportamiento vasoconstrictor, siendo uno de los mecanismos de acción contribuyentes en la génesis de la hipertensión arterial.

Otro de los sitios de donde ejerce acción las EROs es a nivel del retículo endoplasmático y mitocondrial generando stress del retículo endoplásmico y stress oxidativo mitocondrial que contribuyen a la disfunción endotelial y a la remodelación vascular en la hipertensión. (Shanahan & Furmanik, 2017)

2.4.2 Vasoconstrictores derivados del endotelio.

El péptido endotelina-1 (ET-1) y la enzima convertidora de angiotensina (ECA) son dos vasoconstrictores cruciales en la regulación del tono vascular.

Las células endoteliales responden a una variedad de estímulos, incluyendo las EROs, inflamación e hipoxia.

La ECA se expresa de manera constitutiva en el endotelio vascular, siendo particularmente prominente en los pulmones, donde participa activamente en la conversión de angiotensina I en angiotensina II (Ang II). Esta última es un potente vasoconstrictor que, al interactuar con su receptor tipo I (AT1), desencadena una serie de respuestas celulares que incluyen la producción de ROS, la liberación de factores de crecimiento y moléculas de adhesión, ET-1. (Ambrosino et al., 2022)

La producción de ET-1 resulta en un aumento de la concentración de calcio intracelular y la fosforilación, procesos que activan la cadena de miosina y conducen a la contracción del músculo liso vascular. Además, ET-1 tiene una potente capacidad

mitótica, lo que significa que puede estimular el crecimiento, la proliferación y la migración de las células del músculo liso. Estas acciones de ET-1 tienen implicaciones significativas en la regulación del tono vascular y pueden contribuir al desarrollo de diversas patologías cardiovasculares. La interacción de ET-1 con los receptores de endotelina tipo B (ETB1) en el endotelio desencadena una serie de eventos que promueven la producción óxido nítrico y prostaciclina PGI₂, dos factores clave que inducen la relajación de los vasos sanguíneos. Este mecanismo contrarregulador es esencial para mantener un equilibrio entre la vasoconstricción y la vasodilatación, asegurando así la homeostasis vascular. La liberación de ET-1 por parte del endotelio es un proceso continuo, pero es la concentración de este péptido en el plasma lo que determina su efecto fisiológico. En condiciones normales, niveles bajos de ET-1 contribuyen a un estado de vasodilatación, facilitando la adecuada vasoconstricción. Los niveles elevados de ET-1 pueden conducir a un aumento de las resistencias vasculares periféricas y por ende aumento de la presión arterial. (Ambrosino et al., 2022)

La Ang II también puede interactuar con el receptor tipo II (AT₂), que tiene efectos contra regulatorios, como la vasodilatación y la promoción de efectos homeostáticos. Sin embargo, la afinidad de Ang II por AT₂ es menor en comparación con AT₁, lo que resulta en una predominancia de los efectos mediados por AT₁ y, por ende, un impacto negativo en la presión arterial. (Ambrosino et al., 2022)

Estos mecanismos no deben ser considerados como negativos o positivos ya que el equilibrio es lo que va a asegurar el adecuado funcionamiento del organismo, es el daño endotelial lo que va a generar el desequilibrio y por ende los diferentes estados patológicos.

2.5 Diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) es una patología crónica que incide significativamente en la salud global. Se caracteriza por ser una enfermedad de naturaleza multifactorial, implicando factores genéticos, ambientales y del estilo de

vida del individuo. La DM-2 afecta primordialmente el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas. Esta alteración metabólica se debe principalmente a una deficiencia en la acción de la insulina, ya sea por una disminución en la producción o por resistencia a su efecto en los tejidos periféricos, especialmente a nivel del músculo, tejido adiposo y el hígado.

La resistencia a la insulina es el pilar central en la patogénesis de la DM2, conduciendo a un estado de hiperglicemia crónica. Este estado se asocia con un estado prooxidante y proinflamatorio que contribuye al estrés oxidativo y la inflamación sistémica, exacerbando el daño a los vasos sanguíneos tanto en la micro como la macrovasculatura, desencadenando complicaciones como lo son la neuropatía, nefropatía, retinopatía, enfermedad cardiovascular y cerebrovascular. (Fernando Carrasco et al., 2013)

2.5.1 Papel del stress oxidativo en la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2

Las células aeróbicas utilizan oxígeno como aceptor final de electrones en la cadena transportadora de electrones durante la respiración mitocondrial, proceso imprescindible para la producción de ATP. Esta reacción de reducción parcial del oxígeno genera una molécula de agua, radicales libres y EROs, compuestos necesarios para la homeostasis de los diferentes procesos celulares, sin embargo su sobreproducción genera daño endotelial ya que al ser compuestos altamente reactivos interactúan con diversas biomoléculas, como lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Siendo este proceso contribuyente al proceso de daño celular y aterogénesis. (Torres & Hernández, 2020)

2.5.1.1 Glicosilación no enzimática

Otra de las formas de obtención de energía para el organismo es mediante la reacción que utiliza la glucosa. Esta molécula, tiene la capacidad de reaccionar con el grupo amino proteico sin necesidad que medien las enzimas (Torres & Hernández, 2020).

La reacción entre la glucosa y una amina forma una base de Schiff que se convierte espontáneamente en producto de Amadori, uno de los ejemplos de un

producto de Amadori es la hemoglobina glicosilada cuando reacciona la glucosa con la globina, componente de la hemoglobina. Estos productos tienen dos destinos finales, si la hiperglicemia se corrige estos productos se desglicosilan desprendiéndose de la proteína sin causar ningún problema. Por el contrario, si la hiperglicemia persiste no hay desprendimiento de la proteína y se forma radicales libres siendo altamente oxidantes. (Olmos et al., 2009; Torres & Hernández, 2020)

Los productos de glicosilación avanzada (AGE) son los responsables del daño a órgano blanco, por ejemplo a nivel de la retina provocan la opacificación y la formación de cataratas. En los nervios periféricos se unen a los productos proteicos de la mielina provocando que ésta sea fagocitada por macrófagos proceso implicado en la fisiopatología de la neuropatía diabética. (Olmos et al., 2009)

2.5.2 Papel del stress oxidativo en el daño a órgano blanco en la diabetes mellitus.

2.5.2.1 Retinopatía diabética

Retinopatía no proliferativa

Histológicamente el primer cambio que sucede en la retina es a nivel del capilar retinal que emerge de la arteriola, donde sucede la apoptosis de los pericitos los cuales tienen la función de ser células nodrizas que rodean los capilares retinales. Al glicosilarse, la membrana de la pared capilar se modifica aumentando la permeabilidad permitiendo la salida del plasma rico en lipoproteínas que clínicamente se traduce en el fondo de ojo como “exudados duros”. (López Gálvez, 2019; Martín Manzano, 2010; Olmos et al., 2009)

La ausencia de los pericitos producto de la apoptosis de estos, provoca grietas en la pared capilar, manifestándose clínicamente como micro aneurismas. En algunos casos se generan micro trombos que ocluyen las arteriolas generando isquemia y micro infartos en la retina, en el fondo de ojo se observa la presencia de exudados algodonosos. Hasta este momento el paciente puede cursar asintomático, sin embargo,

a nivel anatómico hay destrucción de las fibras nerviosas que activan como mecanismo de defensa ante la isquemia la producción de sustancias que estimulan la angiogénesis. (Martín Manzano, 2010; Olmos et al., 2009)

Retinopatía proliferativa

La retinopatía no proliferativa consiste en la generación de nuevos vasos que invaden el cuerpo vítreo.

Sin embargo, los nuevos vasos que se forman son anormalmente frágiles y propensos a la ruptura, lo que puede llevar a hemorragias vítreas y complicaciones graves como el desprendimiento de retina. Además, estos vasos tienen una permeabilidad aumentada, lo que facilita la extravasación de sangre y proteínas en el vítreo, contribuyendo a la visión borrosa y la pérdida de la transparencia del medio ocular. La respuesta del cuerpo a estas lesiones vasculares incluye la activación de vías inflamatorias y mecanismos de cicatrización, que pueden resultar en la formación de tejido fibroso y tracción retiniana, exacerbando aún más la pérdida de visión. (López Gálvez, 2019; Torres & Hernández, 2020)

Todo este proceso es desencadenado por la generación de radicales libres producidos durante la hiperglicemia sostenida (Olmos et al., 2009; Storino, 2014; Torres & Hernández, 2020).

2.5.2.2 Nefropatía diabética

El riñón es un órgano cuya función se basa en procesos de absorción y filtración de sustancias lo que requiere de un endotelio altamente especializado con lo que respecta a la permeabilidad y requiere que su función esté íntegra.

La hiperglicemia sostenida provoca activación de mecanismos que conllevan a la liberación de sustancias proinflamatorias. Los radicales libres a nivel renal causan la peroxidación de los lípidos de membrana y alteraciones que generan cambios estructurales y funcionales a nivel de las células mesangiales y del endotelio glomerular, esto puede provocar una cascada de eventos patológicos que alteran la filtración

glomerular y la barrera de permeabilidad, esenciales para el adecuado transporte de sustancias. (Meza Letelier et al., 2017)

2.5.2.3 Neuropatía diabética.

Dentro del planteamiento de los mecanismos fisiopatológicos de la neuropatía diabética ha tomado importancia el papel de las ERO que si se presenta desequilibrio en su producción o eliminación conducen a la generación de stress oxidativo. Este fenómeno se ha asociado con diversas patologías, incluyendo la neurodegeneración y la neuropatía diabética sensitiva, donde la acumulación de EROs puede dañar componentes celulares críticos como lípidos, proteínas y el ADN mitocondrial. (Hernández-Beltrán et al., 2013)

La neuropatía diabética afecta todos los componentes del sistema nervioso periférico tanto los nervios sensitivos, motores y autonómicos, sin embargo, la neurodegeneración es más prominente en los axones de mayor longitud de las neuronas sensitivas por lo que compromete extremidades (Hernández-Beltrán et al., 2013).

2.5.2.4 Cardiopatía isquémica:

La cardiopatía isquémica, también conocida como enfermedad coronaria, se define como la patología resultante del desbalance entre la demanda y el aporte de oxígeno al musculo cardiaco (Alcalá López et al., 2017), este desequilibrio por lo general es producto de enfermedad aterosclerótica tanto en su presentación aguda como crónica.

Constituye el evento donde confluyen la clerosis, dislipidemia aterogénica y/u otras enfermedades como la diabetes mellitus y la hipertensión. Se traduce como la etapa sintomática de un estado crónico proinflamatorio, protrombótico que da como resultado en una placa ateromatosa sintomática que previamente se presentó de forma indolente (Alcalá López et al., 2017).

La fisiopatología subyacente implica no solo la aterosclerosis, sino también procesos como la inflamación, la trombosis y la disfunción endotelial (Sarre-Álvarez et al., 2018).

2.5.2.5 Enfermedad cerebrovascular

La enfermedad cerebrovascular tiene dos presentaciones la presentación isquémica en la cual trombos ocluyen la circulación cerebral y la hemorrágica en la cual hay sangrado intracerebral que también cursa con la presencia de coágulos que provocan isquemia perilesional (Shao et al., 2020).

El preámbulo de la enfermedad cerebrovascular es la asociación con otras enfermedades ya tratadas en este capítulo como la hipertensión, diabetes y dislipidemia donde los cambios que ocurren por stress oxidativo se presenta en el órgano endotelial en todo el organismo.

Posterior al evento cerebral agudo hemorrágico, se activan mecanismos generados por la isquemia que desencadenan respuestas a nivel inmunológico, cascada de la coagulación, degradación de hemoglobina, inflamación, apoptosis, necrosis, generación de radicales libres, así como expansión del hematoma, que resultan en aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, vasoespasma, déficits neurológicos, e incluso la muerte. (Shao et al., 2020)

En el caso del evento cerebral isquémico hay producción excesiva de EROs y ENOs que aumentan la producción de radicales libres los cuales generan deterioro endotelial y disfunción mitocondrial, así como la respuesta inflamatoria que derivan en apoptosis, autofagia y cambios en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

Analizando las patologías descritas en este capítulo, todas comparten como etiología el desbalance entre la producción y eliminación de radicales libres que genera la aterosclerosis, estados proinflamatorios, procoagulantes que generan el daño endotelial, las intervenciones dirigidas a equilibrar la producción y eliminación de radicales libres, y por ende, a mitigar la aterosclerosis y sus efectos proinflamatorios y

procoagulantes, podrían ser fundamentales para prevenir o retrasar la aparición de enfermedades cardiovasculares.

Capítulo 3

La cognición

La cognición es el conjunto de procesos mentales que permite adquirir, procesar, almacenar y utilizar información, se divide en dominios los cuales no son autónomos, sino que interactúan entre sí, ver cuadro 1.

El envejecimiento cognitivo es un proceso natural que implica cambios graduales en la cognición. Aunque estos cambios son normales y no equivalen a la demencia, es importante distinguir entre el envejecimiento cognitivo normal y las condiciones patológicas para poder realizar diagnóstico e intervenciones tempranas.

El concepto de vejeismo cognitivo (Leon R. & Bozanic L., 2022) está inmerso en la sociedad al normalizar los olvidos, confusión e incluso la necesidad de supervisión para la realización de actividades en los adultos mayores, lo que conlleva a normalizar tanto por los familiares como por la misma persona manifestaciones de los trastornos cognitivos, provocando a diagnósticos tardíos de la patología cognitiva.

Dominios de la cognición	
Sensación	Capacidad de detectar un estímulo: visual, auditivo, gustativo, olfatorio, táctil.
Percepción	Integración de la información sensorial
Habilidades motoras	Destreza manual, velocidad motora, reacción de tiempo, equilibrio.
Construcción a	Capacidad de copiar o producir dibujos comunes.
Atención selectiva	Lograr diferenciar entre información importante y distractora, dando atención a la importante.
Atención sostenida	Capacidad de mantener atención a lo largo del tiempo.
Memoria	

Memoria de trabajo	Capacidad de retener información en la consciencia para su uso.
Memoria de episódica	Sistema que interactúa con los procesos de almacenamiento de memoria de trabajo para codificar, mantener y recuperar información dentro y fuera del almacenamiento a largo plazo.
Memoria procedimental	Memoria necesaria para las acciones o habilidades motoras.
Memoria semántica	Proceso de almacenamiento a largo plazo de información verbal. Se mantiene intacta durante la vida útil y se continúa acumulando información.
Memoria prospectiva	Capacidad de realizar tareas en el futuro
Funcionamiento ejecutivo	Conjunto de procesos que controlan otros componentes de las capacidades cognitivas, para asegurar adecuado uso del recursos cognitivo para resolver problemas de manera eficiente y planificar para el futuro
Velocidad de procesamiento	Tiempo que se tarda en recibir, interpretar y responder a la información.
Habilidades lingüísticas	Habilidades receptivas, productivas y la capacidad de comprender el lenguaje, acceder a la memoria semántica, identificar objetos con un nombre y Responder a las instrucciones verbales con actos de comportamiento.

Tabla 1: Dominios involucrados en la cognición. Creación propia tomado de Harvey, P. D. (2019) (Harvey, 2019)

3.1 Envejecimiento cerebral

El envejecimiento es un proceso complejo que impacta cada aspecto del organismo, incluyendo el sistema nervioso y las neuronas. Con el paso del tiempo, se observan cambios significativos en la estructura y función cerebral, estos cambios incluyen la disminución de la sensibilidad de los receptores sensoriales, lo que puede afectar la percepción sensorial. Además, la pérdida del potencial motor puede resultar en una disminución de la capacidad para realizar movimientos precisos y coordinados. La reducción del nivel cognitivo es heterogénea debido a que depende de la reserva cognitiva acumulada durante la vida de la persona la cual está influenciada por factores como la educación, las experiencias vividas y la estimulación cognitiva continua. La reserva cognitiva actúa como un amortiguador contra el declive cognitivo, permitiendo mantener una función cerebral óptima.

Durante el envejecimiento, las neuronas experimentan cambios morfológicos significativos, como el acúmulo de lipofuscina, reducción en la complejidad del árbol dendrítico, lo que implica una disminución en la cantidad de ramificaciones que una neurona tiene para recibir información. Esto puede afectar la comunicación neuronal, ya que las sinapsis también disminuyen en número. Estos cambios pueden contribuir a una disminución en la plasticidad neuronal, esencial para el aprendizaje y la memoria. (Crespo-Santiago & Fernández-Viadero, 2012)

La apoptosis es un proceso fundamental en el desarrollo y mantenimiento de la homeostasia. A nivel cerebral, este mecanismo de muerte celular programada es esencial para la eliminación de neuronas que ya no son necesarias o que podrían ser perjudiciales. En el contexto del envejecimiento, la apoptosis puede llevar a una reducción en las poblaciones neuronales en varias áreas del cerebro, lo que afecta diversas funciones cerebrales. Para llevar a cabo este proceso, las neuronas poseen una maquinaria enzimática que incluye caspasas y otras proteínas que regulan la apoptosis. Estos sistemas enzimáticos no solo eliminan las células dañadas, sino que también participan en la remodelación sináptica y en la plasticidad neuronal. (Crespo-Santiago & Fernández-Viadero, 2012) Cuando un orgánulo como la mitocondria se vuelve disfuncional, se inicia un proceso conocido como autofagia. En este proceso, se forma

un auto fagosoma que es una estructura de membrana derivada del retículo endoplasmático que envuelve completamente al orgánulo destinado a ser degradado. Este auto fagosoma luego se fusiona con un lisosoma, un orgánulo que contiene una gran cantidad de enzimas hidrolíticas con actividad enzimática. Estas enzimas son particularmente activas en ambientes ácidos, lo que es fundamental para el proceso de degradación. Los lisosomas poseen bombas de protones en su membrana que activamente transportan hidrogeniones hacia el interior del auto fagosoma, reduciendo así el pH y creando el ambiente ácido necesario para que las enzimas hidrolíticas realicen su función degradativa. Este mecanismo no solo es esencial para la eliminación de componentes celulares dañados, sino que también contribuye en la regulación de la homeostasis celular. (Galloway et al., 2019)

Al concluirse la digestión los subproductos como aminoácidos simples, monosacáridos y lípidos simples, son extraídos del auto fagosoma y enviados al citoplasma a través de transportadores localizados en su membrana donde serán reutilizados en diversas vías metabólicas de síntesis de proteínas. Estos residuos, conocidos como lipofuscina, son indicativos del envejecimiento celular y pueden afectar la función neuronal. La lipofuscina se compone de moléculas no degradables, generalmente lípidos, que se acumulan y forman agregados citoplasmáticos, lo que puede interferir con la transmisión de señales y la plasticidad neuronal. (Crespo-Santiago & Fernández-Viadero, 2012; Galloway et al., 2019)

3.2 Cambios en la cognición asociados al envejecimiento.

3.2.1 Procesamiento de la información:

El procesamiento de la información es un fenómeno complejo que involucra múltiples componentes cognitivos la atención, la memoria de trabajo y la memoria a largo plazo son elementos que interactúan entre sí para permitir la comprensión y el almacenamiento de la información.

La memoria de trabajo actúa como un sistema activo que manipula y mantiene la información relevante para las tareas en curso, forma parte de lo que está almacenado

en la memoria a largo plazo para que sea accesible en un momento dado. La capacidad de este sistema es particularmente limitada, por lo que puede haber una evocación parcial de esta información. Esta memoria es dinámica y puede contener información que está siendo activamente procesada así como datos que están temporalmente fuera del foco principal de atención. (Dumas, 2015)

Con el envejecimiento, pueden surgir desafíos en la capacidad para controlar el foco de atención. Los adultos mayores pueden experimentar dificultades para mantener la información relevante en el centro de atención y para excluir la información irrelevante. Esto puede afectar negativamente el rendimiento en tareas que requieren la selección y el procesamiento de información pertinente. Además, puede haber una disminución en la habilidad para suprimir la atención a la información irrelevante una vez que ha entrado en la memoria de trabajo. Estos cambios en la atención y la memoria de trabajo con la edad pueden llevar a que el foco de atención este poco delimitado, permitiendo que más información, tanto pertinente como no pertinente, ocupe el espacio de trabajo cognitivo. Esto puede resultar en una sobrecarga de la memoria de trabajo y una disminución en la eficiencia del procesamiento de la información. (Dumas, 2015)

3.2.2 Atención y memoria de trabajo:

El estudio de la atención y la memoria operativa en diferentes grupos etarios es fundamental para comprender cómo estas capacidades cognitivas se ven afectadas por el envejecimiento. Las investigaciones de Díaz et al (Flores Villavicencio et al., 2020) proporcionan una visión valiosa, destacando que la capacidad de retener y procesar información de manera secuencial, como en la tarea de retención de dígitos, tiende a disminuir con la edad. Este fenómeno se observa claramente en la comparación entre los grupos de mediana edad y los de edad avanzada, donde los últimos muestran un rendimiento significativamente menor. (Flores Villavicencio et al., 2020)

La disminución en la eficiencia de la memoria de trabajo, como se evidencia en la tarea de sustracción, sugiere que las estrategias cognitivas utilizadas para el cálculo mental y la manipulación de información también se ven comprometidas. Además, la

atención auditiva, evaluada a través de la prueba de la letra correcta, indica que aunque ciertos aspectos de la atención pueden permanecer estables en la mediana edad, la susceptibilidad a errores aumenta con la edad avanzada. (Flores Villavicencio et al., 2020)

Estos hallazgos son consistentes con la literatura existente que sugiere que el envejecimiento está asociado con cambios en la velocidad de procesamiento, la capacidad de inhibir distracciones y la flexibilidad cognitiva. Sin embargo, es importante considerar que la variabilidad individual en el envejecimiento cognitivo es considerable y puede estar influenciada por factores como la educación, la ocupación, el estilo de vida y la salud general. (Dumas, 2015; Flores Villavicencio et al., 2020)

3.2.3 Memoria inmediata y memoria diferida:

La memoria inmediata, también conocida como memoria de trabajo, es crucial para realizar tareas cotidianas y se refiere a la capacidad de mantener activa una pequeña cantidad de información durante un corto período de tiempo. Por otro lado, la memoria diferida implica la capacidad de recordar información después de un intervalo de tiempo, lo que requiere un proceso de consolidación de la memoria más profundo. (Flores Villavicencio et al., 2020) Díaz et al., en su investigación concluyen que, en el grupo de 45 a 64 años, la retención de palabras como 'gato', 'pera', 'mano', 'fresa', 'vaca', 'codo' es relativamente alta, lo que indica no hay compromiso de la memoria de trabajo. Sin embargo, en los grupos de mayor edad, de 74 a 85 años o más, se observa una disminución en la capacidad de recordar estas palabras. (Flores Villavicencio et al., 2020)

Respecto a la memoria de evocación espontánea diferida, Díaz et al., utilizaron la técnica de evocación de palabras se utilizó pidiéndoles que recordaran palabras de una lista previamente presentada. Los resultados indicaron que los participantes de mediana edad, específicamente aquellos entre 45 y 64 años, mostraron una mayor capacidad para recordar palabras en comparación con los participantes de 74 años o más, concluyendo que a mayor edad existe un menor nivel de retención de palabras;

aunque entre más ensayos se realizaron con la misma tarea las personas logran recordar una mayor cantidad de palabras. Esto implica que la memoria puede ser entrenada y mejorada con práctica constante, incluso en etapas posteriores de la vida. (Flores Villavicencio et al., 2020)

Se evaluaron las memorias diferidas por claves mediante la agrupación de palabras en categorías, el grupo de 45 a 54 años mostró una habilidad superior para almacenar y recuperar palabras en comparación con los grupos mayores a 74 años los cuales retenían menor cantidad de palabras y no lograban realizar la asociación a categorías establecidas. (Flores Villavicencio et al., 2020)

En la evaluación de la memoria diferida de reconocimiento se solicitó a los participantes que reconocieran de un grupo de más de 14 palabras las que habían memorizado previamente. Los adultos entre 45 y 54 años mostraron un nivel adecuado de retención y categorización de información, mientras que los adultos mayores, de 74 a 85 años o más, experimentaron una disminución en estas habilidades. (Flores Villavicencio et al., 2020)

3.3 Enfermedades neurodegenerativas

Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por la presencia de inflamación crónica, apoptosis y necrosis neuronal, lo que resulta en la pérdida progresiva de neuronas y la función cerebral. Los metales redox activos, como el cobre y el hierro, están presentes en el cerebro y juegan un papel dual. Por un lado, son esenciales para varias funciones biológicas, pero por otro, su desequilibrio puede fomentar la formación de EROs. (Singh et al., 2019)

La presentación clínica de las enfermedades neurodegenerativas puede variar ampliamente, desde trastornos del movimiento hasta demencias y atrofas sistémicas. Sin embargo, la sintomatología clínica no siempre refleja directamente el perfil molecular de la enfermedad, lo que puede complicar el diagnóstico y el tratamiento. La propagación de proteínas patológicas y la afectación secuencial de regiones cerebrales

son fenómenos observados en múltiples enfermedades neurodegenerativas, sugiriendo un posible mecanismo fisiopatológico común. (Singh et al., 2019)

3.3.1 Mecanismos fisiopatológicos en las enfermedades neurodegenerativas

3.3.1.1 Hipótesis inflamatoria

Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por la presencia de neuroinflamación. Esta inflamación cerebral es una respuesta natural del sistema inmunitario para proteger al cerebro de infecciones y lesiones, al cronificarse constituye la génesis de las enfermedades neurodegenerativas (Bai et al., 2022).

Los astrocitos y la microglía, células gliales del sistema nervioso central, juegan roles cruciales en la regulación de la respuesta inflamatoria en el cerebro. En condiciones fisiológicas, la microglía actúa como la primera línea de defensa del cerebro, manteniendo un entorno cerebral saludable y respondiendo rápidamente a las señales de daño o infección. Sin embargo, factores como la acumulación de proteínas beta-amiloide (βA), el estrés oxidativo causado por EROs puede activar patológicamente a estas células. La microglía activada libera una variedad de sustancias proinflamatorias como interleucina-1 α (IL-1 α), interleucina-1 β (IL-1 β), factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) incluyendo interleucinas y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), que pueden exacerbar la neuro inflamación y promover la disfunción neuronal. (Bai et al., 2022)

Además, la microglía activada puede inducir la activación de astrocitos, que bajo ciertas condiciones pueden adquirir un fenotipo proinflamatorio, liberando más mediadores inflamatorios y EROs. Aunque los astrocitos tienen funciones neuro protectoras, como la inhibición de la agregación de βA , su activación prolongada puede resultar en efectos perjudiciales. (Bai et al., 2022)

3.3.1.2 Stress oxidativo

Uno de los aspectos primordiales en la patogénesis de las enfermedades neurodegenerativas como la EP y EA es la producción de radicales libres y el estrés

oxidativo. Estos procesos patológicos están implicados en la degeneración neuronal característica de estas enfermedades (Bai et al., 2022; Chang & Chen, 2020).

La alta demanda de oxígeno provoca que el sistema de antioxidantes a menudo sea insuficiente para neutralizar completamente los productos de oxidación y nitratación, lo que contribuye al exceso de EROs y ERNs. Además, el cerebro contiene una alta concentración de lípidos poliinsaturados, que son particularmente susceptibles a la oxidación. Los radicales libres pueden causar cambios y modificaciones en estas biomoléculas, que son muy sensibles a ellos. Estos cambios pueden servir como marcadores de daño celular y estrés oxidativo. (Singh et al., 2019)

El peroxinitrito, en particular, es un oxidante potente que puede causar daño directo al ADN, lo que lleva a la fragmentación de este y a posibles cambios genéticos. Este proceso tiene la capacidad de inducir daño genético (Chang & Chen, 2020).

En la EP, la generación de radicales libres está estrechamente relacionada con el metabolismo de la dopamina que en sí misma puede sufrir auto oxidación, produciendo radicales libres que contribuyen al daño neuronal. Además, la disfunción mitocondrial y la inflamación crónica son factores que agravan la situación, llevando a un círculo vicioso de daño celular y muerte neuronal. (Chang & Chen, 2020) El peroxinitrito puede afectar negativamente la síntesis de neurotransmisores críticos, como la dopamina la cual es esencial para la regulación del movimiento y la coordinación, y su deficiencia está en el centro de los síntomas motores de la EP. La tirosina hidroxilasa (TH), la enzima que cataliza la tasa limitante en la síntesis de dopamina, es particularmente susceptible al daño por peroxinitrito. La nitración de los residuos de tirosina y la modificación de las cisteínas en la TH pueden resultar en una disminución significativa de su actividad catalítica, lo que a su vez reduce la producción de dopamina. (Chang & Chen, 2020)

Un hallazgo post mortem en los pacientes con EP es la disminución significativa en la cantidad de glutatión (GSH), un antioxidante crítico que se sintetiza en el citoplasma y luego es transportado a las mitocondrias, donde ejerce su función protectora. Sin embargo, en condiciones de estrés oxidativo, como las que se encuentran

en la EP, el GSH puede agotarse, lo que lleva a un aumento en la apoptosis celular. (Bjørklund et al., 2021; Chang & Chen, 2020)

Se ha demostrado una deficiencia en GSH en la sustancia nigra de pacientes con EP, y la magnitud de esta reducción se relaciona con la gravedad de la enfermedad (Bjørklund et al., 2021; Chang & Chen, 2020).

3.3.1.3 Hipótesis de los iones metálicos

Los iones metálicos como el cobre (Cu), el hierro (Fe) y el zinc (Zn) desempeñan roles cruciales en numerosos procesos biológicos y son vitales para el mantenimiento de la homeostasis del cuerpo humano. Estos elementos son componentes esenciales de muchas enzimas y proteínas y están involucrados en la regulación de la expresión génica y la transmisión de señales celulares. El hierro, por ejemplo, es fundamental en el transporte de oxígeno y en la función de las células cerebrales, mientras que el zinc juega un papel importante en la función inmunológica y en la reparación del ADN. (Bai et al., 2022)

El aumento en los niveles Zn puede regular al alza la actividad del receptor de glutamato, lo cual aumenta la producción de EROs (Bai et al., 2022). También está implicado en la patogénesis de las enfermedad de Alzheimer (EA) al influir en la formación y agregación de las proteínas beta-amiloide ($A\beta$) y tau. Por otro lado, el cobre y el hierro en su forma libre son catalizadores eficientes en la generación de EROs a través de reacciones de Fenton y Haber-Weiss, lo que puede contribuir al estrés oxidativo. (Bai et al., 2022)

3.3.1.2 Hipótesis Tau.

La proteína tau, que en condiciones normales estabiliza los microtúbulos, sufre un proceso de hiperfosforilación que altera su función y estructura, contribuyendo a la patogénesis de las enfermedades neurodegenerativas. Este proceso es regulado por un desequilibrio en la actividad de las proteínas quinasas y fosfatasas, siendo un indicador temprano de la enfermedad, incluso antes de la manifestación clínica de síntomas. (Bai et al., 2022)

El estrés oxidativo interactúa con las proteínas quinasas para inducir aún más la fosforilación de tau. Esta interacción lleva a la formación de neuro fibrillas patológicas y a la desestabilización de los microtúbulos, lo que resulta en una interrupción del transporte axonal y la señalización neuronal. Además, el estrés oxidativo puede inducir apoptosis y alteraciones en el ciclo celular de las neuronas, exacerbando la neurodegeneración. (Bai et al., 2022)

La acumulación de tau hiperfosforilada no solo contribuye a la disfunción neuronal, sino que también promueve la generación de EROs, creando un ciclo vicioso que perpetúa el daño celular (Bai et al., 2022).

3.3.2 Enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer, identificada por primera vez hace más de un siglo, sigue siendo la principal causa de demencia a nivel mundial. A pesar de los avances significativos en la comprensión de su patología, aun no se han desarrollado tratamientos curativos o que detengan su progresión.

Esta enfermedad neurodegenerativa se caracteriza por una disfunción cognitiva y pérdida de memoria en sus etapas iniciales, que eventualmente afectan las actividades de la vida diaria, causando un profundo impacto social y en la calidad de vida de los pacientes y de sus familias (Sienes Bailo et al., 2022).

Los esfuerzos de investigación en los últimos años han estado enfocados en comprender mejor los mecanismos subyacentes de la enfermedad, como la formación de placas de beta-amiloide y ovillos neurofibrilares de proteína tau, que son indicativos de la enfermedad. Aunque la causa exacta de la EA aún no se comprende en su totalidad, se ha identificado una combinación de factores genéticos, ambientales y de estilo de vida que contribuyen a su desarrollo. (Sienes Bailo et al., 2022)

El estrés oxidativo en el cerebro es un factor significativo en la patología de la EA. En el contexto de la EA, se ha observado tres mecanismos principales: (Bai et al., 2022),

1. Desequilibrio en la homeostasis de metales de transición, como el hierro y el cobre, que en exceso pueden catalizar la formación de ROS, exacerbando el estrés oxidativo. Interacción de estos metales con los péptidos beta-amiloide ($A\beta$) puede promover la formación de agregados tóxicos.
2. La activación y sobreexpresión de oxidasas, como las enzimas NADPH oxidasa y MAO-B, también juegan un papel importante en el aumento del estrés oxidativo. Estas enzimas están involucradas en la producción de ROS y su sobreexpresión puede llevar a un estado prooxidante en el cerebro, lo que puede ser particularmente perjudicial en el contexto de enfermedades neurodegenerativas. (Bai et al., 2022)
3. La disfunción mitocondrial, ya que las mitocondrias son responsables de la producción de energía celular y son una fuente significativa de ROS. Cuando las mitocondrias no funcionan correctamente, no solo disminuye la producción de energía, sino que también aumenta la liberación de ROS, lo que contribuye aún más al estrés oxidativo y al daño neuronal. (Bai et al., 2022)

3.3.2.1 Cascada amiloide:

La hipótesis de la cascada de amiloide es una teoría central en la investigación de la EA. Propone que la enfermedad comienza con una alteración en la proteína precursora de amiloide (APP), que luego se hidroliza para formar el péptido beta-amiloide ($A\beta$). Según esta teoría, la acumulación anormal de péptido $A\beta$ en el cerebro conduce a la formación de placas seniles, que son depósitos extracelulares de material proteico. Estas placas son una de las características patológicas distintivas de la EA y se cree que contribuyen a la neurodegeneración y los síntomas de demencia asociados con la enfermedad. La hipótesis sugiere que la enfermedad puede ser el resultado de una producción excesiva de $A\beta$ o de una eliminación insuficiente de este péptido, lo que lleva a su acumulación. (Bai et al., 2022)

El estrés oxidativo influye en la modificación de la APP hacia la formación de $A\beta$. Los oxidantes y los productos de la oxidación pueden incrementar la expresión de APP, lo que a su vez puede promover la agregación de $A\beta$. Además, se ha observado que los prooxidantes pueden disminuir los niveles de APP de longitud completa y la forma

secretada de α APP, sugiriendo que el estrés oxidativo podría favorecer la vía amiloide. (Bai et al., 2022)

3.3.3 Enfermedad de Parkinson.

La enfermedad de Parkinson (EP) es una condición neurodegenerativa crónica y progresiva que afecta a millones de personas en todo el mundo. La fisiopatología de la EP es compleja y multifactorial, involucrando tanto factores genéticos como ambientales que contribuyen a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra pars compacta del cerebro. Esta pérdida neuronal es la responsable de los síntomas motores característicos de la enfermedad, como la bradicinesia, el temblor en reposo, la rigidez y la inestabilidad postural. Además, la EP también se manifiesta con síntomas no motores, que incluyen alteraciones del sueño, cognitivas y autonómicas, reflejando el compromiso de otras vías neuronales no dopaminérgicas. (Chang & Chen, 2020)

Los estudios post mortem han revelado la presencia de niveles elevados de 4-hidroxi-2-nonenal (HNE), un marcador de peroxidación lipídica, así como modificaciones carbonilo en proteínas solubles y productos de oxidación de ADN y ARN, como la 8-hidroxi-desoxiguanosina y la 8-hidroxi-guanosina. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial juegan un papel importante en la patogénesis de la EP. La acumulación de daño oxidativo puede desencadenar una serie de eventos que llevan a la muerte celular y a la progresión de la enfermedad. (Chang & Chen, 2020)

La fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas es un campo complejo y multifacético, donde el daño endotelial y el estrés oxidativo juegan roles críticos. El endotelio, siendo el regulador principal de la homeostasis vascular, modula procesos clave como el balance entre vasoconstricción y vasodilatación, y su disfunción puede preceder cambios morfológicos. Por otro lado, el estrés oxidativo, causado por un desequilibrio entre la generación de especies oxidantes y la capacidad de neutralización

de los sistemas endógenos antioxidantes, participa en la oxidación de ácidos nucleicos, proteínas y lípidos, contribuyendo así al daño cerebral progresivo.

Intervenciones tempranas que apunten a mitigar estos factores toman relevancia no solo por su potencial para modificar la progresión de la enfermedad, sino también en su impacto en la morbilidad y, por consiguiente, en el ámbito social y económico, la disminución de la progresión de enfermedades neurodegenerativas podría traducirse en una mejora de la calidad de vida de los pacientes y una reducción en la carga para los sistemas de salud y la sociedad en general. Se ha demostrado que intervenciones en estilos de vida a través de la nutrición pueden retrasar o evitar la aparición de las enfermedades neurodegenerativas.

Capítulo 4

Antecedentes históricos modelos nutricionales mediterránea, DAHS y MIND

4.1 Dieta mediterránea: Un modelo nutricional que evoluciona con la historia.

La dieta mediterránea como la conocemos hoy en día es el resultado de las influencias de muchas culturas que ha evolucionado con los hitos más importantes de la historia.

Sus inicios se remontan a la antigüedad, en la costa mediterránea localizada en el valle del Nilo, lugar de la civilización antigua y avanzada, y las dos grandes cuencas del Tigris y el Éufrates, donde se desarrollaron las civilizaciones de los Sumerios, Asirios, Babilonios y Persas (Altomare et al., 2013). Debido a su situación geográfica y ser la tierra de las culturas más importantes como los poderosos cretenses, luego los fenicios, posteriormente eruditos griegos y por último los romanos se consideró el lugar de encuentro para las poblaciones de oriente y occidente lo cual facilitó la fusión gastronómica. Los cultivos que crecían de forma espontánea en esta región eran los olivos y vinateras siendo la base fundamental de la dieta la conocida como la “triada mediterránea” (Capurso, 2024), compuesta por pan-vino-aceite de oliva. Conforme se asentaban los pueblos aledaños y se modificaba la estructura social y económica mediante la crianza de animales como cabras y ovejas, se agregaron derivados lácteos, pero continuaba siendo predominantemente vegetariana constituyendo el aceite de oliva el principal componente graso. (Capurso, 2024) Con la caída del imperio romano en el año 476 d.c da inicio la edad media, periodo caracterizado por la invasión de los barbaros en territorios del imperio, conquistando no solo tierras, sino también los estilos de vida y alimentación. La tradición romana se enfrenta con la de los pueblos germánicos, quienes tenían una estrecha relación armoniosa con el bosque, adquiriendo sus productos de este siendo la caza, agricultura y recolección la principal fuente de recursos. Se dedicaban a la crianza de cerdo de engorde, cultivo de huertos con hortalizas y a diferencias de las costumbres mediterráneas el cultivo de granos los disponía para la producción de cerveza, siendo la “tríada bárbara” carne, manteca y cerveza. Al ser dos culturas opuestas en temas de alimentación, la fusión fue parcial. (Altomare et al., 2013) Con la expansión comercial se crean rutas comerciales como la ruta de la seda la cual comunicaba a Asia, Europa y África con el Mediterráneo, fue la primera vía comerciales importantes que permitió el intercambio de especias, seda,

joyas, entre otros. Este acceso a diferentes productos como especias entre ellos la pimienta, canela, clavo de olor, entre otros aporta un nuevo sazón a la dieta mediterránea. (Cartwright, 2021)

El mayor cambio a nivel de la dieta mediterránea se presenta para el siglo IX d.c cuando los árabes cruzaron el Estrecho de Gibraltar y conquistaron España, las regiones del suroeste de Francia, Italia con la introducción de especias vegetales conocidas o utilizadas sólo por las clases sociales más adineradas quienes tenían el poder adquisitivo para consumirlas como caña de azúcar, arroz, cítricos, berenjenas y espinacas, agua de rosas, naranjas, limones, almendras y granadas. Las conquistas se extendieron hasta América fusionando sabores con productos provenientes del Nuevo Mundo como la papa, tomates, chiles, maíz y leguminosas, complementando lo que hoy se conoce como dieta mediterránea. (Altomare et al., 2013) Los alimentos que conforman la dieta mediterránea se observan en la figura 1.

Si bien es cierto la dieta mediterránea es un modelo nutricional que data de la antigüedad, no es hasta la década de los 50's que toma relevancia como modelo nutricional saludable gracias a investigaciones realizadas por el fisiólogo, nutricionista y científico de la salud pública estadounidense Ancel Keys (Montani, 2021).

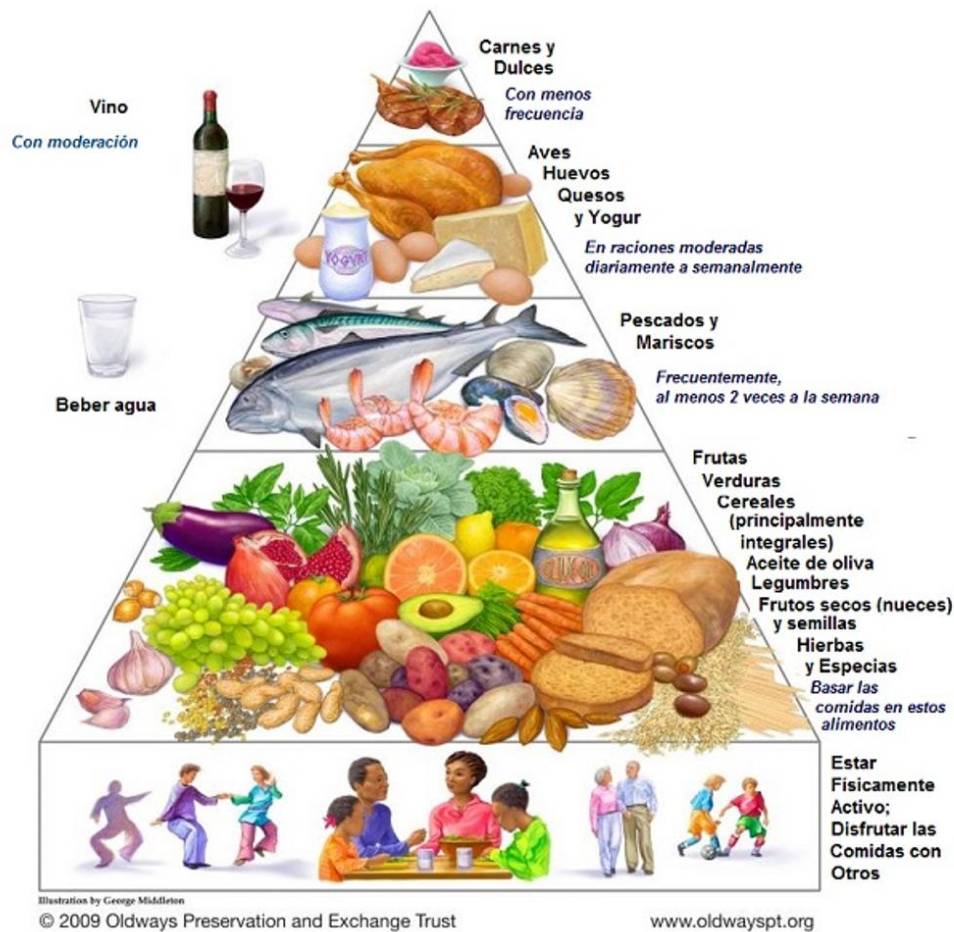


Ilustración 1: Pirámide dieta mediterránea

Tomado de Oldways Preservation and Exchange Trust. (2009). *Mediterranean diet pyramid*. Retrieved from <http://www.oldwayspt.org>

Ansel Keys en la década de los 40's toma un particular interés por la enfermedad cardiovascular, y para la década de los 50's observa la gran variación en la tasa de eventos cardiovasculares entre países con diferentes patrones de alimentación y estilos de vida, por lo que propone la realización de un estudio epidemiológico, comparativo (Montani, 2021), contando con el apoyo de colegas de varios países da como resultado "el estudio de siete países" donde participaron Estados Unidos, Finlandia, Países Bajos, Italia, Grecia, Antigua Yugoslavia, Japón. La hipótesis principal del estudio fue que la tasa de enfermedad coronaria en poblaciones e individuos variaría en relación con sus características físicas y estilo de vida, particularmente en la composición grasa de la

dieta y los niveles de colesterol sérico. Concluyeron que los patrones dietéticos en el Mediterráneo y en Japón en la década de 1960 se asociaban con bajas tasas de enfermedad coronaria y mortalidad por todas las causas. (*The Seven Countries Study - The First Epidemiological Nutrition Study, since 1958*, s. f.) Los estudios realizados en adulto mayores evidenciaron que una dieta y un estilo de vida saludables se asocian con un bajo riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad por todas las causas, además que una dieta saludable y suficiente actividad física también pueden retrasar el deterioro cognitivo y disminuir el riesgo de depresión. Este estudio fue el que asocio por primera vez la dieta mediterránea con disminución de morbilidad, y dio pie a estudios posteriores acerca de los beneficios para la salud y ambientales. El mismo se ha extendido por más de 50 años, con resultados respecto a la relación de la enfermedad cardio metabólica y la dieta mediterránea.

La dieta mediterránea no solo ha aportado recetas para una vejez saludable, sino elementos culturales inmateriales al continuar las tradiciones mediterráneas del compartir durante las comidas afirmando la identidad familiar y comunitaria, resaltando valores como la hospitalidad, buena vecindad, dialogo intercultural e intergeneracional y creatividad siendo esencial el respeto a la diversidad cultural, edad y clases sociales, esto se evidencia en los espacios sociales, festejos y celebraciones donde se agrupan personas indiferentes a su estatus social. También abarca ámbitos como la artesanía y la fabricación de recipientes para el transporte, conservación y consumo de alimentos donde las mujeres desempeñan un papel fundamental en la transmisión de técnicas y conocimientos relacionados con la dieta mediterránea, siendo las poseedoras y trasmisoras de las técnicas culinarias, enseñando a las generaciones venideras el respeto por los ritmos estacionales, respeto y honra a las fiestas del calendario. Los mercados locales de alimentos también desempeñan un papel fundamental como espacios culturales y lugares de transmisión de la dieta mediterránea, donde la práctica cotidiana de intercambios fomenta la concordia y el respeto mutuo por lo anterior, la dieta mediterránea en 2010 la UNESCO declaró patrimonio cultural inmaterial de la humanidad. (*La dieta mediterránea - patrimonio inmaterial - Sector de Cultura - UNESCO*, s. f.)

4.2 Dieta DASH: un modelo nutricional más allá de la hipertensión.

A inicios de la década de los 90's en Estados Unidos ante el aumento de enfermedades como diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipidemia con sus consecuentes eventos cardiovasculares, el Instituto Nacional de salud (NIH siglas en inglés) financió varios proyectos cuyo objetivo de estudio fueron el impacto de las intervenciones dietéticas específicas para el tratamiento de la hipertensión (Appel et al., 1997) y el impacto que tendría en las complicaciones cardiovasculares. El estudio incluyó sujetos hipertensos y no hipertensos a quienes se les aconsejó seguir únicamente las recomendaciones dietéticas específicas sin otros cambios a nivel de estilo de vida para evitar sesgos, descubriendo que la alimentación impactaba disminuyendo entre 6-11 mmHg tanto en personas hipertensas como normotensas. (Appel et al., 1997)

Aunque la dieta DASH nace para el control de la hipertensión arterial, en estudios posteriores se demuestra el impacto positivo en otros factores de riesgo cardiovascular como enfermedad cerebrovascular, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, el perfil lipídico, la tolerancia a la glucosa con disminución de la HbA1c, enfermedad hepática no alcohólica mediante control de peso (Katsiki et al., 2022), la salud ósea al aumentar la densidad mineral ósea y prevenir la reabsorción ósea (Valentino et al., 2014) y el efecto neuro protector ante enfermedades neurodegenerativas. (Llerena Llerena & Cruz Hidalgo, 2024)

Alimento	Porción	Frecuencia consumo
Granos o cereales	½ taza cereal cocido 1 rebanada de pan 28 g cereal seco	6-8 porciones al día
Verduras	1 taza de hortalizas hoja verde crudas	4-5 porciones al día

	<p>½ taza verduras crudas o cocinadas cortadas</p> <p>½ taza jugo de verduras</p>	
Frutas	<p>½ taza de fruta fresca, congelada o en conserva</p> <p>½ taza de jugo de frutas.</p>	4-5 porciones al día
Lácteos descremados bajos en grasa	<p>1 taza de leche o yogurt</p> <p>42,5 gramos de queso.</p>	2-3 porciones al día
Carnes magras, aves y pescados	<p>1 huevo</p> <p>28 gramos</p>	6 porciones al día
Frutos secos, semillas, legumbres	<p>1/3 taza frutos secos</p> <p>2 cucharadas de mantequilla de maní</p> <p>2 cucharadas de semillas</p> <p>½ taza legumbres cocinadas</p>	4-5 porciones semanales
Grasas y aceites	<p>1 cucharadita margarina suave</p> <p>1 cucharadita aceite vegetal</p> <p>1 cucharadita de mayonesa</p> <p>2 cucharadas de aderezo</p>	2-3 porciones al día
Dulces y azúcar	<p>1 cucharada de azúcar, jalea o mermelada</p> <p>½ taza de helados</p>	5 porciones o menos por semana

Tabla 2: Porciones recomendadas para dieta DASH de 2000 kcal Creación propia tomado de (Mayo Clinic, 2023).

4.4 Diferencias entre modelos nutricionales DASH y mediterránea

Muchas son las similitudes entre los modelos nutricionales DASH y mediterráneo por su alto consumo de frutas, vegetales leguminosas y nueces, reduciendo el consumo de carnes rojas y limitando el consumo de dulces.

Sus diferencias son sutiles por ejemplo la dieta mediterránea nace de la investigación de costumbres del mediterráneo no solamente como un patrón de alimentación, sino como la cuna cultural de la región, DASH surge como una intervención no farmacológica para control de hipertensión arterial.

Respecto los alimentos la dieta DASH limita el consumo de alimentos procesados y comidas rápidas que para el momento histórico de la dieta mediterránea no estaban disponibles. En la dieta DASH una de sus principales intervenciones es limitar el consumo de sal, que no es discutido en dieta mediterránea.

El modelo nutricional DASH es enfático en el consumo de oligoelementos como calcio, magnesio y potasio mientras que la dieta mediterránea prioriza el consumo de fibra.

4.3 Dieta MIND: Una fusión para la cognición.

En el año 2015, en la Universidad Rush en Chicago, se analizó el impacto de la dieta sobre el deterioro cognitivo tomando como base los ensayos aleatorizados de la dieta mediterránea y DASH, observando los efectos protectores sobre la cognición. En este contexto nace la dieta MIND (Mediterranean-DASH Diet Intervention for Neurodegenerative Delay), la cual basó los componentes dietéticos en los patrones nutricionales mediterráneo y DASH, con principal énfasis en los alimentos naturales de origen vegetal, que retrasan la progresión o la aparición del deterioro cognitivo.

Algunos micronutrientes con importante impacto a nivel de la cognición, que pueden ser suplementados mediante la dieta son (Polizzi, 2023), (Martínez García et al., 2018):

4.3.1 Vitaminas:

- a. Vitamina B1 (Tiamina): Actúa como coenzima en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y aminoácidos de cadena ramificada. Participa en la síntesis de mielina. Interviene en el inicio de la propagación del impulso nervioso, posiblemente en la transmisión colinérgica y serotoninérgica a través de efecto sobre los canales de sodio. (Hernando-Requejo, 2018)
- b. Vitamina B12 (cobalamina): Se ha demostrado bajo rendimiento en pruebas cognitivas asociado a deficiencia de vitamina B12 con relación a cambios anatómicos y fisiológicos, así como la producción de ADR y ARN. Contribuye en la neurodegeneración mediante los mecanismos como cambios en la barrera hematoencefálica, disminución de la eliminación de las EROs, alteración en la regulación inmune y daño a la sustancia blanca por deficiencias en la metilación de la proteína básica de mielina. (Aguilar-Navarro et al., 2023)
- c. Vitamina B9 (ácido fólico): La presencia de folato bajo e hiperhomocisteinemia se considera un factor de riesgo de demencia y depresión (Hernando-Requejo, 2018). La suplementación con ácido fólico (800 µg/día) durante tres años en personas (50-70 años) con hiperhomocisteinemia muestra una mejora en la memoria y en la velocidad de procesamiento de la información y en la de respuesta sensorial y motora. (Martínez García et al., 2018)
- d. Vitamina D: El cerebro tiene la capacidad de sintetizar la forma activa de vitamina D, predominantemente a nivel del hipotálamo y las grandes neuronas de la sustancia negra. Ésta se encarga de la regulación genética que permite a las células sintetizar productos relevantes en respuesta a señales y estímulos rutinarios. Además, cumple una función neuro protectora a través de la modulación de neurotrofinas. (Balion et al., 2012)
- e. Hierro: Importante en el proceso de mielinización de las neuronas y en la síntesis de neurotransmisores (catecolaminas y GABA) (Martínez García et al., 2018).
- f. Yodo: Influye de forma indirecta en el funcionamiento cognitivo a través de la síntesis de hormonas tiroideas (Martínez García et al., 2018).

4.3.2 Antioxidantes:

Se ha descubierto estrecha relación entre stress oxidativo y el deterioro cognitivo por lo que el consumo de antioxidantes en la dieta puede prevenir la aparición y evolución de este, algunos antioxidantes que se encuentran en la dieta son vitaminas C y E, betacarotenos, zinc y selenio.

- a. Vitamina C: Interviene en la síntesis de neurotransmisores (catecolaminas y serotonina), protegiendo al tejido nervioso del estrés oxidativo.
Existe una relación inversamente proporcional entre sus niveles séricos y el deterioro cognitivo (Pearson et al., 2017).
- b. Zinc: Interviene en el metabolismo energético, las defensas antioxidante e inmunitaria y en la síntesis de neurotransmisores. Se ha demostrado asociación entre bajos niveles de zinc y presencia de deterioro cognitivo (Markiewicz-Żukowska et al., 2015).
- c. Carotenoides: La luteína y la zeaxantina son potentes antioxidantes y antiinflamatorios con función neuro protectora ante el estrés oxidativo e inflamatorio.

4.3.3 Alimentos incluidos en la dieta MIND:

4.3.3.1 Dietas basadas en plantas

Acción neuro protectora. Los participantes del estudio que siguieron la dieta MIND, redujeron su riesgo de padecer Alzheimer en un 53% (Morris et al., 2015).

4.3.3.2 Frutos oscuros

Alto contenido de antocianinas y flavonoles, antioxidantes que ayudan a reducir la formación de placas (Polizzi, 2023).

- Granadas: contiene punicalagina antiinflamatorio que retarda la degeneración de la microglía en el sistema nervioso central.
- Bayas: antioxidantes poli fenólicos que retardan la formación de placas.
- Tomates contienen licopeno reduce la formación de tumores y la neuro inflamación.

4.3.3.3 Verduras de hojas verdes oscuras

Son beneficiosas en detener la neuro inflamación y suplementación de micronutrientes (Polizzi, 2023).

- Clorofila: Actúa amplificando el transportando oxígeno en la sangre.
- Vitaminas del complejo B: Ayudan a disminuir niveles de homocisteína el cual es un factor de riesgo independiente para EA.
- Calcio: Ayuda a almacenar y recuperar recuerdos y en la liberación de neurotransmisores.
- Óxido nítrico: Mejora la circulación vascular y reduce riesgo cardiovascular.
- Vitamina E: Retraso aparición y progreso de deterioro cognitivo.

4.3.3.4 Vegetales crucíferos

Contienen sulforafano, fitoquímico que protege contra enfermedades neurodegenerativas (Polizzi, 2023).

En el año 2014 se publicó el estudio transversal “Cruciferous Vegetable Intake Is Inversely Correlated with Circulating Levels of Proinflammatory Markers in Women”, muestra de 1005 mujeres donde se compararon niveles de Interleucinas proinflamatorias contra la dieta, demostrando mayor efecto antiinflamatorio asociado al consumo de vegetales crucíferos específicamente (Jiang et al., 2014) demostrando menores niveles séricos de IL-1 β , IL-6 y TNF- α en aquellas mujeres que consumían mayor cantidad de vegetales crucíferos.

Entre ellos se encuentra el brócoli, repollo, rúcula, coles de Bruselas, repollo verde y morado, coliflor, col rizada, rábano picante, hojas de mostaza y berros. (Jiang et al., 2014)

4.3.3.5 Ácidos grasos omega-3

Pueden reducir la neuro inflamación a través de la disminución del stress oxidativo y prevenir el deterioro cognitivo, sin embargo, la suplementación aún no es concluyente principalmente en EA (Polizzi, 2023).

- ALA (ácido alfa-linolénico) se encuentra en las algas, el lino molido, las semillas de chía, las semillas de cáñamo, la soya y las nueces.
 - DHA (ácido docosahexaenoico)
- DHA (ácido docosahexaenoico) componente estructural en las membranas celulares cerebrales predominantemente a nivel de la corteza en áreas relacionadas con funciones cognitivas como la memoria y el aprendizaje. Además, confiere protección ante enfermedades neurodegenerativas por su capacidad antiinflamatoria a nivel cerebral.
- EPA (ácido eicosapentaenoico) mejora la función cerebral por su papel a nivel de las membranas influyendo en la comunicación interneuronal.

4.3.3.6 Verduras de hoja verde

Contiene altos niveles de vitamina A, C, E y K, y folato con propiedades antiinflamatorias y antioxidantes proporcionando protección cerebral contra el daño oxidativo y la oxidación (Polizzi, 2023).

4.3.3.7 Nueces

Aportan grasas saludables, antioxidantes y vitamina E.

La vitamina E mejora la función cognitiva al proteger las membranas celulares del daño oxidativo (Polizzi, 2023).

4.3.3.8 Frutos rojos

Poseen altos niveles de flavonoides y antioxidantes, que mejoran la memoria y la función cognitiva (Polizzi, 2023).

4.3.3.9 Legumbres

Fuente de proteínas vegetales, fibra y otros nutrientes esenciales, como el hierro, el magnesio y el folato. Estabilizan los niveles de glucosa en sangre, crucial para la función cerebral (Polizzi, 2023).

4.3.3.10 Granos enteros

Los granos enteros e integrales son ricos en fibra, vitamina B y antioxidantes (Polizzi, 2023).

- Avena: cumple papel en la salud digestiva
- Arroz integral: fundamentales para el funcionamiento cerebral.

4.3.3.11 Pescado

El pescado principalmente pescado graso tienen alto contenido de ácidos grasos omega-3 (Polizzi, 2023).

4.3.3.12 Aves de corral

Fuentes magras de proteína, contienen nutrientes esenciales, como vitaminas del grupo B (Polizzi, 2023).

4.3.3.13 Aceite de oliva

Rico en grasas monoinsaturadas y antioxidantes, con acción antiinflamatorios y neuro protectora.

4.3.3.14 Vino

Consumido con moderación, aporte de resveratrol y otra serie de antioxidantes que pueden tener efectos neuro protectores.

Consumo recomendado una copa al día para mujeres y dos copas para hombres (Polizzi, 2023).

4.3.4 Alimentos que deben limitarse según dieta MIND

Varias son las razones por las cuales estos alimentos deben ser limitados entre ellos por su papel proinflamatorio lo cual contribuye al desarrollo de la aterogénesis y de la neuroinflamación ambos procesos de gran relevancia en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares y neurodegenerativas.

Por otra parte, la disbiosis intestinal es inducido por el consumo de alimentos ultra procesados, altos en azúcares y grasas. Estos alimentos pueden alterar la composición y la función de la microbiota, llevando a una condición proinflamatoria que afecta la permeabilidad intestinal dando como resultado inflamación crónica local, con la migración de lipopolisacáridos hacia el sistema circulatorio, lo que contribuye a un estado de inflamación crónica sistémica. Este fenómeno, conocido como "meta-inflamación", se ha asociado con el desarrollo de enfermedades crónicas como la obesidad, la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas. (Laudanno, 2023)

4.3.4.1 Carnes rojas

Poseen alto contenido de grasas saturadas que producen inflamación y stress oxidativo lo que conlleva a mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (Polizzi, 2023).

4.3.4.2 Mantequilla

Ricas en grasas trans y saturadas las cuales aumentan colesterol LDL que es un promotor de inflamación (Polizzi, 2023).

4.3.4.3 Queso

Aporta gran cantidad de grasas saturadas

4.3.4.4 Dulces

Contiene altos niveles de azúcar procesado, grasas trans y saturadas que se encuentra en los dulces y productos de pastelería. Se recomienda evitarlos (Polizzi, 2023).

4.3.4.5 Comida rápida

Incluye a la comida rápida y aquellos que su preparación sea frita, contienen altos niveles de grasas trans y sal aumentando el riesgo de padecer enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares (Polizzi, 2023).

El estudio pivote que da como resultado la dieta MIND “MIND diet slows cognitive decline with aging” (Morris et al., 2015) utiliza un sistema de puntuación a las porciones de alimentos ingeridos, cada ítem se califica 0, 0.5, 1 según la frecuencia de consumo, siendo 15 la mejor puntuación; este sistema es la base para la confección de plan de alimentación, se observa en la tabla 2.

Alimento	0	0.5	1
Verduras de hoja verde	≤2 porciones semanales	> 2 a <6 porciones por semana	≥6 porciones semanales
Otras verduras	<5 porciones semanales	5 - <7 semanales	≥1 porción al día
Bayas	<1 porción semanal	1 porción por semana	≥2 porciones semanales
Nueces	<1 porción al mes	1 porción al mes - <5 porciones semanales	≥5 porciones semanales

Aceite de oliva	No es aceite primario		Aceite primario utilizado
Mantequilla, margarina	>2 porciones al día	1-2 porciones al día	<1 porción al día
Queso	>7 porciones semanales	1-6 porciones semanales	<1 ración semanal
Cereales integrales	<1 porción al día	1-2 porciones al día	≥3 porciones al día
Pescado (no frito)	Raramente	1-3 porciones al mes	≥1 comidas semanal
Frijoles	<1 comida semanal	1-2 comidas semanales	>3 comidas/semana
Aves de corral	<1 comida semanal	1 comida semanal	≥2 comidas semanales
Carne roja y derivados	>7 comidas semanales	4-6 comidas semanales	<4 comidas semanales
Comida rápida	>4 comidas por semana	1—3 comidas semanales	<1 comidas semanal
Pastelería y dulces	>7 porciones semanales	5-6 porciones semanales	<5 porciones semanales

Vino	>1 copa al día o nunca	1-mes 6 semanales	1 copa al día
------	------------------------	-------------------	---------------

Tabla 3: Puntuación dieta MIND, creación propia tomada de (Morris et al., 2015)

Los tres modelos nutricionales tienen como base la dieta mediterránea con modificaciones ya sea restricción de sal, calórica o bien con predominio de alimentos con evidencia de ser mejores para la neuro protección, a continuación, se observan de forma comparativa los 3 modelos.

Cantidad	Modelo mediterráneo	Modelo DASH	Modelo MIND
Alta	Aceite de Oliva (exclusivo)	---	---
	Pescado	---	---
	Granos integrales	Granos integrales	Granos integrales
	Frutas	Frutas	Bayas
	Verduras	Verduras	Verduras de hojas verdes
	Papas	---	---
	Leguminosas	Leguminosas	Frijoles
	Nueces	Nueces	Nueces
	Semillas	Semillas	Semillas
	---	Diario bajo en grasa	---
Moderado	Aves de corral	Aves de corral	Aves de corral
	---	Pescado	Pez
	Alcohol	---	Alcohol
	---	---	Aceite de oliva

	Productos lácteos enteros	---	---
Poco	Carne roja	Carne roja	Carne roja
	Carne procesada	---	---
	Dulces	Dulces	Dulces o pasteles
	---	Grasa saturada	---
	---	Sodio <2400 mg/d	---
Restringido	---	---	Queso
	---	---	Mantequilla
	---	---	Comidas rápidas

Tabla 4: Comparación de los 3 modelos nutricionales. Creación propia. Tomado de (Duplantier & Gardner, 2021).

Capítulo 5

Mecanismos Celulares y Modelos Nutricionales: Impacto de las Dietas DASH, MIND y Mediterránea en el Envejecimiento Saludable

Envejecimiento saludable: el nuevo paradigma de la geriatría.

El envejecimiento es un proceso continuo, heterogéneo, individual, universal y acumulativo que inicia desde el momento del nacimiento y se extiende hasta el final de la vida, donde se producen cambios físicos, fisiológicos, genéticos, inmunológicos que van a desencadenar en la extinción del individuo.

Se ha intentado definir la “normalidad” en la vejez, sin embargo, son muchas las variables que influyen en el transcurso de la vida, y esta etapa es el resultado de la interacción entre factores sociales, económicos, psicológicos, espirituales, emocionales, vivencias, creencias, estilos de vida como realización de ejercicio, consumo de sustancias, nutrición, y coexistencia de patologías entre otros. No es posible definir este momento de la vida ni la creación de intervenciones, programas o proyectos si se omite esta individualidad.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce la diversidad en el proceso de envejecimiento y promueve el concepto de "envejecimiento saludable", enfatizando la importancia de mantener la capacidad funcional, que incluye tanto la capacidad intrínseca del individuo como la interacción con su entorno. Este enfoque holístico sugiere que el bienestar en la vejez no se centra únicamente en la ausencia de enfermedades, sino en la preservación de la autonomía y la habilidad para realizar actividades significativas. (*Informe Mundial sobre el envejecimiento y la salud, 2015*)

La capacidad funcional se refiere a la habilidad de una persona para realizar las actividades que le permiten encargarse del auto cuidado (actividades básicas de la vida diaria), mantener autonomía cotidiana (actividades instrumentales de la vida diaria) y su interacción con el medio (actividades avanzadas de la vida diaria). Tiene dos componentes fundamentales: la capacidad intrínseca y el entorno. (*Informe Mundial sobre el envejecimiento y la salud, 2015*)

La capacidad intrínseca es definida por la OMS como “la combinación de todas las capacidades físicas y mentales con las que cuenta una persona” (*Informe Mundial sobre el envejecimiento y la salud, 2015*), en este escenario es posible realizar

intervenciones para impactar y mejorar la misma con la intención de procurar optimizar la calidad de vida durante la vejez.

Otro componente de la capacidad funcional con influencia directa sobre el envejecimiento es el entorno, el cual comprende los factores externos que involucran microambientes como lo la familia, el hogar, y macro ambiente como lo son el trabajo y la sociedad (*Informe Mundial sobre el envejecimiento y la salud*, 2015). Múltiples investigaciones se han realizado acerca de la influencia del desarrollo socioeconómico y la expectativa de vida, determinando la relación directa entre menor ingreso económico, menor esperanza de vida y mayor presencia de dependencia así como de comorbilidades. (*Informe Mundial sobre el envejecimiento y la salud*, 2015; Kowal et al., 2012)

El entorno debe ser analizado no solo en el contexto actual, sino el que se desarrolló la vida considerando el ámbito educativo, social, político, económico, laboral, familiar, entre otros; ya que este antecedente va a influir en la condición de salud, agregando el concepto de “inequidad en salud” (Salaverry García, 2014), el cual hace referencia a las oportunidades derivadas como lo son el acceso desigual a los servicios de salud, condiciones de vivienda y nutrición inadecuada (Salaverry García, 2014), siendo en la vejez un determinante a nivel social: las redes de apoyo, vivienda adecuada; físico: diagnóstico, seguimiento, progresión de enfermedades, acceso a sistemas de salud; económico: adquisición de alimentos saludables, fármacos, stress generado por condiciones económicas adversas, y procedimientos de salud, recreación, etc.; dando como resultado las diferencias en las condiciones de cada persona. (*La influencia de los entornos en el envejecimiento saludable. El desarrollo de la Red Mundial de la OMS de Ciudades y Comunidades Amigables con las Personas Mayores*, 2023)

Para que pueda existir la relación entre el entorno y la capacidad intrínseca hay otra variable, la actitud, esta es totalmente individual y va a depender de factores psicológicos, arraigo a creencias, principalmente, por ejemplo, una persona en un entorno de pobreza extrema, con discapacidad motora, una vivienda sin condiciones adecuadas para su problema de movilidad tiene un entorno desfavorable, limitación en la capacidad intrínseca y bajo estas condiciones tener la sensación de plenitud. Esta es

una variable que no podemos impactar de forma directa, pero si podemos trabajar en mejorar el entorno e incentivar a la persona en trabajar en la capacidad intrínseca.

Aunque es cierto, para mejorar la calidad de vida en la vejez hay muchas intervenciones, algunas no dependen directamente de acciones individuales como la mejora de los entornos para que sean amigables con el adulto mayor (4), mejorar la repartición del dinero permitiendo adecuados ingresos a los adultos mayores, adquisición de viviendas dignas; otras intervenciones son individuales como la nutrición, que impacta directamente sobre la capacidad intrínseca al modificar algunas enfermedades crónicas no transmisibles evitando complicaciones.

Se analizaron patrones dietéticos identificando 3 que han demostrado modificar aparición y curso de enfermedades: dieta mediterránea, dieta DASH y dieta MIND.

El envejecimiento saludable es un concepto integral que abarca mucho más que la ausencia de enfermedades. Implica un control efectivo de las condiciones crónicas, previniendo su progresión y manteniendo un estado funcional, cognitivo, social y biológico óptimo.

Los capítulos previos han destacado la importancia de comprender el daño endotelial y el estrés oxidativo, que son factores comunes en el desarrollo tanto de enfermedades crónicas no transmisibles como de trastornos neurodegenerativos. Abordar estos procesos puede ser clave para promover un envejecimiento saludable. La reducción del daño endotelial y el manejo del estrés oxidativo pueden conducir a un mejor control de las enfermedades crónicas, lo que a su vez puede resultar en una mejor calidad de vida durante los años dorados.

La investigación continúa revelando cómo los estilos de vida saludables, la nutrición adecuada y la actividad física regular contribuyen significativamente a mitigar estos procesos biológicos adversos. Además, el apoyo social y un ambiente enriquecedor también juegan un papel crucial en el bienestar de las personas mayores.

La medicina preventiva y las intervenciones tempranas son fundamentales para un envejecimiento exitoso, permitiendo a los individuos no solo vivir más tiempo, sino también disfrutar de esos años adicionales con independencia y plenitud.

5.1 Modelo mediterráneo.

La dieta mediterránea, reconocida por su rica diversidad y beneficios nutricionales, ha sido objeto de estudio desde la investigación de los siete países en la década de 1950. Esta dieta se caracteriza por un alto consumo de frutas, verduras, legumbres, cereales integrales, aceite de oliva y pescado, lo que contribuye a una menor incidencia de enfermedades cardiovasculares y una mayor longevidad. Los estudios han demostrado consistentemente que este patrón alimentario contribuye a la prevención de enfermedades crónicas y mejora la calidad de vida.

En el año 2010, la UNESCO reconoció la dieta mediterránea como Patrimonio Cultural Inmaterial de la Humanidad, no solo por sus ventajas para la salud, sino también por su valor cultural e histórico. Este reconocimiento resalta la importancia de las tradiciones alimentarias y los conocimientos transmitidos a través de generaciones, que forman parte integral de la identidad y el estilo de vida de las comunidades mediterráneas. (Altomare et al., 2013)

La dieta mediterránea es más que un conjunto de alimentos; es una filosofía de vida que enfatiza la calidad de los ingredientes, la biodiversidad, el respeto por el medio ambiente y la importancia de compartir las comidas en compañía resaltando la importancia de la socialización. La sostenibilidad es otro pilar fundamental de esta dieta, promoviendo el uso de productos locales y de temporada, así como técnicas de cultivo y pesca responsables.

La dieta mediterránea ha sido de los primeros modelos nutricionales en analizarse, a partir del estudio de los 7 países que fue el pionero, se han generado múltiples estudios, a continuación, se tratarán algunos de los más relevantes.

5.1.1 Estudios pivote que desarrollaron la investigación de la dieta mediterránea.

5.1.1.1 Estudio de los 7 países (The Seven Countries Study - The First Epidemiological Nutrition Study, since 1958, s. f.)

El Estudio de los Siete Países, iniciado por Ancel Keys en la década de 1950, marcó un hito en la investigación nutricional y epidemiológica al establecer una correlación entre la dieta mediterránea y la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares. Este estudio pionero, que abarcó desde 1958 hasta 2014.

La hipótesis principal fue que la tasa de enfermedad coronaria en poblaciones e individuos variaría en relación con sus características físicas y estilo de vida, particularmente en la composición grasa de la dieta y los niveles de colesterol sérico.

El objetivo fue explorar la asociación de la dieta, con otros factores de riesgo y las tasas de enfermedad entre poblaciones y entre individuos dentro de las poblaciones, utilizando medidas estándar de equipos de encuestas capacitados, con codificación y análisis de datos ciego.

El estudio se dividió en dos fases principales. La primera fase, centrada en la epidemiología de las enfermedades cardiovasculares, involucró a 16 cohortes de hombres de mediana edad en siete países diferentes (Estados Unidos, Finlandia, Países bajos, Italia, Grecia, Antigua Yugoslavia, Japón), para la elección de éstos tomaron en cuenta los hábitos culturales, alimentarios y estilos de vida sustancialmente contrastantes, y, aunque la incidencia y mortalidad de la enfermedad coronaria para ese momento era desconocida, se partió de la hipótesis que esta variables también era contrastante. En este primer cohorte; se recopilaron datos a través de encuestas sobre estilos de vida y factores de riesgo durante períodos de seguimiento de 5 y 10 años. La segunda fase, enfocada en la epidemiología del envejecimiento saludable, amplió las encuestas para incluir aspectos variados de la salud en poblaciones ancianas de nueve cohortes europeas, con datos de mortalidad recogidos durante 50 años hasta 2014.

Correlaciones históricas entre las grasas saturadas, colesterol sérico y enfermedad coronaria.

Las observaciones iniciales partieron de la investigación entre el consumo de grasas saturadas, los niveles séricos de colesterol y la incidencia de enfermedad coronaria, sin embargo, a los 5 años de seguimiento se mostraron fuertes asociaciones entre estas tres variables. Sin embargo la investigación no pudo arrojar conclusiones de causalidad debido a que las asociaciones fueron de tipo transculturales con bajo nivel de evidencia, sin embargo estas observaciones dieron pie para estudios posteriores.

Lecciones estudio de los 7 países

- Relacionó la dieta, estilo de vida y enfermedad cardiovascular en diferentes poblaciones.
- Identificó factores de riesgo cardiovascular como la hipercolesterolemia, hipertensión arterial, diabetes y el tabaquismo.
- Uno de los hallazgos más significativos fue el reconocimiento de la Dieta Mediterránea como un modelo nutricional óptimo, asociado con una menor incidencia de enfermedades cardíacas.
- Demostraron que los patrones alimentarios en el Mediterráneo y en Japón en la década de 1960 se asociaban con bajas tasas de enfermedades coronarias y de mortalidad por todas las causas.
- Investigaciones posteriores han reforzado la idea de que una dieta rica en vegetales, frutas, cereales integrales, pescado y aceite de oliva, junto con un estilo de vida activo, se asocian a un bajo riesgo de enfermedad cardiovascular y de mortalidad por todas las causas.
- Los estudios en poblaciones de edad avanzada han demostrado consistentemente que una dieta y un estilo de vida saludables se asocian a un bajo riesgo de enfermedad cardiovascular y de mortalidad por todas las causas.

Hallazgos del estudio a los 25

Se asevera los hallazgos del primer cohorte, reafirmando la importancia de los niveles séricos de colesterol, la ingesta de grasa saturada en la incidencia de la enfermedad coronaria.

Se agrega información acerca de antioxidantes con el consumo de flavonoides los cuales demostraron disminuir la mortalidad por cardiopatía coronaria. Otro de los factores de riesgo que se analizó fue el consumo del tabaco, el cual muy difundido para la época.

En el ámbito dietético, se relaciona de forma positiva el consumo de carnes a excepción del pescado, mantequilla, margarina con mortalidad por coronariopatía.

Hallazgos del estudio a los 50 años de seguimiento

A inicios de la década de los 60's, se observa mayor consumo de grasa saturadas y grasas trans en el norte de Europa lo cual se relacionó de forma directa con los datos acerca de mortalidad por patología coronaria. En contraparte, en la región mediterránea resaltaba el consumo de grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas, solo superado por Japón. Esta sospecha fue reafirmada ante los hallazgos de menor causa de mortalidad por todas las causas fue menor en la zona rural de Creta, área mediterránea.

Se asoció el consumo de sacarosa con mayores tasas de mortalidad por cardiopatía coronaria, lo cual no se demostró en el caso de los azúcares naturales.

Otra de las diferencias a nivel cultural en ambos cohortes fue la inserción de las comidas rápidas con alto contenido de grasa, carbohidratos, azúcares dejando de lado productos naturales como el almidón.

La influencia del Estudio de los Siete Países persiste en la actualidad, inspirando a las guías dietéticas modernas y a las políticas de salud pública orientadas a mejorar la nutrición y prevenir enfermedades crónicas.

5.1.1.2 Estudio Lyon Diet Heart. (De Lorgeril et al., 1999)

El Estudio Lyon Diet Heart ha proporcionado evidencia significativa sobre los beneficios de la dieta mediterránea en la prevención secundaria de enfermedades cardíacas.

Este ensayo aleatorizado se centró en pacientes que ya habían sufrido un infarto de miocardio, con el objetivo de determinar si una dieta mediterránea podría disminuir la probabilidad de eventos cardíacos recurrentes. Los resultados, tras 27 meses de seguimiento, revelaron una reducción notable en la tasa de recurrencia de eventos cardíacos graves en el grupo que siguió la dieta mediterránea en comparación con aquellos que siguieron una dieta occidental más convencional.

Los investigadores observaron tres grupos de resultados: el primero incluyó la muerte cardíaca y los infartos de miocardio no mortales; el segundo añadió eventos secundarios graves como angina inestable, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca y embolias; y el tercero incluyó todos los eventos anteriores más aquellos menores que requirieron hospitalización. En cada uno de estos grupos, el número de eventos fue significativamente menor en el grupo de la dieta mediterránea. Por ejemplo, en el primer grupo, hubo 14 eventos en el grupo de la dieta mediterránea en comparación con 44 en el grupo control. Estos hallazgos han tenido un impacto profundo en las recomendaciones dietéticas para la prevención cardiovascular, destacando la importancia de los modelos nutricionales salud cardiovascular.

Este estudio subraya la relevancia de una dieta rica en frutas, verduras, granos integrales y pescado, destacando el papel crucial del ácido linolénico. Este ácido graso esencial es el precursor de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, como el araquidónico y el docosahexaenoico, que son fundamentales para mantener la integridad celular y la función neurológica.

Los ácidos grasos omega-3, presentes en alimentos como el pescado, han demostrado tener efectos cardioprotectores a través de diversos mecanismos. Estos incluyen la prevención de arritmias cardíacas, la reducción de la inflamación mediante la disminución de la síntesis de citocinas y mitógenos, la estimulación de la producción

de óxido nítrico por el endotelio, propiedades antitrombóticas, y la capacidad de actuar como precursores de prostaglandinas y leucotrienos. Además, estos ácidos grasos tienen la capacidad de inhibir el proceso de aterosclerosis, lo que contribuye a la salud cardiovascular al contrarrestar los efectos nocivos de los radicales libres.

La notable disminución en las tasas de recurrencia de eventos coronarios observada en el Estudio Lyon, incluso cuando los niveles de lípidos y lipoproteínas eran comparables, sugiere que otros factores de riesgo modificables tienen un impacto significativo en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV). Esto resalta la importancia de considerar un enfoque holístico en la prevención de ECV, donde la dieta juega un papel fundamental junto con otros factores de estilo de vida.

5.1.1.3 Estudio PREDIMED (Estruch et al., 2013)

Este ensayo multicéntrico, realizado en España, involucró a 7447 participantes de entre 55 y 80 años con alto riesgo cardiovascular por la presencia de DM-2 o al menos tres de los siguientes factores de riesgo: consumo de tabaco, hipertensión, dislipidemia, sobrepeso u obesidad; pero sin enfermedad cardíaca clínica manifiesta. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a una de tres dietas: una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva extra virgen, una dieta mediterránea suplementada con nueces, y una dieta control baja en grasas. El objetivo principal del estudio fue evaluar la tasa de eventos cardiovasculares graves, como infartos de miocardio, accidentes cerebrovasculares o muerte por causas cardiovasculares. Tras un seguimiento medio de 4.8 años, el ensayo proporcionó evidencia convincente de que una dieta mediterránea enriquecida con aceite de oliva virgen extra o nueces puede reducir significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en individuos con alto riesgo. Estos hallazgos han tenido un impacto profundo en las recomendaciones dietéticas para la prevención de enfermedades cardiovasculares y continúan influenciando las pautas de salud pública a nivel mundial.

La relevancia del estudio PREDIMED reside en su enfoque preventivo, subrayando el papel de la nutrición en la salud cardiovascular y proporcionó una base sólida para investigaciones posteriores.

Posteriormente se generaron múltiples estudios epidemiológicos, así como metaanálisis que apoyan estos hallazgos, además de explicar las vías mediante las cuales la dieta mediterránea tiene un impacto tan importante a nivel de la salud cardiovascular.

5.1.2 Beneficios de la dieta mediterránea: mecanismos implicados.

5.1.2.1 Efecto antioxidante.

La dieta mediterránea es reconocida por su rica composición de antioxidantes derivados de fuentes vegetales. Estos antioxidantes, como la vitamina C, vitamina E, β -caroteno, glutatión, licopeno y una variedad de polifenoles, juegan un papel crucial en la protección contra el estrés oxidativo, que puede causar daño celular y contribuir al desarrollo de enfermedades crónicas. Los polifenoles, en particular, no solo actúan como antioxidantes, sino que también influyen en importantes vías de señalización celular. Por ejemplo, pueden interactuar con receptores celulares y proteínas para modificar la expresión génica y desencadenar respuestas fisiológicas. (Nani et al., 2021; Urquiaga et al., 2017)

Los estudios han demostrado que una mayor ingesta de polifenoles está asociada con una reducción significativa en el riesgo de enfermedades cardiovasculares. El estudio PREDIMED, por ejemplo, encontró que aquellos que consumían más polifenoles tenían un 46% menos de riesgo de ECV en comparación con aquellos que consumían menos. Además, los polifenoles pueden inhibir enzimas que están implicadas en la patogénesis de enfermedades cardiovasculares, como la 5-lipoxigenasa, la xantina oxidasa, la NADPH oxidasa y la enzima convertidora de angiotensina. (Nani et al., 2021; *PREDIMED Prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares con dieta mediterránea.html*, s. f.; Urquiaga et al., 2017)

Además de su acción antioxidante, los polifenoles modulan vías de señalización que son fundamentales para la regulación de procesos inflamatorios y metabólicos. Por ejemplo, algunos flavonoides pueden afectar la vía del factor de transcripción NF-kB, conocido por su papel en la inflamación y la inmunidad, inhibiendo su capacidad de unirse al ADN y su actividad transcripcional. También pueden influir en la vía de la sirtuina, aumentando la actividad de la histona deacetilasa dependiente de NAD, lo que a su vez regula la transcripción de múltiples proteínas involucradas en la longevidad y el metabolismo. (Urquiaga et al., 2017)

Los polifenoles a nivel del tracto gastrointestinal superior, ejercen una acción antioxidante, neutralizando los hidroperóxidos derivados de los alimentos y formando complejos con metales de transición. Esta actividad mitiga el estrés oxidativo que ocurre después de las comidas, conocido como estrés oxidativo postprandial. El vino tinto, consumido tradicionalmente en la dieta mediterránea, es particularmente rico en polifenoles y se ha demostrado que su ingesta durante las comidas puede prevenir la oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados presentes en la dieta. Esto se traduce en una reducción de la formación de lipoperóxidos, malondialdehído y LDL oxidadas en el plasma, marcadores todos ellos de daño celular y estrés oxidativo. (Nani et al., 2021; Shao et al., 2020; Urquiaga et al., 2017)

Además, una vez que los polifenoles alcanzan el colon, son parcialmente metabolizados por la microbiota colónica. Este proceso de metabolización da lugar a la formación de compuestos más pequeños, que, aunque son diferentes de los polifenoles originales, conservan o incluso pueden aumentar la capacidad bioactiva. Estos metabolitos pueden ejercer efectos beneficiosos en el cuerpo, como la modulación de la respuesta inflamatoria, la protección contra enfermedades cardiovasculares y la mejora de la salud intestinal. (Nani et al., 2021; Urquiaga et al., 2017)

5.1.2.2 Consumo de fibra

La fibra alimentaria constituye la fracción comestible de las plantas, que resiste la digestión en el intestino delgado y juega un papel vital en el mantenimiento de la

salud digestiva y en la prevención de enfermedades crónicas. Las fibras insolubles, como la celulosa, que se encuentran principalmente en cereales integrales, contribuyen a la masa fecal y facilitan el tránsito intestinal, lo que ayuda a prevenir el estreñimiento y a promover la regularidad. Por otro lado, las fibras solubles, como la inulina, obtenidas del consumo de verduras, frutas, legumbres, cebada y avena, tienen la capacidad de fermentarse en el intestino grueso, produciendo sustancias que pueden tener efectos protectores contra enfermedades cardiovasculares y digestivas. (Reynolds et al., 2022; Urquiaga et al., 2017)

Los estudios prospectivos han demostrado una asociación inversa entre la ingesta de fibra dietética y el riesgo de eventos coronarios, tanto fatales como no fatales, sugiriendo que un aumento en la ingesta de fibra puede llevar a una disminución significativa en el riesgo cardiovascular. Además, los estudios de intervención han observado efectos beneficiosos de la fibra dietética sobre los factores de riesgo cardiovascular, incluyendo la mejora de las dislipidemias, la reducción de la presión arterial y la mejora del control de la glucosa en sangre. Estos efectos se deben en parte a la capacidad de la fibra de disminuir la absorción de grasas y azúcares en los alimentos, lo que ayuda a regular los niveles de colesterol y glucosa plasmáticos y, por ende, a prevenir enfermedades cardiovasculares y la diabetes. (Reynolds et al., 2022; Urquiaga et al., 2017)

Además de sus efectos cardiovasculares y digestivos, la fibra alimentaria también juega un papel importante en la regulación del peso corporal. Actúa como un factor de saciedad, lo que significa que puede ayudar a disminuir la ingesta energética total y facilitar el control del peso. Esto es especialmente relevante en el contexto de una sociedad donde la obesidad y el sobrepeso son problemas de salud pública crecientes. Al incluir una cantidad adecuada de fibra en la dieta, se puede contribuir a un estilo de vida más saludable y a la prevención de una variedad de condiciones crónicas. (Reynolds et al., 2022)

5.1.2.3 Papel de los fitoesteroles

Los esteroides vegetales, también conocidos como fitoesteroides, son sustancias de origen natural presentes en las plantas que tienen una estructura química similar al colesterol humano (Sanclemente et al., 2012). Estos se encuentran en una variedad de alimentos de origen vegetal, tales como los cereales integrales, las semillas, los frutos secos, las legumbres y los aceites vegetales, y su consumo regular se ha asociado con beneficios para la salud cardiovascular (Sanclemente et al., 2012; Urquiaga et al., 2017). La capacidad que tienen para competir por su similitud con el colesterol les permite la incorporación en las micelas; las cuales son estructuras que ayudan a la absorción lipídica intestinal, con reducción de la absorción local de colesterol y disminución a su vez de los niveles séricos, con impacto directo en el proceso de la aterogénesis (Sanclemente et al., 2012; Urquiaga et al., 2017).

5.1.2.4 Ácidos grasos monoinsaturados

El aceite de oliva virgen es reconocido por sus múltiples beneficios principalmente la protección contra enfermedades cardiovasculares y cognitivas. Esta protección se atribuye a su composición única de grasas, en las cuales se incluye una alta concentración de ácidos grasos monoinsaturados, como el ácido oleico, y una baja proporción de ácidos grasos saturados, poliinsaturados y compuestos polifenólicos antioxidantes, que evitan la oxidación de las partículas de LDL.(Urquiaga et al., 2017) Por otro lado, cumple también funciones antitrombóticas, antiinflamatorias, anticancerígenas, vasodilatadoras e hipotensoras, lo que amplía aún más el espectro de protección del aceite de oliva virgen. El consumo regular de este aceite no solo mejora el perfil lipídico al reducir el colesterol total y los triglicéridos, sino que también aumenta el colesterol HDL. (Urquiaga et al., 2017)

5.1.2.5 Omega 3 y su efecto antiinflamatorio

La prevalencia de ácidos grasos saturados y el desequilibrio entre los ácidos grasos omega-6 y omega-3 en la dieta occidental, especialmente es un factor que contribuye a perfiles proinflamatorios y al aumento del riesgo de enfermedades crónicas. La dieta Mediterránea, rica en pescados y mariscos, ofrece una proporción más equilibrada de estos ácidos grasos. (Innes & Calder, 2018; Urquiaga et al., 2017) El equilibrio entre los ácidos grasos omega 3 y omega 6 es trascendental especialmente debido a sus roles opuestos en la inflamación. Los ácidos grasos omega 6, como el ácido linoleico poseen propiedades proinflamatorias, mientras que los ácidos omegas 3, como el ácido eicosapentaenoico y el ácido docosahexaenoico tienen propiedades antiinflamatorias. Un desequilibrio en favor de los ácidos omega 6 puede contribuir al desarrollo de enfermedades crónicas como la obesidad, la diabetes y la arteriosclerosis, que están asociadas con la inflamación crónica. Por otro lado, un adecuado balance a favor de omega 3 puede ayudar a prevenir o mitigar estas patologías. (Innes & Calder, 2018) La dieta moderna tiende a ser rica en omega 6 debido al uso generalizado de aceites vegetales, mientras que el consumo de omega 3 es a menudo insuficiente. Para mejorar este balance, se recomienda aumentar la ingesta de alimentos ricos en omega 3, como el pescado azul, las semillas de chía y lino, y considerar la reducción del consumo de aceites ricos en omega 6. (Innes & Calder, 2018; Urquiaga et al., 2017)

5.1.2.6 Probióticos:

Los probióticos, esos microorganismos vivos que se encuentran en alimentos fermentados, son reconocidos por sus potenciales beneficios para la salud cardiovascular, función intestinal y el sistema inmunológico. Aunque se ha sugerido que pueden reducir los marcadores inflamatorios y, por ende, el riesgo de aterosclerosis es importante señalar que la evidencia científica aún no es concluyente. (Urquiaga et al., 2017)

La dieta mediterránea, rica en alimentos como el yogurt, el queso, las olivas y el vino, es una fuente natural de estos microorganismos. La inclusión de estos alimentos

en la dieta diaria podría ser una forma deliciosa y nutritiva de apoyar la diversidad y función de la microbiota intestinal, siempre y cuando se consuman en las cantidades adecuadas y como parte de una dieta equilibrada y saludable. (Urquiaga et al., 2017)

5.1.2.7 Efecto de la dieta mediterránea en la microbiota

La microbiota intestinal es un ecosistema complejo y dinámico que desempeña un papel crucial en la salud humana, está compuesta por bacterias, hongos, virus, arqueas y protistas. Los cuatro filos principales de bacterias - Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria y Proteobacteria albergan una diversidad de cepas que, en equilibrio, contribuyen positivamente a la fisiología y el metabolismo. (Martín-Peláez et al., 2020)

La dieta mediterránea, conocida por su riqueza en fibra dietética, carbohidratos complejos y grasas saludables, ha demostrado tener un impacto positivo en la microbiota intestinal por diversos mecanismos (De Filippis et al., 2016):

- a. Aumento de AGCC los cuales se han asociado con mejoría de la función inmunológica, protección contra enfermedades inflamatorias, cardiovasculares y cognitivas.
- b. Aumento de la presencia de bacterias como *Prevotella* y ciertos Firmicutes, que son conocidos por su capacidad para degradar la fibra. Éstos juegan un papel importante en la fermentación de fibras dietéticas, produciendo ácidos grasos de cadena corta como resultado.
- c. Alta disponibilidad de fibra proveniente de los alimentos, su consumo regular puede contribuir a un ecosistema intestinal más diverso y saludable. (De Filippis et al., 2016; Dominguez et al., 2021)

Es importante destacar que no todas las dietas basadas en vegetales tienen los mismos beneficios, aquellas que priorizan alimentos vegetales integrales y minimizan el consumo de productos procesados son más beneficios para la salud lo cual es la base de la dieta mediterránea (De Filippis et al., 2016).

La disbiosis intestinal tiene repercusiones negativas para la salud. En el caso de la DM-2, hay una disminución en las poblaciones de Firmicutes y otras bacterias productoras de butirato, junto con un aumento en patógenos oportunistas y bacterias reductoras de sulfato, estos cambios en la microbiota pueden estar relacionados con la resistencia a la insulina, como lo demuestra el aumento de los niveles séricos de BCAA. Especies como *Prevotella copri* y *Bacteroides vulgatus* han sido vinculadas a este fenómeno, sugiriendo una relación entre la biosíntesis de BCAA por parte del microbioma y la resistencia a la insulina. Además, estimulan la secreción de hormonas como el GLP-1 y el GLP-2, que son esenciales para mejorar la sensibilidad a la insulina y promover la salud de las células β pancreáticas. Por otra parte, la disbiosis puede incrementar la permeabilidad intestinal, lo que permite que componentes microbianos como el lipopolisacárido, la flagelina, el ácido lipoteicoico y el peptidoglicano activen receptores tipo Toll intestinales los que desencadenan la producción de citocinas inflamatorias, contribuyendo a la inflamación sistémica observada en la enfermedad cardiovascular y la DM-2. (Martín-Peláez et al., 2020)

5.1.3 Evidencia de la influencia de la Dieta mediterránea en las enfermedades crónicas no transmisibles.

5.1.3.1 Aterosclerosis

En el proceso de aterosclerosis intervienen múltiples factores, la oxidación de LDL que conduce a la formación de depósitos lipídicos, lo cual juega un papel desencadenante en la aterogénesis.

Estos depósitos activan macrófagos y desencadenan el reclutamiento de células inmunológicas, un proceso regulado por moléculas de señalización como VCAM-1 y ICAM-1. Las quimioquinas y citocinas proinflamatorias, como Proteína Inflamatoria de Macrófagos-1 beta (MIP-1 β), Péptido Activador de Neutrófilos Epiteliales 78 (ENA78), Proteína 10 inducida por interferón gamma (IP-10), interleucina 6 (IL-6), IL-8, IL-12p70, IL-10, IL-18, TNF- α e Interferón gamma (IFN- γ). Los monocitos reclutados se diferencian en macrófagos, que liberan más citocinas proinflamatorias, perpetuando la

respuesta inflamatoria y contribuyendo al crecimiento de la placa ateromatosa. Esta placa se caracteriza por una capa fibrosa rica en citoquinas y quimioquinas, con algunos agentes como IL-10 y IL-13 que promueven la estabilidad de la placa, mientras que otros como IP-10, IL-18 e IFN- γ pueden contribuir a su inestabilidad. Este delicado equilibrio entre factores proinflamatorios y estabilizadores es fundamental para el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis, una de las principales causas de enfermedades cardiovasculares y complicaciones de las enfermedades cardio metabólicas. (Casas et al., 2017; Vekic et al., 2023)

En el estudio realizado por Casas y colaboradores donde se analizan 24 biomarcadores relacionados con la placa aterosclerótica en personas de edad avanzada con alto riesgo cardiovascular, concluyeron que la adherencia a la dieta mediterránea en personas con lesión aterosclerótica ya instaurada podría retrasar el desarrollo de la placa de ateroma al reducir los procesos de adhesión y migración de las células mononucleares circulatorias hacia la pared arterial y la reducción de accidentes vasculares mediante la disminución de la vulnerabilidad a la placa al regular el equilibrio disminuyendo los factores de inestabilidad (IL-18) y aumentando los factores de estabilidad (IL-10 e IL-13). (Casas et al., 2017)

Algunos mecanismos propuestos para explicar las propiedades antiinflamatorias de la dieta mediterránea son (Casas et al., 2017):

- a. Modulación de la expresión de genes relacionados con la estabilidad de la placa.

Disminución los niveles plasmáticos de biomarcadores de inflamación. Se realizaron algunos experimentos como el consumo de una bebida a base de tomate durante 26 días que logro disminuir la secreción de TNF- α en un 34%, mientras que el consumo de aceite de oliva extra virgen y verduras se asoció con una reducción del TNFR-60 Receptor 1 del Factor de Necrosis Tumoral (TNFR-60 circulante).

- b. El consumo de aceite de oliva extra virgen alto en polifenoles antioxidantes se relación con la reducción de los niveles de IL-6, sVCAM-1 y sICAM-1 así como otros biomarcadores como PCR, IL-7 o IL-18

- c. La ingesta de cereales integrales, alimentos altos en fibra y vino tinto reduce los biomarcadores proinflamatorios como hs-CRP, IL-6, IL-1 α , TNF α -R2, MCP-1, sICAM-1 o sVCAM-1

Con estos hallazgos que evidencian la disminución de los factores proinflamatorios cruciales en la inflamación crónica que provoca la progresión y vulnerabilidad de la placa aterosclerótica se demuestra que la adherencia a largo plazo a un patrón de dieta mediterránea incluye en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad aterosclerótica, con influencia directa en las complicaciones de diabetes e hipertensión.

5.1.3.2 Enfermedad cardiovascular.

Este patrón nutricional, caracterizado por un alto consumo de frutas, verduras, legumbres, cereales integrales, aceite de oliva y pescado, ha demostrado tener un impacto significativo en la reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares. El estudio de los Siete Países, liderado por Ancel Keys en la década de 1950, fue pionero en identificar la relación entre la dieta y la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular a largo plazo. Este estudio multicéntrico reveló que las poblaciones que seguían una dieta mediterránea tenían tasas más bajas de enfermedades cardíacas en comparación con aquellas que consumían una dieta rica en grasas saturadas. (Dominguez et al., 2021; Montani, 2021; *The Seven Countries Study - The First Epidemiological Nutrition Study, since 1958*, s. f.).

La relevancia de la dieta mediterránea en la prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares se ha reforzado con investigaciones posteriores, como el estudio Lyon. Este ensayo clínico demostró que los pacientes que adoptaron una dieta mediterránea después de haber sufrido un infarto de miocardio experimentaron una disminución significativa en la recurrencia de eventos cardíacos y complicaciones, mejorando la calidad de vida de los pacientes. (De Lorgeril et al., 1999; Dominguez et al., 2021)

El impacto principal de la dieta mediterránea sobre la salud cardiovascular se genera mediante el control de los factores de riesgo. El perfil lipídico, que incluye el

colesterol HDL, LDL y triglicéridos se ve positivamente impactados al disminuir LDL y aumentar HDL promoviendo un equilibrio lipídico más saludable lo cual reduce el riesgo de aterosclerosis, así como eventos cardiovasculares. Prevención de la obesidad y controla del peso corporal, factores conocidos proinflamatorios. Control glicémico al limitar la cantidad de harinas procesadas y dulces lo que mejora todas las cascadas inflamatorias y protrombóticas. (Martínez-González & Hernández Hernández, 2024)

Otro de los componentes de la dieta mediterránea con impacto a nivel de la salud cardiovascular son los polifenoles, compuestos orgánicos presentes en una amplia variedad de alimentos, especialmente en vino, frutas y vegetales, los cuales actúan al inhibir la oxidación de las moléculas de LDL, lo que le confiere propiedades antioxidantes y de forma indirecta antiinflamatorias que contribuyen a la prevención y progresión enfermedad cardiovascular.

La dieta mediterránea también influye la regulación genética a través de mecanismos epigenéticos. Estos mecanismos incluyen la metilación del Ácido Desoxirribonucleico (ADN), que puede activar o desactivar genes sin cambiar la secuencia del ADN; la modificación de histonas, que afecta cómo se empaqueta el ADN y se accede a él; y la regulación de Ácido Ribonucleico (ARN) no codificantes, como los microARN, que pueden influir en la expresión genética al interactuar con el ARN mensajero. Los microARN son particularmente interesantes porque tienen la capacidad de regular la expresión de múltiples genes, lo que podría explicar algunos de los efectos amplios de la dieta mediterránea en la salud. Además, la dieta mediterránea está asociada con una mayor expresión de genes antiinflamatorios, lo que sugiere un mecanismo potencial por el cual esta dieta puede mitigar el proceso inflamatorio crónico asociado con muchas enfermedades crónicas.

5.1.3.3 Hipertensión arterial

Se han realizado estudios acerca del impacto de la dieta mediterránea en el control de la hipertensión arterial. Nissensohn y colaboradores en su estudio “El efecto de la dieta mediterránea sobre la hipertensión: una revisión sistemática y metaanálisis”

realizan metaanálisis que incluyen seis ensayos (más de 7.000 individuos), demostrando que las intervenciones destinadas a adoptar un patrón de dieta mediterránea durante al menos 1 año redujeron los niveles de presión arterial sistólica y diastólica en individuos normotensos o con hipertensión leve, con mejor disminución de PA sistólica (-1,44 mm Hg), pero también con efectos para la PA diastólica (-0,70 mm Hg). (Nissensohn et al., 2016)

Por otra parte, los polifenoles ayudan a modular la función endotelial a través de la mejora en la actividad y expresión del óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), y la inhibición de la NADPH oxidasa endotelial. Estos efectos contribuyen a la vasodilatación arterial, lo que facilita un mejor flujo sanguíneo, así como la disminución de las cifras tensionales impactando directamente sobre la hipertensión arterial. Otro de los mecanismos que ayudan al control de la hipertensión es la capacidad de suprimir la síntesis de endotelina-1 y de inhibir la enzima convertidora de angiotensina. (Dominguez et al., 2021; Nani et al., 2021; Urquiaga et al., 2017)

5.1.3.4 Diabetes mellitus

La dieta mediterránea, no solo se asocia con la reducción de la obesidad central, también se ha vinculado con una disminución en el riesgo de enfermedades cardiovasculares, mejoría en la sensibilidad a la insulina y un perfil lipídico más saludable. La riqueza en fibra, antioxidantes y grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas beneficiosas para el corazón, contribuyen a estos efectos positivos. Además, la dieta mediterránea promueve el consumo de pescado rico en omega-3, que tiene efectos antiinflamatorios y puede mejorar la función endotelial. La moderación en el consumo de carnes rojas y procesadas, junto con el bajo aporte de alimentos ricos en azúcares añadidos y grasas saturadas, complementa los beneficios de esta dieta. Se relacionado la adherencia a la dieta mediterránea con pérdida de peso que se mantiene a largo plazo en comparación con dietas de bajo contenido graso. (Martín-Peláez et al., 2020; Schwingshackl et al., 2015)

Dentro de los mecanismos implicados en los beneficios de la dieta mediterránea en la diabetes mellitus se encuentran:

5.1.3.4.1 Control glicémico.

El objetivo del adecuado control glicémico es mantener un peso saludable y alcanzar niveles óptimos de hemoglobina glicosilada (HbA1c). Se ha asociado la adherencia a la dieta mediterránea en pacientes diabéticos con niveles más bajos de HbA1c y un mejor perfil de factores de riesgo cardiovascular, en comparación con las dietas control, principalmente con una dieta baja en grasas, (Díaz-López et al., 2015; Martín-Peláez et al., 2020) disminuyendo entre 0,32 y 0,53 unidades porcentuales la HbA1c, demostrando superioridad en la reducción de la misma (Martín-Peláez et al., 2020). Por otro parte en pacientes con reciente diagnóstico de diabetes, demostró mejor control glicémico al seguir la dieta mediterránea. (Martín-Peláez et al., 2020)

El estudio ATTICA describió que la adherencia a la dieta mediterránea se relacionó con una mejor homeostasis de la glucosa en ayunas, los niveles de insulina y un mejor tanto en individuos normo-glucémicos como en participantes diabéticos. Aquellos que tenían un alto puntaje de adherencia a la dieta mediterránea presentaron una disminución del 15% de la glucosa basal y la insulina, y un aumento del 27% en el índice HOMA, disminución de 0,39 y 0,30 mmol/L en la glucemia en ayunas en los grupos de dieta enriquecida con aceites y frutos secos, respectivamente. (Panagiotakos et al., 2007)

5.1.3.4.2 Mecanismos antioxidantes relacionados con la diabetes mellitus.

Los pacientes diabéticos tienen niveles significativamente más bajos de antioxidantes como el ácido ascórbico, β -caroteno y α -tocoferol/colesterol. La dieta mediterránea aporta antioxidantes que reducen los niveles de PCR y previene el efecto inflamatorio generado por la hiperglucemia que conlleva al estrés oxidativo y disfunción endotelial (Martín-Peláez et al., 2020).

De la gran variedad de compuestos antiinflamatorios y antioxidantes presentes en la dieta mediterránea, los compuestos fenólicos particularmente los flavonoides son

capaces de activar la vía de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) independiente de la insulina de las células del músculo esquelético disminuyendo la producción de EROs. Además, hay mejoría de la absorción de glucosa en los miocitos esqueléticos a través de una regulación positiva dependiente de AMPK del transportador de glucosa GLUT-4 en condiciones de estrés oxidativo. Otro de los mecanismos mediante los cuales se impacta en el estrés oxidativo es por la disminución de la activación de mediadores proinflamatorios y aumento de la biodisponibilidad del óxido nítrico. (Martín-Peláez et al., 2020)

5.1.3.4.3 Control de peso y respuesta inflamatoria

En la obesidad, el tejido adiposo disfuncional produce exceso de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias las cuales se encargan de la activación de las vías intracelulares que desencadenan la resistencia a la insulina. El aceite de oliva componente graso principal de la dieta mediterránea, tiene alto contenido de ácidos grasos poliinsaturado los cuales juegan un papel antiinflamatorio y mejoran de forma indirecta la respuesta periférica a la insulina. (Martín-Peláez et al., 2020)

5.1.3.4.4 Sensibilidad a la insulina

Los ácidos grasos monoinsaturados la principal grasa del aceite de oliva extra virgen (especialmente el ácido oleico) mejoran la sensibilidad a la insulina al contrarrestar el efecto de los ácidos grasos saturados (Martín-Peláez et al., 2020).

5.1.3.4.5 Compuestos agonistas similares al glucagón (GLP-1)

El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) es una hormona incretina que desempeña un papel crucial en la regulación de la homeostasis de la glucosa. Su capacidad para promover la secreción de insulina, suprimir la liberación de glucagón e inhibir el vaciamiento gástrico, contribuyendo a una menor fluctuación de los niveles de glucosa (Martín-Peláez et al., 2020).

La dieta mediterránea, rica en ácidos grasos poliinsaturados como los encontrados en el aceite de oliva virgen extra, ha demostrado mejorar la acción del GLP-1. Se ha observado que los ácidos grasos poliinsaturados pueden interactuar con receptores específicos implicados en la estimulación de la secreción de GLP-1 por las células entero-endocrinas. Esta interacción puede potenciar la liberación de insulina por las células β y facilitar la absorción de glucosa por los músculos esqueléticos, reduciendo así la hiperglucemia postprandial. (Martín-Peláez et al., 2020)

5.1.3.4.6 Aminoácidos de cadena ramificada

Los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA), que incluyen la valina, leucina e isoleucina, son esenciales para numerosas funciones biológicas, como la regulación de la homeostasis energética, la nutrición y el metabolismo. Además, desempeñan un papel crucial en la salud intestinal, la inmunidad y la prevención de enfermedades. Estos aminoácidos son considerados biomarcadores potenciales para diversas patologías, incluyendo la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2), el cáncer y las enfermedades cardiovasculares. El catabolismo y el equilibrio de los BCAA son procesos metabólicos importantes en estas condiciones. Niveles elevados de BCAA en el suero pueden indicar un mayor riesgo de enfermedades, ya que pueden activar el complejo mTOR 1 (mTORC1), lo que conduce a la fosforilación del sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1) y, como resultado, a la resistencia a la insulina. Además, los BCAA pueden estimular la activación del factor de transcripción NF- κ B sensible a la oxidorreducción, lo que desencadena la liberación de moléculas proinflamatorias. Estas moléculas proinflamatorias pueden iniciar señales que promueven la migración de células inflamatorias, contribuyendo así a la resistencia a la insulina y a la dislipidemia asociada con la aterogénesis. Curiosamente, se ha observado que el consumo regular de aceite de oliva puede ayudar a disminuir los niveles séricos de BCAA, lo que sugiere un efecto protector y beneficioso en el manejo de estas condiciones metabólicas. La investigación continúa para comprender mejor cómo la dieta y los suplementos pueden influir en los niveles de BCAA y su relación con diversas enfermedades metabólicas y crónicas. (Martín-Peláez et al., 2020)

5.1.4 Estudios pivote para el desarrollo de la investigación de la influencia de la dieta en la cognición

5.1.4.1 La dieta mediterránea y el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer (Scarmeas et al., 2006).

Se considera de las primeras investigaciones que relacionan un patrón nutricional con la cognición. Si bien es cierto la cognición ha sido un tema de investigación, antes de este estudio la relación con la nutrición se basó en alimentos individuales y no en un modelo nutricional como lo es la dieta mediterránea.

Este estudio incluyó participantes de dos cohortes en 1992 (WHICAP 1992) y 1999 (WHICAP 1999) de beneficiarios de Medicare que residían en un área de tres secciones al norte de Manhattan. La esfera biológica se evaluó mediante historia clínica, examen físico y neurológico estandarizado se complementó con estudios disponibles (historias clínicas, tomografías computarizadas o imágenes de resonancia magnética). La esfera cognitiva se valora mediante CDR y una batería neuropsicológica que consistía en pruebas de memoria (verbal y no verbal a corto y largo plazo), orientación, razonamiento abstracto (verbal y no verbal); lenguaje (denominación, fluidez verbal, comprensión y repetición) y construcción (copiar y emparejar). La esfera social y ocupacional se evaluó según lo evaluado por la Escala de Calificación de Demencia Bendita, la Escala de Actividades de la Vida Diaria de Schwab e Inglaterra y la evaluación del médico. No se contó con información nutricional. Con la información recolectada se realizó una sesión clínica entre neurólogos y neuropsicólogos, para realizar consenso respecto a la presencia o ausencia de demencia así como la tipificación de esta. Para el diagnóstico de la EA probable o posible, se utilizaron los criterios del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Comunicativos y de la Asociación de Accidentes Cerebrovasculares-Enfermedad de Alzheimer y Trastornos Relacionados. La muestra contaba con 4166 individuos que fueron evaluados en un lapso de 1,5 años con repetición de la batería de estudios iniciales, agregando cuestionario dietético y nuevamente valoración de consenso.

Este estudio concluyó que una mayor adherencia a la dieta mediterránea se asociaba con reducción en el riesgo de EA y más lenta progresión del deterioro cognitivo, sugiriendo efecto dosis-efecto. Esta asociación es multifactorial donde conjuga el efecto combinado de los componentes de la dieta, observándose mayor ingesta de pescado alto en omega 3 que disminuye los lípidos séricos además con un efecto hipotensor; el consumo de frutas y verduras ricas en antioxidantes como la vitamina C, vitamina E y flavonoides y una mayor ingesta de ácidos grasos insaturados así como el consumo de vino tinto y aceite de oliva además de los antioxidantes previamente nombrados contienen polifenoles. Todo lo anterior disminuye el stress oxidativo y por consiguiente el daño endotelial y la actividad proinflamatoria.

Además de sus efectos directos sobre la salud cerebral, la dieta mediterránea también influye en la prevención primaria de la EA a través del control de factores de riesgo vascular como la hipertensión, la diabetes y la dislipidemia. Al mantener estos factores bajo control, se puede reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares, los cuales están asociados con un mayor riesgo de desarrollar EA.

5.1.4.2 Estudio BRIDGE: **Bulding Reresearch in Diet and CoGnition** (2017) (Tussing-Humphreys et al., 2017)

El estudio BRIDGE, realizado en 2015, proporciona una visión integral sobre la relación entre la dieta, la pérdida de peso y la cognición en adultos mayores con obesidad. La investigación se centró en comparar los efectos cognitivos de tres tipos de dietas: una dieta mediterránea con restricción calórica, una dieta mediterránea sin restricción calórica y una dieta de control típica. Los resultados sugieren que la dieta mediterránea, ya sea con o sin restricción calórica, puede tener un impacto positivo en la prevención y ralentización del deterioro cognitivo asociado con la edad.

La metodología del estudio incluyó una evaluación cognitiva exhaustiva utilizando un protocolo neuropsicológico de 60 minutos, que abarcó diversas pruebas diseñadas para medir diferentes aspectos de la función cognitiva. Además, se realizó una valoración detallada de la esfera biológica de los participantes, incluyendo historia

clínica y mediciones antropométricas como el peso, la altura y la composición corporal mediante iDXA. La hipótesis central del estudio BRIDGE postula que la fisiopatología del deterioro cognitivo está estrechamente relacionada con factores dietéticos, el exceso de adiposidad, trastornos metabólicos y cardiovasculares, inflamación crónica y estrés oxidativo. Estos elementos pueden afectar negativamente el metabolismo de la glucosa en el cerebro, la neurotransmisión, la estructura cerebral y la integridad neuronal. Por lo tanto, el estudio evaluó cómo la pérdida de peso intencional y la adherencia a la dieta mediterránea influían en los mediadores metabólicos e inflamatorios, así como en el perfil lipídico, la presión arterial, la inflamación sistémica y el estrés oxidativo.

Los hallazgos del estudio indican que la combinación de la dieta mediterránea y la pérdida de peso tiene efectos beneficiosos sobre la inflamación sistémica, superiores a los de cada intervención por separado. Además, la inclusión de biomarcadores sanguíneos en el análisis proporcionó una comprensión más profunda de los mecanismos biológicos que subyacen a estos efectos. En conclusión, el estudio BRIDGE aporta evidencia significativa que respalda el papel de la dieta mediterránea, con o sin restricción calórica, como una estrategia efectiva para combatir el deterioro cognitivo en la población de adultos mayores con obesidad.

5.1.5 Evidencia de la influencia de la Dieta mediterránea en las enfermedades neurodegenerativas.

Los hábitos alimenticios repercuten directamente en la prevención y desarrollo de enfermedades cardio metabólicas y neurodegenerativas. La adherencia a este patrón alimenticio no solo se relaciona con una menor incidencia de deterioro cognitivo, sino que también se ha vinculado con una mejor calidad de vida y una mayor longevidad. Los hábitos alimenticios saludables, como los promovidos por la dieta mediterránea, son una herramienta valiosa en la lucha contra el envejecimiento y las enfermedades crónicas. La combinación de ejercicio físico regular y una dieta equilibrada es fundamental para mantener una buena salud cerebral y general. (Miranda et al., 2017) (Nucci et al., 2024)

Estudios epidemiológicos han demostrado que la adecuada adherencia a la dieta mediterránea disminuye el riesgo de deterioro cognitivo y EA. De forma contraria, una baja adherencia a la dieta mediterránea ha sido vinculada con una mayor predisposición a padecer deterioro cognitivo leve y EA³³, razón por la cual se establece que esta dieta podría poseer un rol neuro-protector debido a su efecto antiinflamatorio, la disminución del estrés oxidativo y la protección cardiovascular. (Miranda et al., 2017)

5.1.5.1 Efecto antiinflamatorio de la dieta mediterránea

La homeostasis antioxidante es un aspecto crucial en la fisiología celular, actuando como un equilibrio dinámico entre la producción de EROs y ERNs y la capacidad del cuerpo para contrarrestar estos efectos mediante sistemas de defensa antioxidantes. En condiciones normales, este equilibrio protege a las células del daño oxidativo, pero en enfermedades neurodegenerativas como la EA, este balance se ve comprometido. La acumulación de proteínas anormales, como los depósitos de beta-amiloide, puede exacerbar la producción de radicales libres, lo que lleva a una cascada de daño neuronal en neuronas, incluyendo la peroxidación lipídica y la alteración de funciones neuronales y gliales. (Miranda et al., 2017)

Diversos estudios han comprobado la presencia de niveles aumentados de marcadores inflamatorios en pacientes con EA, entre los cuales se encuentran el TNF- α , IL-6 e IL-1 β . La inflamación juega un rol preponderante en la patogénesis de la EA. Pacientes con alta adherencia a la dieta mediterránea, el efecto antiinflamatorio se evidencia disminución en marcadores inflamatorios a nivel plasmático como la proteína C reactiva ultrasensible, la cual aumenta en presencia de placas seniles y fibrillas, y la IL-6. (Amelimojarad et al., 2024)

El consumo de alimentos con alto contenido omega 3 particularmente el ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) se asocia con la disminución del riesgo de demencia y deterioro cognitivo, debido a sus propiedades antiinflamatorias y su importancia en el mantenimiento de la función neuronal y cerebral (Miranda et al., 2017) (Nucci et al., 2024).

El DHA, en particular es trascendental en la protección neuronal a través de la producción de neuroprotectina D1, que puede inhibir la expresión de genes relacionados con la inflamación, reduciendo así las citoquinas proinflamatorias séricas. Además, se ha observado que una dieta alta en aceite de oliva puede disminuir la expresión de genes asociados con la inflamación y el estrés oxidativo, lo que a su vez reduce los niveles de lípidos oxidados en la sangre. Este tipo de dieta también promueve la plasticidad neuronal, que es esencial para el aprendizaje, la memoria y la cognición. (Miranda et al., 2017)

Los estudios sugieren que los pacientes con EA tienen niveles más bajos de DHA en la sangre, y que aumentar estos niveles puede estar significativamente correlacionado con una reducción en el riesgo de desarrollar EA. Por lo tanto, la adopción de una dieta mediterránea rica en EPA y DHA, junto con un alto consumo de aceite de oliva, podría ser una estrategia dietética prometedora para prevenir o retrasar la progresión de la EA. (Amelimojarad et al., 2024)

La ingesta regular de frutas y vegetales permite incorporar al organismo compuesto con actividad antioxidantes que pueden ayudar a reducir los niveles de proteína C-reactiva (PCR) y homocisteína en el cuerpo. Estos compuestos tienen un papel importante en la prevención de enfermedades crónicas, incluyendo enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas. Los antioxidantes presentes en frutas y vegetales combaten el estrés oxidativo y la inflamación, Además, niveles bajos de homocisteína son beneficiosos ya que se ha observado que altas concentraciones de este aminoácido pueden interferir con la metilación del ADN, un proceso esencial para la regulación de la expresión génica y la integridad del genoma. La alteración de la metilación del ADN puede favorecer la actividad de las enzimas secretasas β y γ , lo que aumenta la producción del péptido beta-amiloide, asociado con el desarrollo de la EA. (Amelimojarad et al., 2024)

La dieta mediterránea, rica en componentes antioxidantes como el aceite de oliva y el vino tinto, vitaminas y minerales ofrece una aproximación dietética para mitigar el estrés oxidativo. El aceite de oliva, con su alto contenido de ácidos grasos monoinsaturados y micronutrientes antioxidantes, puede influir positivamente en la

salud cardiovascular y metabólica, mientras que el resveratrol y otros polifenoles presentes en el vino tinto han demostrado tener propiedades protectoras para los vasos sanguíneos, reduciendo la inflamación y la trombogénesis, factores clave en el desarrollo de la aterosclerosis. (Miranda et al., 2017) Estos componentes se observan en la tabla 5.

Vitaminas y minerales	Asociación Enfermedad Alzheimer
Complejo B	Deficiencia asociada a hiperhomocisteinemia Mayor deterioro cognitivo B6 y B9 relación inversa con concentración de péptidos.
Vitamina D	Deficiencia asociada a menor volumen hipocampal
Zinc	Concentraciones elevadas se relacionan con menores concentraciones de péptidos
Hierro	Concentraciones elevadas asocian a depósitos de b amiloide
Calcio	Concentraciones anormales tanto a la alta como a la baja se asocian a mayor riesgo y rápida progresión de la EA

Tabla 5: Asociación entre vitaminas y minerales con la enfermedad de Alzheimer. Creación propia, tomado de (Lorenzo-Mora et al., 2023).

5.1.5.2 Resveratrol.

El resveratrol es un compuesto poli fenólico que se encuentra en varios alimentos principalmente en el maní, arándanos con cascara, pieles de uva y vino tinto (Zhou et al., 2021).

La absorción del resveratrol ocurre principalmente en el intestino, donde puede difundirse pasivamente o formar complejos con transportadores de membrana. Aquella porción que no es absorbida alcanza el colon y es metabolizada por la microbiota intestinal, resultando en compuestos de bajo peso molecular. La fracción absorbida es rápidamente metabolizada en el hígado, transformándose en derivados de glucurónido o sulfato, que se distribuyen a través del torrente sanguíneo hacia órganos como el hígado, riñón, pulmones y pueden llegar al líquido cefalorraquídeo. (Bisaglia, 2022)

Además de sus efectos antioxidantes, el resveratrol ha demostrado tener propiedades antiinflamatorias y neuro-protectoras. Actúa inhibiendo las vías inflamatorias como NF- κ B y favoreciendo la translocación nuclear de Nrf2, lo que induce la transcripción de enzimas antioxidantes. Estos mecanismos contribuyen a la modulación de la inflamación y al mantenimiento de la homeostasis celular. El resveratrol también promueve la biogénesis y la actividad mitocondrial, aspectos cruciales para la producción de energía celular y la prevención de enfermedades metabólicas. Esto se logra a través de la activación de AMPK y la expresión de PGC-1 α , factores que regulan la función mitocondrial y el metabolismo energético. (Bisaglia, 2022; Zhou et al., 2021)

5.1.5.3 Polifenoles del olivo

El aceite de oliva es un pilar fundamental de la dieta mediterránea, conocido por su rica composición en polifenoles y otros compuestos bioactivos que contribuyen a sus efectos saludables. La oleuropeína, uno de los polifenoles más destacados del aceite de oliva, se transforma en hidroxitirosol en el estómago, un proceso que permite que una fracción de esta sustancia llegue al intestino delgado y al colon, donde se metaboliza en una variedad de compuestos por la acción de la microbiota intestinal. La absorción del hidroxitirosol y el tiro-sol varía entre un 40 y un 95%, y una vez absorbidos, se metabolizan en derivados de glucurónido y sulfato, que son excretados posteriormente en la orina. Estos metabolitos se distribuyen en diversos órganos y tejidos, incluyendo músculos esqueléticos, hígado, corazón, riñón y pulmones, y lo que es más notable,

tienen la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica, lo que sugiere un potencial para ejercer efectos neuro-protectores. Esta capacidad de atravesar dicha barrera es esencial para que puedan tener un impacto en la salud cerebral, lo que resalta la importancia del aceite de oliva no solo en la nutrición general, sino también en la prevención de enfermedades neurodegenerativas. (Bisaglia, 2022)

La activación de la vía Nrf-2 por parte de los polifenoles del aceite de oliva conduce a una inducción de la expresión de enzimas antioxidantes endógenas, contrarrestando daño oxidativo. Paralelamente, la supresión de la respuesta inflamatoria mediada por NF- κ B, un factor de transcripción asociado con procesos inflamatorios, representa otro mecanismo a través del cual el aceite de oliva puede ejercer sus efectos antiinflamatorios. Los estudios indican que el hidroxitirosol y el tiro-sol no solo activan la vía Nrf-2, sino que también modulan directamente la vía proinflamatoria NF- κ B, ofreciendo así un doble mecanismo de acción antiinflamatorio. El óleo-cantal, posee la capacidad para inhibir la enzima ciclooxigenasa COX-2, implicada en la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias. Esta acción del oleo-cantal es comparable a la de los fármacos antiinflamatorios no esteroideo (Bisaglia, 2022).

5.2 Modelo DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)

La dieta DASH, acrónimo de Dietary Approaches to Stop Hypertension, es un plan alimenticio que surgió a finales de los años 90 tras un estudio que buscaba determinar si una dieta rica en frutas, verduras y productos lácteos bajos en grasa, y con un contenido reducido de grasas saturadas y totales, podría influir significativamente en la reducción de la presión arterial. Los resultados de este estudio fueron prometedores, mostrando que efectivamente se podía lograr una disminución en la presión arterial, lo cual es un factor clave en la prevención de enfermedades cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares. (Ponce-Martínez et al., 2021) (Appel et al., 1997)

Con el tiempo, la dieta DASH ha sido objeto de numerosos estudios que han ampliado su alcance. Por ejemplo, el estudio PREMIER se enfocó en los efectos de la dieta en la tensión arterial, pero también se llevaron a cabo investigaciones adicionales

que incluyeron la patología cardiovascular como un sistema integral a considerar. Estos estudios han permitido entender mejor cómo una alimentación adecuada puede influir no solo en la hipertensión, sino también en el control de patologías crónicas, las enfermedades cardio-metabólicas y la cognición. (Appel et al., 2003)

La dieta DASH no solo se ha recomendado para individuos con hipertensión, sino que también se ha sugerido como un modelo de alimentación saludable para la población general. Su enfoque en alimentos integrales, ricos en nutrientes esenciales y bajos en componentes perjudiciales para la salud cardiovascular, la convierte en una opción viable para aquellos que buscan mejorar su salud a largo plazo (Ponce-Martínez et al., 2021).

Además de sus beneficios para la presión arterial y la salud cardiovascular, la dieta DASH también ha demostrado tener efectos positivos en la prevención y manejo de la diabetes tipo 2, en la mejora de los perfiles lipídicos y en la reducción del riesgo de ciertos tipos de cáncer. Su riqueza en fibra, antioxidantes y compuestos bioactivos contribuye a un estado de salud óptimo y a una mejor calidad de vida. (Ponce-Martínez et al., 2021)

5.2.1 Estudios relevantes respecto a modelo DASH

5.2.1.1 Ensayo Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)(Appel et al., 1997).

El estudio de alimentación multicéntrico y aleatorizado DASH evaluó como los patrones nutricionales pueden influir en la presión arterial. La dieta de control utilizada en el estudio reflejaba la ingesta promedio de nutrientes de una porción significativa de la población estadounidense, con niveles de potasio, magnesio y calcio cercanos al percentil 25 de su consumo. Por otro lado, la dieta de frutas y verduras elevó la ingesta de estos minerales al percentil 75, junto con un aumento en la fibra dietética.

La importancia de este estudio radica en demostrar que patrones dietéticos específicos, particularmente aquellos ricos en frutas, verduras y productos lácteos bajos

en grasa pueden tener un impacto positivo en la presión arterial. La reducción de 5.5 mm Hg en la presión arterial sistólica y de 3.0 mm Hg en la presión arterial diastólica, en comparación con la dieta de control, es significativa.

La dieta DASH no solo se enfoca en la restricción de las grasas saturadas y totales, sino también aumentar la ingesta de alimentos integrales ricos y en nutrientes esenciales.

5.2.1.2 Estudio PREMIER (Appel et al., 2003)

El ensayo aleatorizado incluyó entre 810 adultos, con edad media $50 \pm 8,9$ años afroamericano, con PA por encima del óptimo, con hipertensión en estadio 1 sin tratamiento. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a uno de 3 grupos de intervención: "establecido", una intervención conductual que implementó las recomendaciones establecidas "establecido más DASH", que también implementó la dieta DASH un grupo de comparación de "solo consejos". Se realizaron medidas de la presión arterial y estado de la hipertensión a los 6 meses. Los investigadores concluyeron que las personas con presión arterial superior a la óptima, incluida la hipertensión en etapa 1, pueden realizar múltiples cambios en el estilo de vida que disminuyan la presión arterial y reduciendo su riesgo de enfermedad.

Estudio aleatorizado enfocado en adultos afroamericanos con hipertensión en estadio 1, compuesto por 3 grupos de intervención donde se realiza una comparación objetiva de los efectos de diferentes enfoques de tratamiento. El grupo "establecido" siguió recomendaciones conductuales previamente establecidas, mientras que el grupo "establecido más DASH" añadió la dieta DASH, conocida por su efectividad en la reducción de la presión arterial. El tercer grupo, que recibió "solo consejos", sirvió como un control para medir el impacto de las intervenciones más estructuradas. Se realizó medición de la presión arterial y el estado de la hipertensión a los seis meses para evaluar la efectividad de las intervenciones. Los resultados sugieren que cambios en el estilo de vida, como la adopción de la dieta DASH y otras modificaciones conductuales, pueden tener un efecto significativo en la disminución de la presión arterial.

La conclusión de los investigadores resalta la importancia de los cambios en el estilo de vida para controlar la presión arterial y reducir el riesgo de enfermedades relacionadas. La adopción de hábitos saludables, como se promueve en las intervenciones del programa PREMIER, tiene el potencial de disminuir considerablemente la incidencia de enfermedades cardiovasculares y otras afecciones crónicas en la población general. Esto no solo tiene implicaciones para la salud individual, sino que también puede aliviar la carga social y económica asociada con estas enfermedades, además el valor de las intervenciones dietéticas como la dieta DASH, no solo es efectiva sino también accesible y sostenible a largo.

5.2.1.3 Estudio Omniheart (Appel et al., 2005)

El objetivo de este estudio fue comparar los efectos de 3 dietas saludables, cada una con una ingesta reducida de grasas saturadas valorando sus efectos sobre la presión arterial y los lípidos séricos. El estudio comparativo de las dietas reveló datos significativos sobre la salud cardiovascular. Los tres parámetros evaluados, que incluyeron la presión arterial, el colesterol LDL y el riesgo estimado de enfermedad coronaria, mostraron una disminución en todos los regímenes alimenticios respecto a los valores iniciales. Específicamente, la dieta rica en proteínas resultó ser más efectiva en la reducción de la presión arterial sistólica, especialmente entre pacientes con hipertensión, y también logró una disminución notable en los niveles de colesterol LDL y triglicéridos. Por otro lado, la dieta alta en grasas insaturadas mostró una reducción similar en la presión arterial y fue beneficiosa para elevar el colesterol HDL, aunque no afectó significativamente al colesterol LDL. Ambas dietas, la de proteínas y la de grasas insaturadas, presentaron una disminución en el riesgo estimado de enfermedad coronaria a 10 años en comparación con la dieta alta en carbohidratos, lo que sugiere que podrían ser opciones más saludables para la prevención de enfermedades cardiovasculares a largo plazo.

Se concluye que la modificación de la dieta que sustituya carbohidratos por proteínas y grasas monoinsaturadas, como las que se encuentran en el aceite de oliva,

los frutos secos y el pescado, puede tener efectos beneficiosos en la reducción de la presión arterial, mejora del perfil lipídico y disminución de los niveles de colesterol LDL y aumentando el colesterol HDL.

5.2.1.4 Efectos de la dieta en el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica a 10 años del ensayo DASH (Jeong et al., 2023).

En este estudio se realizó un seguimiento a 10 años a los participantes del ensayo DASH, comparando los resultados de aquellos con adherencia a la dieta con un grupo de control con el objetivo principal de evaluar cómo la dieta DASH afecta el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica a largo plazo

Se determinó que la dieta DASH reduce significativamente los niveles de presión arterial, colesterol y marcadores de daño troponina I cardíaca de alta sensibilidad y péptido natriurético pro-B N-terminal, disminuyendo el riesgo de enfermedad cardiovascular; y que la adopción de la dieta DASH puede ser una estrategia efectiva para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular a largo plazo.

5.3 Modelo MIND (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay)

La dieta MIND (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay), es un enfoque nutricional que combina elementos de la dieta mediterránea y la dieta DASH. Esta dieta ha sido objeto de estudio debido a su potencial para influir positivamente en la salud cerebral y prevenir enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson. La dieta mediterránea se caracteriza por un alto consumo de vegetales, frutas, frutos secos, legumbres y granos enteros, así como pescado y mariscos, mientras que limita el consumo de carnes rojas y procesadas (Liu et al., 2021). Se basa en 15 componentes alimentarios, diez de ellos considerados neuro protectores (verduras de hoja verde, otras verduras, nueces, bayas, frijoles, granos integrales, pescado, aves, aceite de oliva y vino) y cinco componentes poco saludables que deben

ser reducidos/restringidos (carne roja, mantequilla y margarina en barra, quesos, frituras rápidas, bollería y dulces). (Liu et al., 2021)

Por otro lado, la dieta DASH se enfoca en la reducción de la presión arterial a través de una alimentación baja en sodio, rica en frutas y verduras, y con lácteos deslactosados (Ponce-Martínez et al., 2021). La combinación de estos dos modelos dietéticos en la dieta MIND busca maximizar los beneficios para la salud cardiovascular y cognitiva. Estudios observacionales han demostrado que la dieta MIND está asociada con un menor riesgo de deterioro cognitivo y ofrece un efecto protector contra enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson. Además, se ha observado que una mayor adherencia a esta dieta puede reducir significativamente el riesgo cardiovascular, disminuyendo la incidencia eventos cardiovasculares agudos y la mortalidad asociada. La dieta MIND enfatiza el consumo de alimentos neuroprotectores ricos en antioxidantes y nutrientes antiinflamatorios con alto contenido de vitamina E, pescado y ácidos grasos *n-3*, una alta proporción de grasas poliinsaturadas y saturadas, y las vitaminas B, particularmente ácido fólico y vitamina B₁₂, compuestos presentes en verduras, frutas, pescado, cereales integrales, legumbres y aceites monoinsaturados, y baja en carnes y lácteos con alto contenido de grasa (Morris, 2012), lo que podría explicar su efecto positivo en la prevención de enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares. La implementación de la dieta MIND como una estrategia preventiva podría ser relevante, especialmente considerando que muchos de los factores de riesgo para el desarrollo de demencias son modificables y están asociados con el estilo de vida. Intervenciones dietéticas tempranas podrían, por lo tanto, desempeñar un papel crucial en la prevención y el retraso de la progresión del deterioro cognitivo. La evidencia científica actual sugiere que la dieta MIND podría ser una herramienta valiosa en la lucha contra las enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares, subrayando la importancia de una alimentación saludable en la promoción de la salud a largo plazo.

5.3.1 Estudios que respaldan el modelo MIND

5.3.1.1 *Dieta MIND ralentiza el deterioro cognitivo en el envejecimiento (2015) (Morris et al., 2015).*

Previo a la realización del estudio MIND, las investigaciones se basaron en determinar la ralentización del deterioro cognitivo al adoptar las dietas mediterránea o DASH, sin embargo, no se había incursionado en la prevención de la demencia. Este estudio se basa en la hipótesis de que una dieta específica, que combina elementos de la dieta mediterránea y la dieta DASH, puede tener un impacto positivo en la preservación de la función cognitiva. El enfoque de la dieta MIND es la inclusión de alimentos y nutrientes que se han identificado como protectores contra la neurodegeneración, tales como vegetales de hoja verde, bayas, granos enteros, pescado, y nueces, mientras se limita la ingesta de alimentos con altos niveles de grasas saturadas y azúcares.

Para el estudio de diseño aleatorizado controlado se tomó la muestra analítica del Rush Memory and Aging Project (MAP), un estudio de residentes de más de 40 comunidades de jubilados y unidades de vivienda pública para personas mayores en el área de Chicago. El cohorte abierta comenzó en 1997 e incluye exámenes neurológicos clínicos anuales. Al momento de la inscripción los participantes no tenían demencia, sin embargo, no se excluyeron en el análisis principal aquellos con deterioro cognitivo leve. De febrero de 2004 a 2013, los participantes del estudio MAP completaron cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos en el momento de sus evaluaciones clínicas anuales.

La valoración de la esfera cognitiva se realizó mediante pruebas neuropsicológicas, administraron 21 pruebas, 19 de las cuales resumían la cognición en cinco dominios cognitivos (memoria episódica, memoria de trabajo, memoria semántica, capacidad visoespacial y velocidad perceptiva). La valoración de la esfera nutricional se recogieron cuestionarios en cada evaluación anual.

Este estudio demostró que una puntuación más alta de la dieta MIND se asoció con un deterioro más lento de las capacidades cognitivas. La reducción de la tasa para

las personas en el tercil más alto de las puntuaciones de la dieta en comparación con el tercil más bajo fue el equivalente a tener 7,5 años menos de edad. Se observaron fuertes asociaciones de la dieta MIND con la medida cognitiva global, así como con cada uno de los cinco dominios cognitivos.

Este estudio demostró que una puntuación más alta de la dieta MIND se asoció con un deterioro más lento de las capacidades cognitivas. La reducción de la tasa para las personas en el tercil más alto de las puntuaciones de la dieta en comparación con el tercil más bajo fue el equivalente a tener 7,5 años menos de edad. Se observaron fuertes asociaciones de la dieta MIND con la medida cognitiva global, así como con cada uno de los cinco dominios cognitivos. La fuerza del efecto estimado prácticamente no cambió después del control estadístico de muchos de los factores de confusión importantes, incluida la actividad física y la educación, así como con la exclusión de los individuos con las puntuaciones cognitivas basales más bajas.

Fortalezas del estudio

- Se realizó un diseño prospectivo del estudio con hasta 10 años de seguimiento
- La evaluación cognitiva se realizó de forma anual mediante una batería de pruebas estandarizadas, la evaluación integral de la dieta mediante un cuestionario validado y el control estadístico de los factores de confusión importantes.
- La puntuación de la dieta MIND se diseñó en base a revisiones expansivas de estudios que relacionan la dieta con la función cerebral.

Limitaciones

- El cuestionario dietético indagaba poco acerca de los componentes dietéticos así como la frecuencia de consumo.
- La evaluación de la dieta fue autoinforme lo que puede conducir sesgos en los informes principalmente acerca del sobrepeso y con deterioro cognitivo adultos.
- La principal limitación del estudio es que es observacional y, por lo tanto, los hallazgos no pueden interpretarse como una relación de causa y efecto.

*5.3.1.2 La dieta MIND y el riesgo de demencia: un estudio poblacional (2022)
(Duplantier & Gardner, 2021).*

La hipótesis del estudio consistía en que la adherencia a la dieta de la Intervención Mediterránea-DASH para el Retraso Neurodegenerativo (MIND) se relaciona con un menor riesgo de demencia, pero la causalidad inversa y la confusión residual por estilo de vida pueden explicar en parte este vínculo, esto debido a que los estudios previos su duración máxima fue de 6 años, dentro de los cuales se encuentra la etapa prodrómica de las enfermedades neurodegenerativas, lo cual, podría influir en el que no se presentara la enfermedad. El objetivo fue abordar estos problemas mediante el estudio de las asociaciones durante períodos de tiempo acumulativos.

Este estudio se englobó dentro de las dos primeras sub cohortes del Estudio de Róterdam (RS), una cohorte prospectiva basada en la población entre habitantes del suburbio de Ommoord en Róterdam, Países Bajos luego de la exclusión se toma un total de 2861 participantes, contando con 2 grupos analizados comprendidos entre 1983-1993 vrs 2009-2012.

La evaluación dietética se realizó mediante cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, en este cuestionario de 389 ítems autoadministrados incluían preguntas acerca de frecuencia y tamaño de porciones de los alimentos consumidos el último mes, a partir de estas encuestas se generaron puntuaciones de adherencia.

Otras covariables fueron talla, el peso y el índice de masa corporal (IMC) (kg/m^2), la actividad física, diabetes, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, depresión y análisis de genotipo APOE.

Se construyó un modelo básico ajustado por sexo, edad, edad y nivel educativo. Posteriormente, se ajustó aún más el tabaquismo, la actividad física y la ingesta calórica. Para minimizar el riesgo de confusión residual, se realizó un modelo adicional con mayor ajuste de las covariables que pueden actuar como factores de confusión y/o mediadores, que incluyen IMC, diabetes, hipercolesterolemia e hipertensión.

Se realizaron análisis de sensibilidad inicialmente dividiendo los participantes en grupos menores y mayores de 75 años, además como el deterioro cognitivo podría

generar confusión con el auto reporte de la dieta se excluyeron aquellos con MMSE < 26 en el momento de la evaluación dietética, los que presentaron ECV durante el tiempo de estudio fueron excluidos al momento del evento. En última instancia, se excluyeron aquellos con síntomas depresivos o sin datos concluyentes del mismo.

La media de seguimiento desde el inicio grupo 1 fue de 15,6 años, durante los cuales 1188 participantes desarrollaron demencia por todas las causas (tasa de incidencia de 14 por 1000 años-persona). La puntuación de la dieta MIND al inicio del estudio I no se asoció con el riesgo de demencia (HR ajustado del modelo 2 [IC del 95%]) ni tampoco las guías dietéticas holandesas ni la puntuación de la dieta mediterránea. El seguimiento medio desde el inicio grupo 2 fue de 5,9 años, durante los cuales 248 participantes desarrollaron demencia (tasa de incidencia de 15 por 1000 años-persona). Una puntuación más alta de la dieta MIND al inicio del estudio II se asoció con un menor riesgo de demencia (HR ajustado del modelo 2 [IC del 95%]), al igual que las guías dietéticas holandesas (HR ajustado del modelo 2 [IC del 95%]) y la puntuación de la dieta mediterránea (HR ajustado del modelo 2 [IC del 95%]). El ajuste adicional por covariables que pueden ser factores de confusión o mediadores en esta asociación (modelo 3) no alteró sustancialmente las estimaciones de riesgo. No se encontraron pruebas de asociaciones no lineales entre las puntuaciones de la dieta al inicio I o II y el riesgo de demencia.

En este estudio se corrobora el efecto de la dieta MIND sobre el deterioro cognitivo en los primeros 5 años, pero las asociaciones se atenuaron con el tiempo y desaparecieron después de períodos de seguimiento a largo plazo, esto puede responder a que los hábitos alimenticios se deterioran hasta 5 años antes del diagnóstico de demencia como parte de los síntomas prodrómicos de la misma o bien, síntomas depresivos asociados sin dejar de lado el papel del deterioro olfativo. Esto implica que al restringir el tiempo de seguimiento a 5 años, los casos incidentes se sometieron a una evaluación dietética mientras que los hábitos dietéticos se han deteriorado. Esto podría sugerir que nuestros hallazgos de las estimaciones del efecto atenuante pueden explicarse en parte por la causalidad inversa.

Los estudios observacionales sobre la relación entre la dieta y la demencia son propensos a la confusión ya que los hábitos saludables no son aislados por lo que es probable que las personas que siguen una dieta saludable tengan otros hábitos como la actividad física regular, no fumado, adecuados hábitos de sueño, tener entrenamiento cognitivo de por vida y niveles suficientes de contacto social, y control médico regular.

Hay situaciones que pueden intervenir en los resultados principalmente asociados a la temporalidad, por ejemplo, la disponibilidad de alimentos en el primer corte entre 1989 y 1993 la mayor diversidad y precios más asequibles de los productos saludables y no saludables, así como una menor dependencia estacional los participantes tuvieron entre 1989 y 1993 una puntuación media de 5,9 en la dieta MIND, que es relativamente baja en comparación con la puntuación media de 7,4 que los participantes tuvieron entre 2009 y 2012. Esta diferencia se atribuye principalmente a un mayor consumo de frutos rojos, frijoles, pescado y frituras entre 2009 y 2012 los cuales con la globalización tienen mayor disponibilidad. Otra explicación para las discrepancias es nivel poblacional, los participantes entre 2009 y 2012 eran mayores, con mayor nivel educativo, menor cantidad de fumadores y menos activos físicamente que los participantes entre 1989 y 1993, aunque las diferencias en los niveles de actividad física se atribuyen principalmente a la diferencia en la edad y no se observaron diferencias importantes en las estimaciones del efecto después de repetir los análisis para los participantes mayores y menores de 75 años.

Otro de los efectos se corrobora contribuye es el control de los factores de riesgo cardiovascular como la obesidad, la resistencia a la insulina, la hipercolesterolemia y la hipertensión (Liu et al., 2021; Morris et al., 2015).

5.3.1.3 Estudio Intervención Mediterránea-DASH para el Retraso Neurodegenerativo (MIND) (2023) (Barnes et al., 2023):

Ensayo controlado aleatorio, multicéntrico de 3 años para probar los efectos de la dieta MIND en la función cognitiva en 604 personas con riesgo de Alzheimer.

La hipótesis del estudio fue que la dieta MIND reduciría la tasa de deterioro cognitivo y la pérdida de volumen cerebral total en comparación con una dieta habitual.

Criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres, de 65 a 84 años
- IMC ≥ 25 kg/m²
- Dispuesto a participar y dar su consentimiento informado
- Antecedentes familiares de demencia, pero sin deterioro cognitivo personal (medido por la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) ≥ 22)
- Debe estar de acuerdo en no tomar suplementos vitamínicos, multivitamínicos o suplementos individuales de vitamina E, ácido fólico, ácidos grasos n-3 o carotenoides no recetados.
- No debe tener un miembro de su hogar ya inscrito en el Ensayo de Dieta MIND
- Dieta subóptima (puntuación del evaluador MIND de 8 o menos de 14)
- Finalización exitosa del período de rodaje de 3 a 4 semana

Criterios de exclusión:

- Alergia a más de un tipo de alimento presentes en la dieta (frutos secos, bayas, aceite de oliva o pescado)
- Uso de medicamentos para tratar la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson
- Psicosis o trastorno bipolar
- Depresión u otros trastornos psiquiátrico
- Medicamentos psiquiátricos
- Enfermedad cardiovascular inestable o de reciente aparición, como infarto de miocardio en los últimos 6 meses o presencia de insuficiencia cardíaca
- ECV o isquemia cerebral transitoria en los últimos 3 meses

- Diagnóstico de cáncer en los últimos 5 años, excepto el cáncer de piel no melanoma
- Antecedentes de lesiones cerebrales, enfermedad hepática, hepatitis C o virus de inmunodeficiencia humana
- Enfermedades relacionadas con el cambio de peso (es decir, antecedentes de afecciones gástricas o gastrointestinales, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, malabsorción, colostomía, resección intestinal o cirugía de bypass gástrico)

Para la confección de los diferentes grupos de alimentación, en el grupo MIND, se identificaron los alimentos que pertenecían a la dieta MIND pero estaban ausentes en la dieta que consumían, con el fin de aumentar su consumo. En el grupo control, se sugirieron objetivos centrados en el control de las porciones para generar restricción calórica leve. En el grupo de la dieta MIND, se identificaron los alimentos que formaban parte de esa dieta pero que podían haber faltado, como se sospechaba sobre la base de recuerdos dietéticos anteriores, con el fin de aumentar su consumo. En el grupo de dieta de control, se sugirieron objetivos centrados en el control de las porciones.

El criterio de valoración primario fue el cambio desde el inicio en la cognición global y en dominios cognitivos específicos hasta el año tercer año. La cognición se evaluó mediante batería neuroconductual que incluía 12 pruebas, 5 pruebas de memoria episódica (Memoria de Lista de Palabras, Recuerdo de Lista de Palabras, Reconocimiento de Lista de Palabras, Recuerdo inmediato de la historia de East Boston y recuerdo retrasado de la historia de East Boston); 2 pruebas de memoria semántica (Categoría Fluidez [animales y frutas y verduras] y la prueba de nomenclatura multilingüe); 2 pruebas de la función ejecutiva (Trail Making Test B y la prueba de atención y control inhibitorio de Flanker de la caja de herramientas de los NIH); y 3 pruebas de velocidad perceptiva (Oral Symbol Digit Modality Test, Prueba de comparación de patrones, y Prueba de Trail Making A) el promedio de estos resultados conformaba la puntuación compuesta global.

Los criterios de valoración secundarios se basaron en los cambios respecto a los estudio de imágenes con respecto al valor basal en las mediciones derivadas de la resonancia magnética y del volumen cerebral total, el volumen del hipocampo y el volumen de las lesiones hiperintensas de la sustancia blanca.

Resultados:

Biomarcadores nutricionales y peso corporal

Al inicio del estudio, la puntuación media de MIND-diet fue de 7,7 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 7,5 a 7,9) en el grupo de MIND-diet y de 7,8 (IC del 95%, 7,6 a 8,0) en el grupo de control. A los 6 meses, los participantes en el grupo de dieta MIND aumentaron su puntuación de dieta MIND en 3,3 puntos, para una puntuación media de 11,0, que se mantuvo aproximadamente en ese nivel durante todo el ensayo. En el grupo de dieta control, la puntuación de la dieta MIND también aumentó, pero solo en 0,7 puntos, para una puntuación media de 8,5. Mediante pruebas de laboratorio (luteína y zeaxantina y alfa y betacaroteno) se corrobora la adherencia a la dieta MIND. La pérdida de peso se presentó en ambos grupos; el cambio en el peso corporal desde el inicio fue de -5,0 kg (IC del 95%, -5,8 a -4,1) en el grupo de dieta MIND y de -4,8 kg (IC del 95%, -5,7 a -4,0) en el grupo de dieta control.

Puntos finales primarios y secundarios

Desde el inicio hasta el año 3, el cambio medio estimado en la puntuación de cognición global fue de 0,205 unidades estandarizadas (IC del 95%, 0,164 a 0,246) en el grupo de dieta MIND y de 0,170 unidades estandarizadas (IC del 95%, 0,130 a 0,210) en el grupo de dieta de control. En un análisis por intención de tratar, el cambio medio en la puntuación no difirió significativamente entre los grupos del ensayo, con una diferencia de medias estimada al final del ensayo de 0,035 unidades estandarizadas (IC del 95%, -0,022 a 0,092; P=0,23). Los cambios en la puntuación de cognición global desde el inicio siguieron un patrón no lineal similar en ambos grupos de ensayo.

Imágenes cerebrales

Un total de 267 de los 604 participantes tenían estudios de imágenes de inicio, 201 de los cuales se sometieron a imágenes de seguimiento en el tercer año. Se analizaron los resultados de 200 participantes. Al final del ensayo, los volúmenes hiperintensos de materia blanca aumentaron tanto en el grupo de dieta MIND como en el grupo de dieta control, mientras que los volúmenes del hipocampo y del cerebro total disminuyeron en ambos grupos. No se observó ningún efecto apreciable de la dieta MIND, en comparación con la dieta control, con respecto a los cambios en el volumen hiperintenso de la sustancia blanca (diferencia de medias, -0,019; IC del 95%, -0,046 a 0,008), el volumen del hipocampo (diferencia de medias, 0,005; IC del 95%, -0,016 a 0,026) y el volumen total de materia gris y blanca (diferencia de medias, 0,001; IC del 95%, -0,003 a 0,005).

En el estudio se concluyó que los participantes que siguieron la dieta MIND tuvieron pequeñas mejoras en una medida global de la cognición que fueron similares a los que siguieron una dieta de control con restricción calórica leve.

5.4 Comparación del impacto de los modelos nutricionales mediterráneo, DASH y MIND en las enfermedades crónicas no transmisibles.

La nutrición es un pilar fundamental en la prevención de enfermedades neurodegenerativas, y los modelos nutricionales Mediterráneo, DASH y MIND han demostrado que promueven neuro-protección por su alto contenido de antioxidantes, vitaminas B, polifenoles y ácidos grasos esenciales, siendo vinculados con la reducción de factores de riesgo para las enfermedades neurodegenerativas por mecanismos de protección vascular, antiinflamatorios, antioxidantes y neuronal como se observa en la tabla 6.

Componente nutricional	Protección vascular	Efecto antiinflamatorio	Efecto antioxidante	Protección neuronal
---------------------------	------------------------	----------------------------	------------------------	------------------------

Granos integrales	*	*	*	*
Verduras principalmente hojas verdes	*	*	*	
Frutas	*	*	*	
Pescados grasos	*	*	*	*
leguminosas	*	*	*	*
Nueces	*	*	*	*
Aceite de oliva		*	*	
Vino tinto		*	*	

Tabla 6: Componentes nutricionales en modelos mediterráneo, DASH y MIND y su mecanismo neuro-protector.

Creación propia: tomada de (Duplantier & Gardner, 2021)

5.5 Beneficios del impacto de los modelos nutricionales mediterráneo, DASH y MIND en el envejecimiento saludable.

Beneficios del modelo mediterráneo relacionados con el envejecimiento saludable		
Mecanismo	Efecto	Impacto en el envejecimiento saludable
<i>Enfermedades crónicas no transmisibles</i>		
Reducción de glicemia posprandial y control secreción insulina	Control de DM-2	Evita su progresión y complicaciones como retinopatía, neuropatía, ECV con

		consecuencias funcionales y/o cognitivas
Saciedad y control de peso	Control enfermedades cardiovasculares y metabólicas	Reducción de polifarmacia, menor impacto en esfera funcional relacionada con dolor crónico y complicaciones de enfermedades cardiometabólicas.
Disminución de cifras tensionales	Control de HTA	Menor incidencia de enfermedad cardiovascular y complicaciones asociadas.
Disminución inflamación sistémica	Disminución de daño celular, muerte tisular, daños ADN, envejecimiento acelerado	Evita la activación de procesos pro-envejecimiento.
Disminución de señales procoagulantes	Disminuye riesgo de trombosis, cardiopatía isquémica, ECV de etiología aterotrombótica.	Mejor calidad de vida al evitar complicaciones como cardiopatía isquémica, ICC, cardiopatía dilatada, etc.

Disminución de colesterol	Interviene en la formación y crecimiento de la placa aterogénicas	Disminución de riesgo cardiovascular
Disminución de LDL	Control perfil lipídico	Disminución de eventos con etiología aterogénica. Impacto en la cognición y funcionalidad.
<i>Endotelio</i>		
Aumento de síntesis de eicosanoides antiinflamatorios	Efecto antiinflamatorio	Efecto inmunomodulador
Mantener equilibrio proinflamatorio antiinflamatorio	Homeostasis	Evita aparición o progresión de enfermedades pro envejecimiento y con repercusión cognitiva
<i>Microbiota</i>		
Sustrato selectivo para bacterias beneficiosas	Proliferación de filos benéficos	Impacto en cognición, depresión.
<i>Social</i>		
<p>Énfasis en la importancia de compartir con la familia y comunidad de los tiempos de preparación e ingestas de comida.</p> <p>Se resalta la importancia de la interacción social como componente del modelo nutricional</p>		

Tabla 7: Beneficios del modelo mediterráneo relacionados con el envejecimiento saludable Creación propia

Beneficios del modelo DASH relacionados con el envejecimiento saludable		
Mecanismo	Efecto	Impacto en el envejecimiento saludable
Reducción de presión arterial	Control de hipertensión arterial y complicaciones posteriores	Disminución de polifarmacia al requerir menos antihipertensivos
Reducción de riesgo de enfermedades crónicas	Disminución incidencia de insuficiencia cardiaca	Menor limitación funcional con relación a cuadros disneicos.
Disminución incidencia de eventos aterogénicos	Disminución de incidencia de evento cerebrovascular	Menor incidencia de secuelas por evento cerebrovascular. disminución de trastornos cognitivos.
	Disminución de eventos isquémicos coronarios	Menor incidencia de complicaciones pos infarto como deterioro de la función cardíaca deterioro funcional y trastornos cognitivos.

Disminución de colesterol	Interviene en la formación y crecimiento de la placa aterogénicas	disminución de riesgo cardiovascular
---------------------------	---	--------------------------------------

Tabla 8: Beneficios del modelo DASH relacionados con el envejecimiento saludable Creación propia

Beneficios de modelo MIND relacionados con el envejecimiento saludable		
Mecanismo	Efecto	Impacto en el envejecimiento saludable
Similares beneficios de modelos mediterráneo + DASH		
Énfasis en el consumo de alimentos neuro-protectores	Disminución neuro-inflamación	Reducción riesgo de demencia
		Mejora de la función cognitiva
		Protección contra el deterioro cognitivo

Tabla 9: Beneficios de modelo MIND relacionados con el envejecimiento saludable. Creación propia

Conclusiones

El envejecimiento, es un proceso complejo que abarca múltiples dimensiones de la existencia humana. No solo se manifiesta a nivel biológico, sino que también tiene componentes psicológicos, sociales, económicos y ambientales que influyen en cómo cada individuo experimenta el paso del tiempo.

El factor común para las enfermedades crónicas no transmisibles y enfermedades neurodegenerativas es el daño endotelial y celular el cual se produce secundario a procesos de oxidación que generan cambios a nivel endotelial irrumpiendo la homeostasis y convirtiendo su fenotipo a proinflamatorio, protrombóticas, proaterogénicas, estos procesos son desencadenados por alimentación alta en grasas, azúcares y alimentos procesados, componentes que son limitados en los modelos mediterráneo, DASH y MIND. Estas dietas promueven la ingesta de alimentos naturales y ricos en nutrientes que pueden ayudar a mitigar el riesgo de estas enfermedades, devolviendo el equilibrio al órgano endotelial.

El alcanzar el envejecimiento saludable a través de las intervenciones nutricionales es posible por el impacto multidimensional: en la esfera biológica se observa la disminución de la carga de enfermedad, complicaciones con repercusiones a órgano blanco que limitan la función de cada órgano, además de ; en la esfera funcional incide de forma indirecta en la necesidad de asistencia y discapacidad por impacto en esfera biológica, en la esfera social la dieta mediterránea resalta la importancia de compartir cada familia con los amigos, familiares y allegados. Desde el punto de vista cognitivo se ha demostrado disminución de la aparición de deterioro cognitivo y ralentización del deterioro cognitivo leve.

Con respecto a las ECNT impactan de forma general, en el perfil metabólico, los tres modelos nutricionales inciden en el control lipídico al aumentar las concentraciones de HDL y disminuyendo las concentraciones de LDL lo cual disminuye los depósitos lipídicos, lipooxidación así como la aparición y proliferación de la placa aterotrombótica; respecto al control glicémico, se ha observado en los tres modelos la disminución de concentraciones séricas de glucosa, y aumento de hormonas

contrarreguladoras así como el metabolismo periférico. Con respecto a las cifras tensionales se ha observado en los 3 modelos disminución a través de mecanismos que promueven la vasodilatación.

Desde el punto de vista cognitivo los 3 modelos nutricionales han se ha demostrado tener efecto neuro-protector disminuyendo la incidencia de EA, deterioro cognitivo y ralentización del deterioro cognitivo leve.

El modelo MIND, ha demostrado ser efectivo en la reducción del riesgo de Alzheimer y otras formas de demencia. Los componentes antioxidantes y antiinflamatorios de estas dietas ayudan a proteger las células cerebrales del daño oxidativo y la inflamación, factores clave en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.

Además, la dieta DASH, conocida por su capacidad para reducir la presión arterial, también contribuye a la salud cerebral al mejorar las cifras tensionales lo cual incide en la reducción del riesgo de eventos cerebrovasculares, que pueden acelerar el deterioro cognitivo.

Recomendaciones

Las decisiones tomadas a lo largo de la vida, como los hábitos alimenticios, el ejercicio físico, las relaciones sociales y el manejo del stress, tienen un impacto significativo en la calidad del proceso de envejecimiento. Además, factores genéticos y el acceso a servicios de salud de calidad contribuyen a la diversidad de experiencias en la vejez. Por lo tanto, intentar simplificar el envejecimiento a un único concepto no solo es erróneo, sino que también ignora la rica variedad de trayectorias vitales y las distintas maneras en que las personas se adaptan y responden a los cambios asociados con el envejecer. Reconocer esta heterogeneidad es fundamental para desarrollar políticas públicas y estrategias de intervención que respeten la individualidad de los adultos mayores y promuevan un envejecimiento saludable y satisfactorio. Por lo anterior no se puede pretender que una intervención aislada cambie el envejecimiento en su totalidad, debe ser un conjunto de intervenciones. Si bien es cierto hablamos del momento de la vejez, el procurarse un buen envejecimiento debe tratarse desde la edad pediátrica.

Si bien es cierto los beneficios de estos modelos nutricionales tienen amplia evidencia, el apego en nuestras latitudes es difícil por múltiples factores entre ellos la accesibilidad a productos, así como el costo económico de los mismos; sin embargo en nuestro país se cuenta con una de las pocas zonas azules a nivel mundial, siendo un ejemplo de la longevidad. Al analizar el modelo de envejecimiento exitoso de esta zona resalta a nivel nutricional la amplia diversidad en los alimentos consumidos en la dieta resaltando las leguminosas, lácteos, carnes, aves y pescados, huevos, frutas y vegetales ricos en vitamina A, este tipo de dieta con equilibrio de macronutrientes y micronutrientes esenciales se correlaciona con un mejor estado de salud cognitiva y cardiovascular, por consecuente con el envejecimiento saludable.

Dentro de la implementación de políticas a nivel comercial con fuerte impacto en la salud pública se encuentra el adecuado etiquetado de los productos altos en grasas, calorías y sal que ha sido propuesto a nivel legislativo, sin embargo ha sido obstaculizado por grandes empresas con intereses económicos sobre la venta de dichos productos anteponiendo interés económicos por sobre la salud.

Bibliografía

- Aguilar-Navarro, S. G., Carbajal-Silva, J. C., Palacios-Hernández, M. G. I., Gutiérrez-Gutiérrez, L. A., Avila-Funes, J. A., & Mimenza, A. J. (2023). Asociación entre los niveles de vitamina B₁₂ y el deterioro cognitivo en personas mayores. *Gaceta Médica de México*, *159*(1), 9538. <https://doi.org/10.24875/GMM.22000187>
- Alcalá López, J. E., Maicas Bellido, C., Hernández Simón, P., & Rodríguez Padial, L. (2017). Cardiopatía isquémica: Concepto, clasificación, epidemiología, factores de riesgo, pronóstico y prevención. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, *12*(36), 2145-2152. <https://doi.org/10.1016/j.med.2017.06.010>
- Alquraini, A., & El Khoury, J. (2020). Scavenger receptors. *Current Biology*, *30*(14), R790-R795. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.05.051>
- Altomare, R., Cacciabauda, F., Damiano, G., Palumbo, V. D., Gioviale, M. C., BELLAVIA, M., TOMASELLO, G., & LO MONTE, A. I. (2013). The Mediterranean Diet: A History of Health. *Iranian Journal of Public Health*, *42*(5), 449-457.
- Ambrosino, P., Bachetti, T., D'Anna, S. E., Galloway, B., Bianco, A., D'Agnano, V., Papa, A., Motta, A., Perrotta, F., & Maniscalco, M. (2022). Mechanisms and Clinical Implications of Endothelial Dysfunction in Arterial Hypertension. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, *9*(5), 136. <https://doi.org/10.3390/jcdd9050136>
- Amelimojarad, M., Amelimojarad, M., & Cui, X. (2024). The emerging role of brain neuroinflammatory responses in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *16*, 1391517. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1391517>
- Appel, L. J., Champagne, C. M., Harsha, D. W., Cooper, L. S., Obarzanek, E., Elmer, P. J., Stevens, V. J., Vollmer, W. M., Lin, P.-H., Svetkey, L. P., Stedman, S. W., Young, D. R., & Writing Group of the PREMIER Collaborative Research Group. (2003). Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: Main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA*, *289*(16), 2083-2093. <https://doi.org/10.1001/jama.289.16.2083>

- Appel, L. J., Moore, T. J., Obarzanek, E., Vollmer, W. M., Svetkey, L. P., Sacks, F. M., Bray, G. A., Vogt, T. M., Cutler, J. A., Windhauser, M. M., Lin, P.-H., Karanja, N., Simons-Morton, D., McCullough, M., Swain, J., Steele, P., Evans, M. A., Miller, E. R., & Harsha, D. W. (1997). A Clinical Trial of the Effects of Dietary Patterns on Blood Pressure. *New England Journal of Medicine*, 336(16), 1117-1124.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199704173361601>
- Ascaso, J. F., Millán, J., Hernández-Mijares, A., Blasco, M., Brea, Á., Díaz, Á., Pedro-Botet, J., & Pintó, X. (2020). Dislipidemia aterogénica 2019. Documento de consenso del Grupo de Dislipidemia Aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 32(3), 120-125.
<https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.11.004>
- Bai, R., Guo, J., Ye, X.-Y., Xie, Y., & Xie, T. (2022). Oxidative stress: The core pathogenesis and mechanism of Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*, 77, 101619. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101619>
- Balion, C., Griffith, L. E., Strifler, L., Henderson, M., Patterson, C., Heckman, G., Llewellyn, D. J., & Raina, P. (2012). Vitamin D, cognition, and dementia: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 79(13), 1397-1405.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826c197f>
- Barbado Hernández, F. J. (2011). Elogio de una célula. Divagaciones apasionadas acerca del endotelio vascular. *Revista Clínica Española*, 211(9), 472-477.
<https://doi.org/10.1016/j.rce.2011.03.005>
- Barnes, L. L., Dhana, K., Liu, X., Carey, V. J., Ventrelle, J., Johnson, K., Hollings, C. S., Bishop, L., Laranjo, N., Stubbs, B. J., Reilly, X., Agarwal, P., Zhang, S., Grodstein, F., Tangney, C. C., Holland, T. M., Aggarwal, N. T., Arfanakis, K., Morris, M. C., & Sacks, F. M. (2023). Trial of the MIND Diet for Prevention of Cognitive Decline in Older Persons. *New England Journal of Medicine*, 389(7), 602-611.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302368>
- Bender, D. A. (2022). *Harper. Bioquímica ilustrada* (32.^a ed.). McGraw Hill Education.
<https://accessmedicina-mhmedical-com.binasss.idm.oclc.org/content.aspx?bookid=3284§ionid=274834333>

- Bisaglia, M. (2022). Mediterranean Diet and Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1), 42. <https://doi.org/10.3390/ijms24010042>
- Bjørklund, G., Peana, M., Maes, M., Dadar, M., & Severin, B. (2021). The glutathione system in Parkinson's disease and its progression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 120, 470-478. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.10.004>
- Capurso A. (2024). The Mediterranean diet: a historical perspective. *Aging clinical and experimental research*, 36(1), 78. <https://doi.org/10.1007/s40520-023-02686-3>
- Carrillo Esper, R., Zepeda Mendoza, A. D., Flores Rivera, O. I., Díaz Girón Gidi, A., González Martínez, I. M., & Garaygordobil, D. A. (2016). *Glicocálix. Una estructura a considerar en el enfermo grave*. 30(2), 130-136.
- Cartwright, M. (2021). *El Comercio de Especies y la Era de los Descubrimientos*. Enciclopedia de la Historia del Mundo. <https://www.worldhistory.org/trans/es/2-1777/el-comercio-de-especies-y-la-era-de-los-descubrimi/>
- Carvajal, C. C. (2019). *Especies reactivas del oxígeno: Formación, función y estrés oxidativo*. 36(1), 91-100.
- Casale, J., & Crane, J. S. (2024). Biochemistry, Glycosaminoglycans. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544295/>
- Casas, R., Urpi-Sardà, M., Sacanella, E., Arranz, S., Corella, D., Castañer, O., Lamuela-Raventós, R.-M., Salas-Salvadó, J., Lapetra, J., Portillo, M. P., & Estruch, R. (2017). Anti-Inflammatory Effects of the Mediterranean Diet in the Early and Late Stages of Atheroma Plaque Development. *Mediators of Inflammation*, 2017, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2017/3674390>
- Chang KH, Chen CM. The Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *Antioxidants*. 8 de julio de 2020;9(7):597. doi: 10.3390/antiox9070597. PMID: 32650609; PMCID: PMC7402083.
- Couchman, J. R., & Pataki, C. A. (2012). An Introduction to Proteoglycans and Their Localization. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 60(12), 885-897. <https://doi.org/10.1369/0022155412464638>

- Crespo-Santiago, D., & Fernández-Viadero, C. (2012). *Cambios cerebrales en el envejecimiento normal y patológico*. *12*(1), 21-36.
- De Filippis, F., Pellegrini, N., Vannini, L., Jeffery, I. B., La Storia, A., Laghi, L., Serrazanetti, D. I., Di Cagno, R., Ferrocino, I., Lazzi, C., Turrone, S., Cocolin, L., Brigidi, P., Neviani, E., Gobbetti, M., O'Toole, P. W., & Ercolini, D. (2016). High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*, *65*(11), 1812-1821.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309957>
- De Lorgeril, M., Salen, P., Martin, J.-L., Monjaud, I., Delaye, J., & Mamelle, N. (1999). Mediterranean Diet, Traditional Risk Factors, and the Rate of Cardiovascular Complications After Myocardial Infarction: Final Report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*, *99*(6), 779-785. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.6.779>
- Del Río-Solá, M. ^a L., Losa Rodríguez, R., Aguirre Gervás, B., & Gonzalo Benito, H. (2023). Influence of oxidative stress on the progression of carotid atherosclerosis. *Angiología*. <https://doi.org/10.20960/angiologia.00494>
- Díaz-López, A., Babio, N., Martínez-González, M. A., Corella, D., Amor, A. J., Fitó, M., Estruch, R., Arós, F., Gómez-Gracia, E., Fiol, M., Lapetra, J., Serra-Majem, L., Basora, J., Basterra-Gortari, F. J., Zanon-Moreno, V., Muñoz, M. Á., Salas-Salvadó, J., & the PREDIMED Study Investigators. (2015). Mediterranean Diet, Retinopathy, Nephropathy, and Microvascular Diabetes Complications: A Post Hoc Analysis of a Randomized Trial. *Diabetes Care*, *38*(11), 2134-2141.
<https://doi.org/10.2337/dc15-1117>
- Dominguez, L. J., Di Bella, G., Veronese, N., & Barbagallo, M. (2021). Impact of Mediterranean Diet on Chronic Non-Communicable Diseases and Longevity. *Nutrients*, *13*(6), 2028. <https://doi.org/10.3390/nu13062028>
- Dumas, J. A. (2015). What Is Normal Cognitive Aging? Evidence from Task-Based Functional Neuroimaging. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, *2*(4), 256-261. <https://doi.org/10.1007/s40473-015-0058-x>
- Duplantier, S. C., & Gardner, C. D. (2021). A Critical Review of the Study of Neuroprotective Diets to Reduce Cognitive Decline. *Nutrients*, *13*(7), 2264.
<https://doi.org/10.3390/nu13072264>

- Enfermedades crónicas no transmisibles*. (2023). Organización mundial de la salud.
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
- Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M.-I., Corella, D., Arós, F., Gómez-Gracia, E., Ruiz-Gutiérrez, V., Fiol, M., Lapetra, J., Lamuela-Raventos, R. M., Serra-Majem, L., Pintó, X., Basora, J., Muñoz, M. A., Sorlí, J. V., Martínez, J. A., & Martínez-González, M. A. (2013). Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *New England Journal of Medicine*, *368*(14), 1279-1290.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200303>
- Fernando Carrasco, N., José Eduardo Galgani, F., & Marcela Reyes, J. (2013). Síndrome de resistencia a la insulina. Estudio y manejo. *Revista Médica Clínica Las Condes*, *24*(5), 827-837. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70230-X](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70230-X)
- Flores Villavicencio, M. E., Díaz, M. R., Pérez, G. J. G., Bañuelos, J. R. R., & Barbosa, M. A. V. (2020). *Declive cognitivo de atención y memoria en adultos mayores sanos*. *14*(1), 65-77. <https://doi.org/10.7714/CNPS/14.1.208>
- Galloway, D. A., Phillips, A. E. M., Owen, D. R. J., & Moore, C. S. (2019). Phagocytosis in the Brain: Homeostasis and Disease. *Frontiers in Immunology*, *10*.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00790>
- González Rey, T., Savon Martin, L. M., Travieso Pérez, S. M., & Maurisset Cintero, Y. (2020). Disfunción endotelial en una etapa precoz del diagnóstico de hipertensión arterial. *Revista Cubana de Medicina*, *59*(2).
- González-Villalva, A., Morales-Ricardes, G., Rojas-Lemus, M., Bizarro-Nevarés, P., López-Valdez, N., Ustarroz-Cano, M., García-Peláez, M. I., Cervantes-Valencia, M. E., Mendoza-Martínez, S., Salgado-Hernández, J. Á., Casarrubias-Tabarez, B., & Fortoul Van Der Goes, T. I. (2023). El endotelio sano y su disfunción en el riesgo cardiovascular. *Revista de la Facultad de Medicina*, *66*(6), 37-52.
<https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2023.66.6.07>
- Hernández Espinosa, D. R., Barrera Morín, V., Briz Tena, O., González Herrera, E. A., Laguna Maldonado, K. D., Jardinez Díaz, A. S., Sánchez Olivares, M., & Matuz Mares, D. (2019). El papel de las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno en

- algunas enfermedades neurodegenerativas. *Revista de la Facultad de Medicina*, 62(3), 6-19. <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2019.62.3.03>
- Hernández-Beltrán, N., Moreno, C. B., & Gutiérrez-Álvarez, Á. M. (2013). El papel de la mitocondria en el dolor de la neuropatía diabética. *Endocrinología y Nutrición*, 60(1), 25-32. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2012.03.005>
- Hernando-Requejo, V. (2018). Patología neurológica por déficit de vitaminas del grupo B: Tiamina, folato y cobalamina. *Nutrición Hospitalaria*, 35(6). <https://doi.org/10.20960/nh.2289>
- Informe Mundial sobre el envejecimiento y la salud*. (2015). <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789241565042>
- Innes, J. K., & Calder, P. C. (2018). Omega-6 fatty acids and inflammation. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 132, 41-48. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2018.03.004>
- Jeong, S. Y., Wee, C. C., Kovell, L. C., Plante, T. B., Miller, E. R., Appel, L. J., Mukamal, K. J., & Juraschek, S. P. (2023). Effects of Diet on 10-Year Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk (from the DASH Trial). *The American Journal of Cardiology*, 187, 10-17. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.10.019>
- Jiang, Y., Wu, S.-H., Shu, X.-O., Xiang, Y.-B., Ji, B.-T., Milne, G. L., Cai, Q., Zhang, X., Gao, Y.-T., Zheng, W., & Yang, G. (2014). Cruciferous Vegetable Intake Is Inversely Correlated with Circulating Levels of Proinflammatory Markers in Women. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 114(5), 700-708.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2013.12.019>
- Katsiki, N., Stoian, A. P., & Rizzo, M. (2022). Dietary patterns in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Stay on the straight and narrow path! *Clínica e Investigación En Arteriosclerosis*, 34, S24-S31. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2021.10.001>
- Kowal, P., Chatterji, S., Naidoo, N., Biritwum, R., Fan, W., Lopez Ridaura, R., Maximova, T., Arokiasamy, P., Phaswana-Mafuya, N., Williams, S., Snodgrass, J. J., Minicuci, N., D'Este, C., Peltzer, K., Boerma, J. T., the SAGE Collaborators, Yawson, A., Mensah, G., Yong, J., ... Newell, M.-L. (2012). Data Resource Profile: The World Health Organization Study on global AGEing and adult health (SAGE).

- International Journal of Epidemiology*, 41(6), 1639-1649.
<https://doi.org/10.1093/ije/dys210>
- La dieta mediterránea—Patrimonio inmaterial—Sector de Cultura—UNESCO*. (s. f).
 Recuperado 8 de octubre de 2024, de <https://ich.unesco.org/es/RL/la-dieta-mediterranea-00884>
- La influencia de los entornos en el envejecimiento saludable. El desarrollo de la Red Mundial de la OMS de Ciudades y Comunidades Amigables con las Personas Mayores*. (2023). Pan American Health Organization.
<https://doi.org/10.37774/9789275327012>
- Leon R., T., & Bozanic L., A. (2022). Viejismo y su efecto en Salud. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 60(4), 497-499. <https://doi.org/10.4067/S0717-92272022000400497>
- Liu, X., Morris, M. C., Dhana, K., Ventrelle, J., Johnson, K., Bishop, L., Hollings, C. S., Boulin, A., Laranjo, N., Stubbs, B. J., Reilly, X., Carey, V. J., Wang, Y., Furtado, J. D., Marcovina, S. M., Tangney, C., Aggarwal, N. T., Arfanakis, K., Sacks, F. M., & Barnes, L. L. (2021). Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) study: Rationale, design and baseline characteristics of a randomized control trial of the MIND diet on cognitive decline. *Contemporary Clinical Trials*, 102, 106270. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2021.106270>
- Llerena Llerena, L. D., & Cruz Hidalgo, P. A. (2024). Estrategias nutricionales en pacientes con Alzheimer: Una revisión de literatura. *Revista Científica de Salud BIOSANA*, 4(3), 9-21. <https://doi.org/10.62305/biosana.v4i3.149>
- López Gálvez, M. (2019). *Descripción de la retinopatía diabética. Clasificación*. Suplemento Diabetes Práctica.
<https://doi.org/10.26322/2013.7923.1505400496.03>
- Lorenzo-Mora, A. M., Lozano-Estevan, M. D. C., Ghazi, Y., & González-Rodríguez, L. G. (2023). Alzheimer's disease. Current evidence on the preventive role of nutrition. *Nutrición Hospitalaria*. <https://doi.org/10.20960/nh.04954>
- María Benavidez Trujillo, & Pinzón Tovar, A. (2008). *Oxido nítrico: Implicaciones fisiopatológicas*. 36(1), 45-52.

- Markiewicz-Żukowska, R., Gutowska, A., & Borawska, M. H. (2015). Serum Zinc Concentrations Correlate with Mental and Physical Status of Nursing Home Residents. *PLOS ONE*, *10*(1), e0117257.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117257>
- Martín Manzano, J. L. (2010). *Lesiones iniciales en retinopatía diabética*. 4-11.
- Martínez García, R. M., Jiménez Ortega, A. I., López Sobaler, A. M., & Ortega Anta, R. M. (2018). Estrategias nutricionales que mejoran la función cognitiva. *Nutrición Hospitalaria*, *35*(6). <https://doi.org/10.20960/nh.2281>
- Martínez-González, M. Á., & Hernández Hernández, A. (2024). Efecto de la dieta mediterránea en la prevención cardiovascular. *Revista Española de Cardiología*, *77*(7), 574-582. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2024.01.013>
- Martín-Peláez, S., Fito, M., & Castaner, O. (2020). Mediterranean Diet Effects on Type 2 Diabetes Prevention, Disease Progression, and Related Mechanisms. A Review. *Nutrients*, *12*(8), 2236. <https://doi.org/10.3390/nu12082236>
- McQueen, A., & Warboys, C. M. (2023). Mechanosignalling pathways that regulate endothelial barrier function. *Current Opinion in Cell Biology*, *84*, 102213.
<https://doi.org/10.1016/j.ceb.2023.102213>
- Meza Letelier, C. E., San Martín Ojeda, C. A., Ruiz Provoste, J. J., & Frugone Zaror, C. J. (2017). Pathophysiology of diabetic nephropathy: A literature review. *Medwave*, *17*(01), e6839-e6839.
<https://doi.org/10.5867/medwave.2017.01.6839>
- Miranda, A., Gómez-Gaete, C., & Mennickent, S. (2017). Dieta mediterránea y sus efectos benéficos en la prevención de la enfermedad de Alzheimer. *Revista médica de Chile*, *145*(4), 501-507. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872017000400010>
- Montani, J. (2021). Ancel Keys: The legacy of a giant in physiology, nutrition, and public health. *Obesity Reviews*, *22*(S2), e13196.
<https://doi.org/10.1111/obr.13196>
- Morris, M. C. (2012). Nutritional determinants of cognitive aging and dementia. *Proceedings of the Nutrition Society*, *71*(1), 1-13.
<https://doi.org/10.1017/S0029665111003296>

- Morris, M. C., Tangney, C. C., Wang, Y., Sacks, F. M., Barnes, L. L., Bennett, D. A., & Aggarwal, N. T. (2015). MIND diet slows cognitive decline with aging. *Alzheimer's & Dementia*, *11*(9), 1015-1022.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.04.011>
- Nani, A., Murtaza, B., Sayed Khan, A., Khan, N. A., & Hichami, A. (2021). Antioxidant and Anti-Inflammatory Potential of Polyphenols Contained in Mediterranean Diet in Obesity: Molecular Mechanisms. *Molecules*, *26*(4), 985.
<https://doi.org/10.3390/molecules26040985>
- Nissensohn, M., Román-Viñas, B., Sánchez-Villegas, A., Piscopo, S., & Serra-Majem, L. (2016). The Effect of the Mediterranean Diet on Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Nutrition Education and Behavior*, *48*(1), 42-53.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jneb.2015.08.023>
- Nucci, D., Sommariva, A., Degoni, L. M., Gallo, G., Mancarella, M., Natarelli, F., Savoia, A., Catalini, A., Ferranti, R., Pregliasco, F. E., Castaldi, S., & Gianfredi, V. (2024). Association between Mediterranean diet and dementia and Alzheimer disease: A systematic review with meta-analysis. *Aging Clinical and Experimental Research*, *36*(1), 77. <https://doi.org/10.1007/s40520-024-02718-6>
- Olmos, P., Araya-Del-Pino, A., González, C., Laso, P., Irribarra, V., & Rubio, L. (2009). Fisiopatología de la retinopatía y nefropatía diabéticas. *Revista médica de Chile*, *137*(10). <https://doi.org/10.4067/S0034-98872009001000015>
- OPS Perfil de País—Costa Rica.*, setiembre 2022, tomado de Perfil de País - Costa Rica | Salud en las Américas (paho.org)
- Panagiotakos, D. B., Tzima, N., Pitsavos, C., Chrysohoou, C., Zampelas, A., Tousoulis, D., & Stefanadis, C. (2007). The Association between Adherence to the Mediterranean Diet and Fasting Indices of Glucose Homeostasis: The ATTICA Study. *Journal of the American College of Nutrition*, *26*(1), 32-38.
<https://doi.org/10.1080/07315724.2007.10719583>
- Pearson, J., Pullar, J., Wilson, R., Spittlehouse, J., Vissers, M., Skidmore, P., Willis, J., Cameron, V., & Carr, A. (2017). Vitamin C Status Correlates with Markers of Metabolic and Cognitive Health in 50-Year-Olds: Findings of the CHALICE Cohort Study. *Nutrients*, *9*(8), 831. <https://doi.org/10.3390/nu9080831>

- Pedraza Chaverri, J., Cárdenas Rodríguez, N., & Chirino, Y. I. (2018). El óxido nítrico y las especies reactivas de nitrógeno. Aspectos básicos e importancia biológica. *Educación Química*, 17(4), 443.
<https://doi.org/10.22201/fq.18708404e.2006.4.66026>
- Polizzi, Stephanie: Deteniendo el Alzheimer con dieta y estilo de vida [Internet]. [citado 8 de octubre de 2024]. Disponible en:
https://extension.oregonstate.edu/sites/default/files/documents/reyesdi/em9383_es.pdf
- Ponce-Martínez, X., Colín-Ramírez, E., Rodríguez-Ramírez, S., Rivera-Mancía, S., Cartas-Rosado, R., & Vallejo-Allende, M. (2021). Adherence to the DASH dietary pattern is associated with blood pressure and anthropometric indicators in Mexican adults. *Nutrición Hospitalaria*. <https://doi.org/10.20960/nh.03728>
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med*. 4 de abril de 2013;368(14):1279-90.
- Reynolds, A. N., Akerman, A., Kumar, S., Diep Pham, H. T., Coffey, S., & Mann, J. (2022). Dietary fibre in hypertension and cardiovascular disease management: Systematic review and meta-analyses. *BMC Medicine*, 20(1), 139.
<https://doi.org/10.1186/s12916-022-02328-x>
- Romero Galván, E. (2018). Modificaciones del endotelio en la vida de la mujer climática. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 64(1), 31-37.
<https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2055>
- Roth, G. A. (2020). *Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019*. 76(25).
- Salaverry García, O. (2014). La inequidad en salud. Su desarrollo histórico. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 30(4).
<https://doi.org/10.17843/rpmesp.2013.304.257>
- Sanclemente, T., Marques-Lopes, I., Fajó-Pascual, M., & Puzo, J. (2012). Beneficios dietéticos asociados a la ingesta habitual de dosis moderadas de fitoesteroles presentes de forma natural en los alimentos. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 24(1), 21-29. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2011.11.005>

- Sarre-Álvarez, D., Cabrera-Jardines, R., Rodríguez-Weber, F., & Díaz-Greene, E. (2018). Enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Revisión de las escalas de riesgo y edad cardiovascular. *Medicina Interna de México*, 34(6). <https://doi.org/rey>
- Scarmeas, N., Stern, Y., Tang, M., Mayeux, R., & Luchsinger, J. A. (2006). Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 59(6), 912-921. <https://doi.org/10.1002/ana.20854>
- Schwingshackl, L., Missbach, B., König, J., & Hoffmann, G. (2015). Adherence to a Mediterranean diet and risk of diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutrition*, 18(7), 1292-1299. <https://doi.org/10.1017/S1368980014001542>
- Shanahan, C. M., & Furmanik, M. (2017). Endoplasmic Reticulum Stress in Arterial Smooth Muscle Cells: A Novel Regulator of Vascular Disease. *Current Cardiology Reviews*, 13(2). <https://doi.org/10.2174/1573403X12666161014094738>
- Shao, A., Lin, D., Wang, L., Tu, S., Lenahan, C., & Zhang, J. (2020). Oxidative Stress at the Crossroads of Aging, Stroke and Depression. *Aging and Disease*, 11(6), 1537. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0225>
- Sienes Bailo, P., Llorente Martín, E., Calmarza, P., Montolio Breva, S., Bravo Gómez, A., Pozo Giráldez, A., Sánchez-Pascuala Callau, J. J., Vaquer Santamaría, J. M., Dayaldasani Khialani, A., Cerdá Micó, C., Camps Andreu, J., Sáez Tormo, G., & Fort Gallifa, I. (2022). The role of oxidative stress in neurodegenerative diseases and potential antioxidant therapies. *Advances in Laboratory Medicine / Avances En Medicina de Laboratorio*, 3(4), 342-350. <https://doi.org/10.1515/almed-2022-0111>
- Singh, A., Kukreti, R., Saso, L., & Kukreti, S. (2019). Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases. *Molecules*, 24(8), 1583. <https://doi.org/10.3390/molecules24081583>
- Storino, M. A. (2014). *Complicaciones de la diabetes y su asociación con el estrés oxidativo: Un viaje hacia el daño endotelial*. 21(6), 392-398. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2014.09.004>
- The Seven Countries Study—The first epidemiological nutrition study, since 1958*. (s. f.). Seven Countries Study | The First Study to Relate Diet with Cardiovascular

- Disease. Recuperado 3 de octubre de 2024, de <https://www.sevencountriesstudy.com/>
- Torres, D. G., & Hernández, L. N. (2020). *Bases moleculares de la diabetes mellitus y su relación con la glicosilación no enzimática y el estrés oxidativo Molecular Bases of Diabetes Mellitus and its Relationship with non-enzymatic Glycosylation and Oxidative Stress*. 10(3), 293-303.
- Tussing-Humphreys, L., Lamar, M., Blumenthal, J. A., Babyak, M., Fantuzzi, G., Blumstein, L., Schiffer, L., & Fitzgibbon, M. L. (2017). Building research in diet and cognition: The BRIDGE randomized controlled trial. *Contemporary Clinical Trials*, 59, 87-97. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2017.06.003>
- Ungvari, Z., Tarantini, S., Donato, A. J., Galvan, V., & Csiszar, A. (2018). Mechanisms of Vascular Aging. *Circulation Research*, 123(7), 849-867. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311378>
- Urquiaga, I., Echeverría, G., Dussailant, C., & Rigotti, A. (2017). Origen, componentes y posibles mecanismos de acción de la dieta mediterránea. *Revista médica de Chile*, 145(1), 85-95. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872017000100012>
- Valdés, M. Á. S., Ruíz, M. S., & García, M. V. (2018). *Las enfermedades crónicas no transmisibles: Magnitud actual y tendencias futuras Non Transmissible Chronic Diseases: Current Magnitude and Future Trends*. 8(2).
- Valentino, G., Tagle, R., & Acevedo, M. (2014). Dieta DASH y menopausia: Más allá de los beneficios en hipertensión arterial. *Revista chilena de cardiología*, 33(3), 215-222. <https://doi.org/10.4067/S0718-85602014000300008>
- Vélez, J. L., Montalvo, M., Aguayo, S., Vélez, P. A., Velarde, G., Jara González, F. E., & Barboza-Meca, J. (2019). Glicocálix endotelial: Relevancia clínica y enfoque traslacional. *Horizonte Médico (Lima)*, 19(4), 84-92. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2019.v19n4.12>
- Zhou, D.-D., Luo, M., Huang, S.-Y., Saimaiti, A., Shang, A., Gan, R.-Y., & Li, H.-B. (2021). Effects and Mechanisms of Resveratrol on Aging and Age-Related Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021(1), 9932218. <https://doi.org/10.1155/2021/9932218>