



Polifenoles y enfermedades neurodegenerativas, perspectiva desde la dieta y los suplementos

Polyphenols and neurodegenerative diseases, perspective from diet and supplements

Polifenóis e doenças neurodegenerativas, perspectiva da dieta e suplementos

Fabián Alexander Vivar-Altamirano ^I

fabianv1@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-6785-4623>

Noemí Judith Tayupanda-Cuvi ^{II}

fvivar9758@uta.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-3633-8025>

Correspondencia: fabianv1@gmail.com

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 05 de octubre de 2024 * **Aceptado:** 23 de noviembre de 2024 * **Publicado:** 14 de diciembre de 2024

- I. Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Nutrición y dietética, Ambato, Ecuador.
- II. Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Nutrición y dietética, Ambato, Ecuador.

Resumen

Las enfermedades neurodegenerativas son un grupo de enfermedades que se caracteriza por el deterioro cognitivo, siendo los más relevantes el Alzheimer, Parkinson y Esclerosis lateral amiotrófica, los factores principales que afectan al desarrollo de estas enfermedades es la obesidad, estrés oxidativo y la inflamación, el objetivo de la investigación fue identificar el efecto antioxidante de los polifenoles y suplementos, en la prevención y tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, para esto se desarrollo una revisión bibliográfica de los últimos 5 años en bases de datos científicas como Pubmed, Web of Science, Scholar y Scielo. Los idiomas que se utilizaron fueron español e inglés, como resultado se obtuvo que factores nutricionales, como la obesidad y la inflamación crónica, contribuyen significativamente en la neurodegeneración. Los polifenoles, por su capacidad antioxidante y antiinflamatoria, han demostrado efectos neuroprotectores. Aunque los suplementos polifenólicos ofrecen mayor biodisponibilidad que los obtenidos por la dieta, se necesita más investigaciones para confirmar su eficacia.

Palabras claves: polifenoles; enfermedades neurodegenerativas; obesidad; estrés oxidativo.

Abstract

Neurodegenerative diseases are a group of diseases that are characterized by cognitive impairment, the most relevant being Alzheimer's, Parkinson's and amyotrophic lateral sclerosis. The main factors that affect the development of these diseases are obesity, oxidative stress and inflammation, The objective of the research was to identify the antioxidant effect of polyphenols and supplements in the prevention and treatment of neurodegenerative diseases. For this, a bibliographic review of the last 5 years was developed in scientific databases such as Pubmed, Web of Science, Scholar and Scielo. The languages used were Spanish and English, as a result it was found that nutritional factors, such as obesity and chronic inflammation, contribute significantly to neurodegeneration. Polyphenols, due to their antioxidant and anti-inflammatory capacity, have demonstrated neuroprotective effects. Although polyphenolic supplements offer greater bioavailability than those obtained through diet, more research is needed to confirm their effectiveness.

Keywords: polyphenols; neurodegenerative diseases; obesity; oxidative stress.

Resumo

As doenças neurodegenerativas são um grupo de doenças que se caracterizam pelo comprometimento cognitivo, sendo as mais relevantes o Alzheimer, o Parkinson e a esclerose lateral amiotrófica. Os principais fatores que afetam o desenvolvimento dessas doenças são a obesidade, o estresse oxidativo e a inflamação. identificar o efeito antioxidante dos polifenóis e suplementos na prevenção e tratamento de doenças neurodegenerativas. Para isso, foi desenvolvida uma revisão bibliográfica dos últimos 5 anos em bases de dados científicas como Pubmed, Web of. Ciência, Acadêmico e Scielo. Os idiomas utilizados foram o espanhol e o inglês, como resultado constatou-se que fatores nutricionais, como obesidade e inflamação crônica, contribuem significativamente para a neurodegeneração. Os polifenóis, devido à sua capacidade antioxidante e anti-inflamatória, têm demonstrado efeitos neuroprotetores. Embora os suplementos polifenólicos ofereçam maior biodisponibilidade do que aqueles obtidos através da dieta, são necessárias mais pesquisas para confirmar a sua eficácia.

Palavras-chave: polifenóis; doenças neurodegenerativas; obesidade; estresse oxidativo.

Introducción

Las enfermedades neurodegenerativas constituyen un grupo de trastornos del sistema nervioso que deteriora gradualmente las neuronas, provocando una disfunción cerebral. En América Latina y el Caribe, estas patologías representan un desafío considerable para los sistemas de salud y comunidades, afectando a más de 10 millones de personas con demencia en la región de las Américas. Se proyecta que este número se duplicará en las próximas dos décadas, alcanzando a 7,6 millones de personas en 2030, con un impacto desproporcionado en las mujeres, quienes representan el 66% de las muertes relacionadas con Alzheimer y otras demencias (OMS, 2023).

Uno de los factores desencadenantes de las enfermedades neurodegenerativas es la obesidad, la cual afecta 24.2% de adultos en América Latina y el Caribe, esta tasa es mucho más alta en comparación con el promedio mundial del 13,1%. (FAO, 2021). La obesidad no solo está relacionada a la resistencia a la insulina, sino que también niveles altos de beta-amiloides, sustancias implicadas en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas (Vásconez-González et al., 2022).

En este contexto, la alimentación desempeña un papel importante en el desarrollo y prevención de estas enfermedades. A pesar de un pequeño aumento de 11,94% en el consumo de frutas y verduras,

y una ligera disminución del 0,79% en el consumo de azúcar y edulcorantes, perduran desafíos. La falta de conocimiento y el acceso a alimentos ricos en minerales y antioxidantes agrava la inseguridad alimentaria, contribuyendo a las deficiencias dietéticas. Según el informe "El estado de seguridad alimentaria y nutrición en el mundo 2022", los alimentos priorizados incluyen azúcar, arroz y diversas carnes, en comparación a las frutas y verduras, lo que desincentiva su producción y contribuye a deficiencias en las dietas.

Dentro de este escenario los polifenoles se destacan como antioxidantes presentes una amplia variedad de plantas. Estos compuestos, que incluyen flavononas presentes en los cítricos, los flavonoides en el cacao, la quercetina en frutas y verduras, el resveratrol en jugo de uvas, isoflavonas en la soya, son consumidos regularmente en la dieta y son conocidos por sus efectos antioxidantes y vasodilatador. (Sarría Montoya; Anggi Natalia, 2023). Su capacidad para neutralizar el estrés oxidativo y promover la salud vascular subraya la importancia de una dieta rica en polifenoles como estrategia para mitigar las enfermedades neurodegenerativas en la población.

Objetivos

Objetivo general

Realizar un análisis exhaustivo de la bibliografía actual sobre el efecto antioxidante de los polifenoles, con un enfoque detallado en sus mecanismos protectores contra las enfermedades neurodegenerativas.

Objetivo específico

- Conceptualizar las principales enfermedades neurodegenerativas y sus factores nutricionales asociadas.
- Indagar los métodos de acción de los polifenoles y los suplementos disponibles en el mercado, evaluando su potencial en la prevención y tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas.

Metodología

Este estudio se enmarca en un enfoque explicativo sistemático, llevado a cabo mediante una exhaustiva revisión bibliográfica de literatura comprendida entre los años 2020 – 2023 en los idiomas inglés y español. Para esto se empleó base de datos reconocidas como Pubmed, Web of

Science, Scholar y Scielo. Los criterios de inclusión se enfocarán en la revisión de bibliografía que trate sobre la aplicación de polifenoles en la prevención de enfermedades neurodegenerativas, mientras que los criterios de exclusión fueron artículos de pago e incompletos. Por lo tanto, se revisaron 205 artículos de los cuales se descartaron 98 por no cumplir con los criterios de inclusión y 75 por criterios de exclusión, teniendo en total 23 artículos. Las palabras claves (polifenoles, enfermedades neurodegenerativas, Alzheimer, Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica), junto con operadores booleanos (and).

Resultados y discusión

Características de las enfermedades neurodegenerativas

Las enfermedades neurodegenerativas son patologías donde grupos específicos de neuronas se dañan o deterioran, lo que afecta la función normal del sistema nervioso central incluyendo funciones motoras y cognitivas. Estas patologías como el Alzheimer, Parkinson y ELA se asocian al envejecimiento, es decir la neurodegeneración se desarrolla de manera subclínica al pasar los años. Los mecanismos en estas enfermedades incluyen la neuroinflamación y el estrés oxidativo (Silva & Pogačnik, 2020).

Alzheimer: es la forma más común de demencia que se caracteriza por un deterioro progresivo de las capacidades cognitivas, debido a la degradación de sinapsis y la muerte de neuronas en el hipocampo, una región clave para la memoria y el aprendizaje. La edad avanzada es el principal factor de riesgo, afectando a casi la mitad de las personas mayores de 85 años y las mujeres, debido a la disminución del estrógeno durante la menopausia. Esta enfermedad se asocia con depósitos de B-amiloide y ovillos neurofibrilares de tau, procesos exacerbados por el estrés oxidativo, que surge del desequilibrio entre antioxidantes y oxidantes. El estrés oxidativo contribuye a la enfermedad mediante la peroxidación lipídica, la producción de radicales libres y la disfunción mitocondrial. En cerebros afectados por enfermedades neurodegenerativas, se ha observado niveles elevados de metales como cobre y zinc, los cuales intensifican el daño oxidativo y contribuyen a la acumulación de B-amiloide.

Parkinson: trastorno caracterizado por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra del cerebro. Esta pérdida está relacionada con un exceso de radicales libres causado por problemas mitocondriales o por neuroinflamación. Factores adicionales como la edad, aumento de hierro y calcio en el cerebro, y la exposición a neurotoxinas también contribuyen al daño neuronal.

Las neuronas en la sustancia gris con los años acumulan un pigmento llamado neuromelanina que agrava la producción de ROS al interactuar o coordinarse con el hierro generando más radicales libres. Además, la capacidad de las neuronas para manejar ROS se ve afectada por la edad, ya que disminuye la expresión de ciertos transportadores de dopamina que ayudan a proteger las neuronas del daño oxidativo.

ELA (esclerosis lateral amiotrófica): enfermedad neurodegenerativa que afecta a las neuronas motoras del sistema nervioso, tanto superiores como inferiores, que resulta en una pérdida progresiva de las habilidades motoras. Aunque su causa es desconocida en la mayoría de casos, se ha identificado el estrés oxidativo como factor relevante en su progresión. En modelos experimentales se ha observado que las terminales nerviosas son sensibles a los ROS. Estos ROS junto a mitocondrias comprometidas y aumento del calcio intracelular, pueden acelerar el daño en las uniones neuromusculares. Además, la inflamación y la pérdida de soporte trófico también contribuyen a la neurodegeneración.

La ELA se puede clasificar en dos tipos: familiar y esporádica. La esporádica que es más común no tiene factor genético identificado, lo que complica la identificación de genes causales y factores ambientales. En contraste la familiar que representa al 20% se debe a mutaciones en el gen superóxido dismutasa-1 (SOD-1). Enzima antioxidante que juega un papel crucial en la degradación de ROS. Las mutaciones en este gen afectan gravemente la función mitocondrial y metabólica de las células (Teleanu et al., 2022).

Factores nutricionales asociados a las enfermedades neurodegenerativas

La obesidad se asocia con una serie de alteraciones estructurales y funcionales en el cerebro que contribuye al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. Estudios demuestran que personas con obesidad presentan una reducción significativa en el volumen de la materia gris relacionada con un menor número de neuronas, en la región frontal del cerebro implicadas en el control de la conducta y la inhibición de respuestas impulsivas. Además, existe una reducción de la materia blanca lo que afecta en la conectividad de regiones cerebrales como las estructuras límbicas (involucradas en las emociones) y las regiones prefrontales (relacionada con la conducta). Esta disrupción en la conectividad cerebral podría explicar el riesgo de deterioro cognitivo y demencia en personas obesas.

A nivel celular, la obesidad está asociada con un aumento en la neuroinflamación, un proceso donde se liberan citocinas proinflamatorias desde la grasa visceral. Estas citocinas pueden

desencadenar la apoptosis en las neuronas, lo que contribuye a la disminución de la densidad neuronal en personas obesas. Este proceso neuroinflamatorio y apoptótico puede ser uno de los mecanismos clave que vincula a la obesidad con el deterioro cognitivo y las enfermedades neurodegenerativas. La resistencia a la insulina, común en personas con obesidad, también contribuye en el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas (Silva-Pereyra & Ferrari-Díaz, 2023).

Importancia de los polifenoles en la salud

Los polifenoles no solo actúan como antioxidantes reduciendo los radicales libres en el tubo digestivo, sino que también modulan la microbiota colónica promoviendo la producción de neurotransmisores como la dopamina, serotonina y GABA, lo que contribuye a la neuroprotección (Pérez-Jiménez, 2020).

Los polifenoles están presentes en forma de ésteres, glicósidos, agliconas o polímeros, mismos que tienen baja biodisponibilidad, lo que significa que solo una pequeña cantidad es absorbida por el cuerpo. Para su absorción, deben ser hidrolizados, y esto depende de su estructura química y grado de glicosilación. Durante la digestión las enzimas como la B-glucosidasa degradan los polifenoles en productos más simples. Algunos, como la quercetina y las antocianinas, se absorben en el estómago, mientras que en el colon sufren transformaciones adicionales que mejoran su absorción al volverse más hidrofílicos.

Los polifenoles, una vez metabolizados, se absorben en el intestino y son transportados a los órganos diana a través de la sangre, donde se unen a proteínas como la albúmina. Los que no son utilizados se eliminan por bilis, heces u orina. La estructura química, más que la concentración, determina la absorción y la actividad de los metabolitos (Arias-Sánchez et al., 2023).

Definición y clasificación de los polifenoles

Los polifenoles son compuestos bioactivos presentes en alimentos de origen vegetal como frutas, verduras, té, café, chocolate, etc. Se han identificado más de 500 tipos de polifenoles, de los cuales los más comunes son flavonoides, ácidos fenólicos, lignanos y estilbenos. Cada uno de estos tiene su propia clasificación como los flavonoides que se diversifican en flavanoles, flavonoides, quercetina, resveratrol, flavonas, flavononas, antocianinas, flavonoles e isoflavonas (Castro, 2019).

Polifenoles específicos y sus efectos neuroprotectores

Resveratrol: En la enfermedad del Alzheimer ha demostrado tener efectos neuroprotectores al reducir la acumulación de proteínas tóxicas como el beta-amiloide en el hipocampo, asociada con enfermedades neurodegenerativas. Esta reducción mejora la homeostasis proteínica, es decir mantiene un equilibrio en las proteínas de las células neuronales, previniendo la formación de agregados proteicos dañinos. Además, se ha demostrado que el resveratrol aumenta la actividad de la enzima neprilisina que degrada al beta-amiloide lo que contribuye a la protección contra el deterioro cognitivo. En el Parkinson evita la acumulación de proteínas llamada alfa-sinucleína misma que afecta el movimiento. También protege las células cerebrales de la muerte causada por toxinas promoviendo la limpieza de estas proteínas. Cuando se usa junto al medicamento L-Dopa recetado para el Parkinson el resveratrol mejora la protección cerebral. En la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) mantiene las células nerviosas saludables prolongando su vida al activar una proteína llamada SIRT1. También contribuye en la reparación de la mielina, sustancia protectora de las células nerviosas (Yan et al., 2022).

Epicatequina: ha demostrado efectos neuroprotectores en enfermedades como Alzheimer, se ha observado que previene el daño cerebral y pérdida de memoria inducida por el beta-amiloide. Cuando se combina con vitaminas y selenio, la epicatequina mejora la función cerebral al aumentar los niveles de monoaminas cerebrales. Tiene la capacidad de mejorar la memoria al reducir la acumulación de proteínas dañinas, protegiendo del daño mitocondrial y el estrés oxidativo relacionado con la homocisteína, reduciendo la neurotoxicidad. En el Parkinson ha demostrado que reduce la producción de sustancias tóxicas como el óxido nítrico y productos de la peroxidación lipídica, es decir reduce la inflamación y protege a las neuronas dopaminérgicas de la neurotoxicidad (Thapa et al., 2022).

Flavonoides: Dentro de este grupo se encuentra quercetina, hesperidina, antocianinas, galato de epigallocatequina-3 (EGCG), apigenina y genisteína. Actúan mediante múltiples mecanismos: neutralizan el estrés oxidativo, reducen la inflamación, y apoptosis y modulan la acumulación de proteínas mal plegadas. Por ejemplo, **la quercetina y el EGCG** reduce la formación de placas beta-amiloides y fibrillas, protegen contra el daño oxidativo en modelos de Alzheimer, mientras que la **hesperidina y antocianinas** inhibe la inflamación y mejora la función cognitiva. La **apigenina y genisteína** protegen contra el deterioro neuronal y cognitivo en modelos de Parkinson y otras enfermedades (Yan et al., 2022).

Isoflavonas: Su capacidad antioxidante y antiinflamatoria frena la progresión de las enfermedades como el Alzheimer y el Parkinson. Estudios demuestran que las isoflavonas reducen la toxicidad del péptido beta-amiloide y la acumulación de proteína tau en el cerebro, factor clave en el Alzheimer. En cuanto al Parkinson protegen a las neuronas dopaminérgicas al inhibir la producción de especies reactivas de oxígeno y óxido nítrico y al aumentar la expresión genética que previene la muerte celular. Las isoflavonas también ayudan a restaurar la función de la autofagia, proceso por el cual se eliminan proteínas dañadas en las neuronas y mejora la producción de nuevas mitocondrias (Jang et al., 2021).

Terapias antioxidantes en enfermedades neurodegenerativas

Existen estudios clínicos a lo largo del mundo sobre algunas terapias antioxidantes en las enfermedades neurodegenerativas en las que se destacan:

Hojas de té: las hojas de *Camellia sinensis* contiene polifenoles conocidas como catequinas que constituyen entre el 30 y 42% de su peso. Las catequinas de estas hojas inhiben la actividad de las enzimas B y γ -secretasa reduciendo la formación de beta-amiloide. Además, se han identificado 33 compuestos fenólicos en el extracto de té fermentado, confirmando los efectos anti agregación de beta-amiloide y antipoptóticos de polifenoles como el galato de catequina, de epicatequina. Otros tipos de té como el blanco, oolong y negro, también inhiben la formación de agregados de beta-amiloide y protegen las células neuronales contra la neurotoxicidad inducida. El té oolong ha mostrado reducir los niveles de ROS y mejorar la función neuronal. En monos con Parkinson los polifenoles del té verde aliviaron el deterioro motor y la lesión neuronal dopaminérgica.

Semillas de litchi chinensis: en estas semillas se han identificado polifenoles como, la rutina, ácido gálico, procianidina B2, galocatequina, epicatequina y epicatequina 3-galato. Un extracto purificado de las semillas denominado fracción enriquecida de polifenoles de semilla de lichi (LSP) tiene efectos benéficos contra el Alzheimer. En ratas inyectadas con beta-amiloide el LSP inhibe la apoptosis neuronal y mejora la función cognitiva en células PC-12. Regula la activación del inflammasoma NLRP-3 (regulador del sistema inmune y de la señalización inflamatoria) inducida por beta-amiloide mediante la inducción de autofagia. Por otro lado, se demostró que un polifenol oligomerizado derivado de lichi reduce el estrés del retículo endoplasmático en las células nerviosas al regular el ARN del gen *Wfs1* en ratones.

La semilla de la uva: rica en polifenoles como procianidina, catequina, epicatequina, ácido gálico y galato de epicatequina, demostraron tener propiedades antioxidantes, antiapoptóticas y

antiinflamatorias. Tiene la característica de inhibir la producción y acumulación de beta-amiloide, y reduce los niveles de ROS en modelos de moscas (*Drosophila*) con expresión de α -sinucleína humana, protegiendo las mitocondrias. En ratas tratadas con un análogo de la dopamina (6-OHDA), los polifenoles de las semillas inhiben la neuroinflamación a través de la vía NF- κ B y reducen la apoptosis neuronal al frenar la caspasa-3 (enzimas que catalizan la apoptosis). Mejorando así la esperanza de vida.

Scutellaria baicalensis: planta chica que posee mayormente compuestos bioactivos como la escutelarina, wogonina, baicalina y baicaleína. Dentro de sus efectos neuroprotectores la baicaleína evita la agregación de beta-amiloide y α -sinucleína, reduciendo la neurotoxicidad mediada por estas proteínas, también reduce la agregación de Tau a través de la modificación covalente. En modelos animales se vio que protege contra la apoptosis inducida por peróxido de hidrógeno y mantiene la función mitocondrial normal al regular las proteínas Bcl-2 y Bax. La baicalina además de inhibir el estrés oxidativo, promueve la autofagia en modelos con Parkinson. Estos compuestos no solo poseen poderes antioxidantes sino también reduce la sobreactivación de la microglía y la producción de citocinas proinflamatorias (Yan et al., 2022).

Neuroprotección mediada por polifenoles

Los polifenoles presentes en bajas concentraciones en el cerebro, tiene la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica gracias a su lipofiliidad y conjugación lo que permite acceder a las vías neuronales. Se ha evidenciado que dietas ricas en polifenoles mejoran la función cognitiva al promover la supervivencia, diferenciación y regeneración neuronal. Estos componentes actúan directamente sobre vías de señalización como MAPK, P12K y PKB, involucradas en funciones esenciales como la memoria, aprendizaje y neuroprotección. Además, los flavonoides, un subgrupo de polifenoles, han demostrado inhibir enzimas monoaminoxidasas A y B, implicadas en trastornos neurodegenerativos como el Alzheimer y Parkinson.

A nivel antiinflamatorio, los polifenoles inhiben la liberación de citocinas proinflamatorias y la activación de la proteína Nf- κ B, reduciendo la inflamación y la agregación de proteínas B-amiloide y tau. La producción de factores neurotróficos como BDNF y NGA implicados en la plasticidad sináptica, supervivencia neuronal y neurogénesis juegan un papel crucial en la formación de la memoria y protección contra el daño neuronal (Arias-Sánchez et al., 2023).

Estudios in vitro

Diversos estudios en ratones, ha demostrado el potencial de los polifenoles en la protección contra enfermedades neurodegenerativas. La adición de curcumina y piperina en ratones disminuyó la degradación de neurotransmisores como serotonina y la dopamina al inhibir las enzimas MAO-A y MAO-B, lo que provoca un aumento en los niveles de estos neurotransmisores y exhibe una actividad antidepressiva natural. Por otro lado, los polifenoles de los arándanos mejoraron la memoria espacial y las funciones cognitivas en ratones, resultados que se asociaron con una mayor plasticidad del hipocampo y un aumento de la producción de BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) dependiente de la señalización de CREB (regula la expresión de genes esenciales para los mecanismos de plasticidad sináptica a largo plazo y consolidación de la memoria), ambos cruciales en la memoria y el aprendizaje. Del mismo modo los flavonoles presentes en el té mostraron efectos positivos al mejorar las funciones cerebrales en ratones con déficits cognitivos. La quercetina tuvo efectos neuroprotectores en la vía dopaminérgica, donde se observó que este compuesto mantuvo los niveles de tirosina hidroxilasa enzima clave en la síntesis de dopamina, lo que sugiere su potencial para ralentizar la progresión del Parkinson. Así mismo, se evidenció una disminución en la formación de especies reactivas de oxígeno, síntesis de citocinas proinflamatorias y apoptosis del tejido cerebral.

Por otro lado, el resveratrol presente en las uvas, tuvo la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y proteger el cerebro de lesiones isquémicas en ratones. Este polifenol mejoró el deterioro cognitivo en modelos animales expuestos a anestesia inhalada, modulando la vía SIRT1-NF-kB en la microglía (Grabska-Kobyłeczka et al., 2023a).

Enfermedad del Parkinson:

La alfa-sinucleína (a-Syn) es uno de los genes asociados al con el Parkinson, investigaciones demuestran que una deficiencia de este gen junto al Nrf2 agrava la agregación de proteínas, la neuroinflamación y la muerte neuronal. La baicalina un compuesto flavonoide demostró proteger las neuronas dopaminérgicas de los ROS al disminuir la expresión de C/EBPB (proteína que media señales antiinflamatorias y proinflamatorias) y a-Syn. La alfa-mangostina, compuesto fenólico activa la autofagia en las células neuronales, ayudando a eliminar la proteína a-sinucleína. El ácido clorogénico por sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias activaron la vía SIRT1/NF-kB lo que redujo la inflamación, el estrés oxidativo y la muerte celular al regular microARNs. Por otra parte, la naringina flavona presente en alimentos cítricos protegieron a las células dopaminérgicas

de la neurotoxicidad inducida por lipopolisacáridos al inhibir la activación de señales del corpúsculo inflamatorio en la microglía y disminuir la liberación de sustancias proinflamatorias.

Estudios in vivo

Un experimento en ratones inducidos con rotenona (pesticida) demostró que la alfa-mangostina mejoró los problemas motores causado por este pesticida, redujo el estrés oxidativo en el cuerpo estriado y la corteza, y protegió las neuronas dopaminérgicas. La dopamina regula la inmunidad innata y reduce la inflamación sistémica y cerebral a través de varios receptores de dopamina, lo que es clave para frenar la neurodegeneración.

Otro estudio en ratones con lipopolisacáridos se evidenció que la baicalina inhibe la activación de las células gliales y la liberación de citocinas inflamatorias, protegiendo el cerebro contra la neuroinflamación y disfunción cognitiva. Modelos de ratones con neurotoxinas, la baicalina protegió las neuronas dopaminérgicas y mejoró la función motora. El ácido clorogénico tuvo efectos neuroprotectores al reducir la fosforilación de la α -sinucleína y protege las fibras nerviosas dopaminérgicas. Es decir, los polifenoles no solo inhiben la agregación de α -sinucleína, sino que también merma la inflamación y el estrés oxidativo, protegiendo las neuronas dopaminérgicas y ralentizando la progresión de la enfermedad del Parkinson (Veenman et al., 2023).

Enfermedad del Alzheimer

La aparición del Alzheimer está estrechamente relacionada con la neuroinflamación y la activación de la microglía. El resveratrol presente en la piel de las uvas, inhibe la neuroinflamación y reduce la liberación de factores proinflamatorios por parte de la microglía y los astrocitos, estos también pueden eliminar sedimentos de beta-amiloide y activar la fagocitosis para restaurar la homeostasis en los tejidos.

La curcumina, tiene la capacidad de inhibir los factores promotores de inflamación liberados por la microglía que intervienen en el Alzheimer. Este polifenol junto con sus análogos cur 6 y 16 inhiben la secreción de mediadores proinflamatorios como IL-1B y TNF-a.

Estudios in vivo

En un estudio con 90 pacientes con Alzheimer se utilizaron dos compuestos para observar la eficacia contra la enfermedad. En comparación con el grupo que recibió hidrocloreuro de donepezilo, el grupo tratado con resveratrol mostró una tasa de eficacia significativa mayor, junto con mejores puntuaciones en las escalas de MMSE y FIM (test que mide los niveles de demencia). No se observó una diferencia significativa en la incidencia total de reacciones adversas. Así, los

polifenoles inhiben la formación y degradación de las placas seniles en la enfermedad, lo que protege la función sináptica. También juega una función importante al inhibir la liberación de factores inflamatorios, lo que previene la formación de ovillos neurofibrilares y la muerte neuronal, lo que a su vez frena la progresión de la enfermedad (Veenman et al., 2023).

Enfermedad ELA:

Estudios in vitro, evaluaron los efectos neuroprotectores del resveratrol y la curcumina en modelos relacionados con la esclerosis lateral amiotrófica. El resveratrol demostró disminuir la muerte celular en las líneas neuronales de ratones que expresaban la mutación en la SOD1 G93A (superóxido dismutasa tipo 1), la cual está asociada a la ELA. En estas células, el resveratrol disminuyó la concentración de ROS, mejorando la viabilidad celular. Por su parte, la curcumina en estudio que incluyeron proteínas SOD1 de peso reducido, inhibió la agregación de esta proteína mutante, formando agregados más pequeños, menos estructurados y menos citotóxicos (Novak et al., 2021).

Suplementación de polifenoles

Los polifenoles para tener un uso terapéutico efectivo, deben atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y llegar al cerebro en forma activa, pero su biodisponibilidad es baja. Factores como la selectividad de la BHE, absorción gastrointestinal, metabolismo rápido y eliminación limita su eficacia. Al ser sensibles a muchas condiciones fisiológicas es necesario mejorar su estabilidad para las aplicaciones clínicas. Por lo que se ha propuesto nanotransportadores para mejorar la biodisponibilidad (Grabska-Kobyłeczka et al., 2023b).

Los biopolímeros destacan por sus propiedades biodegradables y biocompatibles, lo que les convierte en excelentes opciones como vehículos para la administración de compuestos fenólicos. La creación de nanotransportadores mediante diversas biomoléculas, como proteínas, polisacáridos y lípidos, ha sido ampliamente investigada, lo que ha permitido encapsular, proteger y administrar compuestos fenólicos de manera eficiente.

Los mecanismos de encapsulación varían, incluyendo factores como la emulsificación y liofilización. Por ejemplo, la interacción entre curcumina y zeína a través de enlaces de hidrogeno ha sido clave en la encapsulación efectiva (Zhang et al., 2022).

Se ha comprobado que los sistemas basados en nanopartículas lipídicas sólidas son eficaces para la administración nutracéuticos hidrofóbicos. En un estudio realizado por Lili Qin en 2020 se utilizaron estas partículas para encapsular resveratrol y se observó que mejoraba la defensa del

antioxidante y proporcionaba capacidad antifatiga en ratones, ofreciendo una valiosa referencia para la suplementación con resveratrol. Así mismo la biodisponibilidad de otros polifenoles, como la quercetina, también ha sido mejorada mediante estos nanotransportadores lipídicos (Qin et al., 2020).

Las nanoemulsiones y los liposomas son otros sistemas efectivos para la administración de polifenoles lipofílicos, mejorando la biodisponibilidad de estos compuestos vegetales. En la investigación sobre el uso de nanoemulsiones para el encapsulamiento de componentes funcionales hidrofóbicos, como ciertos polifenoles, mostraron que mejoran la solubilidad y ellos efectos biológicos y cinéticos. Los liposomas por otro lado se destacaron por su biodegradabilidad, baja toxicidad, pequeño tamaño y estructura anfifílica, lo que facilita la suplementación de compuestos polifenólicos (Zhang et al., 2022).

Suplementos comercializados

Nombre comercial	Origen	Componente funcional (polifenol)	Mecanismo	Enfermedad
Epicatechin	Estados Unidos	Epicatequina	Evita la neurotoxicidad, reduce la acumulación de proteínas dañadas	Alzheimer, Parkinson
Nano resveratrol	Japón	Resveratrol	Inhibición de proteínas mal plegadas, reducción de neuroinflamación, estrés oxidativo.	Alzheimer, Parkinson, ELA
Theracurmin	Canadá	Curcumina	Inhibición de proteínas mal plegadas, reducción de neuroinflamación, estrés oxidativo, quelación de iones metálicos	ELA
Citrus Bioflavonoides	Alemania	Flavonoides	Evita la neuroinflamación, estrés oxidativo, capacidad	ELA, Parkinson, Alzheimer.

			quelante metales	de	
--	--	--	---------------------	----	--

(Zhang et al., 2022) (Yan et al., 2022)

Efectividad de los antioxidantes dietéticos y de los suplementos

Se indagó si el consumo de polifenoles por medio de la dieta y por suplementación tiene el mismo efecto en las enfermedades neurodegenerativas. Los resultados mostraron que los polifenoles obtenidos a través de la dieta son menos biodisponibles para el uso terapéutico en comparación con los suplementos, ya que estos últimos, al estar encapsulados mejora la estabilidad y biodisponibilidad. Sin embargo, aún no existe suficientes estudios que avalen de forma concluyente los efectos terapéuticos de la suplementación con polifenoles en humanos. Cummings y su equipo en 2020 identificaron 121 fármacos para tratar enfermedades neurodegenerativas, de los cuales la mayoría actuaron sobre el amiloide, inflamación y plasticidad sináptica. De estos, el extracto de ginkgo biloba fue el único antioxidante natural en estudio. Se sugirió que los extractos de plantas pueden generar mejores efectos antioxidantes y modificadores de las enfermedades que los compuestos individuales, y que la combinación de fármacos con antioxidantes naturales podría ser más efectiva y accesible (Cummings et al., 2020). (Sharifi-Rad et al., 2020).

Aunque las intervenciones dietéticas ricas en polifenoles muestran potencial en la prevención del deterioro cognitivo, se requiere más estudios para confirmar su eficacia a largo plazo. Diversos estudios clínicos y observacionales han evidenciado que una dieta rica en polifenoles como la suplementación con extractos ricos en estos compuestos ofrecen una protección contra los procesos neurodegenerativos. A pesar de que los mecanismos de acción de estos fitoquímicos son complejos y aún no se comprende completamente, se sugiere que el aumento de consumo de polifenoles, ya sea mediante la dieta o la suplementación, es beneficioso para la salud del sistema nervioso central. (Grabska-Kobylecka et al., 2023b).

Un estudio realizado por Arcusa R en 2022, con un grupo de 92 sujetos, evaluó el efecto de un nutraceutico compuesto por bayas, frutas y verduras, con un contenido de 600 mg de polifenoles, en comparación con un placebo. Los resultados obtenidos tras 16 semanas, mostraron que el nutraceutico mejoró significativamente la peroxidación lipídica del SNC, redujo los biomarcadores de inflamación y mejoró los niveles de neurotransmisores (noradrenalina y dopamina) relacionados con la peroxidación lipídica. Además, no se observaron efectos adversos en la población estudiada (Arcusa, 2022).

Conclusión

Los factores nutricionales, especialmente la obesidad y la inflamación crónica desempeña un papel crucial en la neurodegeneración al contribuir a cambios estructurales y funcionales en el cerebro. Como se mencionó la obesidad no solo está asociada a la reducción del volumen cerebral y la conectividad neuronal, sino también con el aumento de procesos inflamatorios que aceleran el deterioro cognitivo. Paralelamente, los polifenoles, compuestos bioactivos presentes en los alimentos vegetales, han demostrado un efecto neuroprotector, por su capacidad antioxidante y antiinflamatoria que previene la apoptosis neuronal, mitiga el estrés oxidativo y modula la inflamación. Los polifenoles obtenidos por suplementación muestran una mayor biodisponibilidad y estabilidad en comparación con los provenientes de la dieta, lo que podría hacerlos más eficaces en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, aún falta evidencia científica concluyente sobre la suplementación, debido a la escasez de estudios y nutracéuticos disponibles. Por lo que se sugiere que un aumento en la ingesta de polifenoles, tanto a través de la dieta como por suplementos, puede ser beneficioso para la salud del sistema nervioso.

Referencias

1. Arcusa, R. (2022). Ensayo clínico aleatorizado para determinar la eficacia de un nutracéutico a base de frutas, bayas y verduras frente a la peroxidación lipídica.
2. Arias-Sánchez, R. A., Torner, L., & Fenton Navarro, B. (2023). Polyphenols and Neurodegenerative Diseases: Potential Effects and Mechanisms of Neuroprotection. In *Molecules* (Vol. 28, Issue 14). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/molecules28145415>
3. Castro, M. (2019). POLIFENOLES: COMPUESTOS BIOACTIVOS CON EFECTOS BENÉFICOS EN LA PREVENCIÓN DE DIABETES TIPO 2. *chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/https://cmnutriologos.org/recursos/revista_00_3.pdf*
4. Cummings, J., Lee, G., Ritter, A., Sabbagh, M., & Zhong, K. (2020). Alzheimer's disease drug development pipeline: 2020. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*, 6(1). <https://doi.org/10.1002/trc2.12050>

5. FAO. (2021). América Latina y el Caribe - Panorama regional de la seguridad alimentaria y nutricional 2021. In América Latina y el Caribe - Panorama regional de la seguridad alimentaria y nutricional 2021. FAO, FIDA, OPS, WFP y UNICEF. <https://doi.org/10.4060/cb7497es>
6. Grabska-Kobyłecka, I., Szpakowski, P., Król, A., Książek-Winiarek, D., Kobyłecki, A., Głąbiński, A., & Nowak, D. (2023a). Polyphenols and Their Impact on the Prevention of Neurodegenerative Diseases and Development. In *Nutrients* (Vol. 15, Issue 15). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/nu15153454>
7. Grabska-Kobyłecka, I., Szpakowski, P., Król, A., Książek-Winiarek, D., Kobyłecki, A., Głąbiński, A., & Nowak, D. (2023b). Polyphenols and Their Impact on the Prevention of Neurodegenerative Diseases and Development. In *Nutrients* (Vol. 15, Issue 15). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/nu15153454>
8. Jang, C. H., Oh, J., Lim, J. S., Kim, H. J., & Kim, J. S. (2021). Fermented soy products: Beneficial potential in neurodegenerative diseases. In *Foods* (Vol. 10, Issue 3). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/foods10030636>
9. Novak, V., Rogelj, B., & Župunski, V. (2021). Therapeutic Potential of Polyphenols in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia. <https://doi.org/10.3390/antiox>
10. OMS. (2023). LA DEMENCIA EN AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE: PREVALENCIA, INCIDENCIA, REPERCUSIONES Y TENDENCIAS A LO LARGO DEL TIEMPO. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/57337>
11. Pérez-Jiménez, J. (2020). Potential of dietary extractable and non-extractable polyphenols in the prevention of cardiometabolic diseases. *ANALES RANM*, 136(03), 298–307. <https://doi.org/10.32440/ar.2019.136.03.rev11>
12. Qin, L., Lu, T., Qin, Y., He, Y., Cui, N., Du, A., & Sun, J. (2020). In Vivo Effect of Resveratrol-Loaded Solid Lipid Nanoparticles to Relieve Physical Fatigue for Sports Nutrition Supplements. *Molecules*, 25(22). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25225302>
13. Sarria Montoya; Anggi Natalia. (2023). EFECTOS DE POLIFENOLES EN LA SALUD HUMANA. <https://hdl.handle.net/10901/25143>

14. Sharifi-Rad, M., Lankatillake, C., Dias, D. A., Docea, A. O., Mahomoodally, M. F., Lobine, D., Chazot, P. L., Kurt, B., Tumer, T. B., Moreira, A. C., Sharopov, F., Martorell, M., Martins, N., Cho, W. C., Calina, D., & Sharifi-Rad, J. (2020). Impact of natural compounds on neurodegenerative disorders: From preclinical to pharmacotherapeutics. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 9, Issue 4). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm9041061>
15. Silva, R. F. M., & Pogačnik, L. (2020). Polyphenols from food and natural products: Neuroprotection and safety. In *Antioxidants* (Vol. 9, Issue 1). MDPI. <https://doi.org/10.3390/antiox9010061>
16. Silva-Pereyra, J., & Ferrari-Díaz, M. (2023). Los efectos de la obesidad sobre el cerebro y la cognición Effects of obesity on the brain and cognition. <https://doi.org/10.33064/iycuaa2023894205>
17. Teleanu, D. M., Niculescu, A. G., Lungu, I. I., Radu, C. I., Vladâcenco, O., Roza, E., Costăchescu, B., Grumezescu, A. M., & Teleanu, R. I. (2022). An Overview of Oxidative Stress, Neuroinflammation and Neurodegenerative Diseases. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 11). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms23115938>
18. Thapa, R., Gupta, G., Dave, P., Singh, S. K., Raizaday, A., Almalki, W. H., Vyas, G., Singh, S. K., Dua, K., & Singh, Y. (2022). Current Update On The Protective Effect Of Epicatechin In Neurodegenerative Diseases. In *EXCLI Journal* (Vol. 21, pp. 897–903). Leibniz Research Centre for Working Environment and Human Factors. <https://doi.org/10.17179/excli2022-5034>
19. Vásconez-González, J., Delgado-Moreira, K., López-Molina, B., Gámez-Rivera, E., Diaz, A. M., Vargas-Córdova, R., & Ortiz-Prado, E. (2022). Alterations in the nervous system produced by Obesity. *Revista Ecuatoriana de Neurología*, 31(2), 65–73. <https://doi.org/10.46997/revecuatneurol31200065>
20. Veenman, L., Okay, U., Li, Z., Li, N., Copyright, fnut, Li, Z., Zhao, T., Shi, M., Wei, Y., Huang, X., Shen, J., Zhang, X., Xie, Z., Huang, P., Yuan, K., & Qin, D. (2023). Polyphenols: Natural food grade biomolecules for treating neurodegenerative diseases from a multi-target perspective.
21. Yan, L., Guo, M. S., Zhang, Y., Yu, L., Wu, J. M., Tang, Y., Ai, W., Zhu, F. D., Law, B. Y. K., Chen, Q., Yu, C. L., Wong, V. K. W., Li, H., Li, M., Zhou, X. G., Qin, D. L., & Wu, A. G. (2022). Dietary Plant Polyphenols as the Potential Drugs in Neurodegenerative

- Diseases: Current Evidence, Advances, and Opportunities. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (Vol. 2022). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2022/5288698>
22. Zhang, Z., Li, X., Sang, S., McClements, D. J., Chen, L., Long, J., Jiao, A., Jin, Z., & Qiu, C. (2022). Polyphenols as Plant-Based Nutraceuticals: Health Effects, Encapsulation, Nano-Delivery, and Application. In *Foods* (Vol. 11, Issue 15). MDPI. <https://doi.org/10.3390/foods11152189>

© 2024 por el autor. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).