



NUTRICIÓN Y NEUROGÉNESIS

Romain Meeusen, PhD | Departamento de Fisiología Humana | Universidad Vrije de Bruselas | Bélgica

PUNTOS CLAVE

- El ejercicio y la nutrición pueden influenciar el desarrollo del cerebro.
- El ejercicio y la nutrición pueden reducir y revertir el deterioro cognitivo en los ancianos.
- El ejercicio y la nutrición influyen en la salud cerebral a través de diversos mecanismos que estimulan la generación de células nerviosas o neurogénesis.
- Los polifenoles tienen el potencial de estimular la neurogénesis.
- Los polifenoles mejoran la memoria, el aprendizaje y la habilidad cognitiva en general.
- Las frutas, las bayas (frutas del bosque) y los vegetales son ricos en antioxidantes y compuestos bioactivos que pueden reducir el riesgo de enfermedades derivadas de especies de oxígeno reactivo. También están asociados con beneficios cognitivos.

INTRODUCCIÓN

La nutrición tiene un papel específico al aportar energía y construir material para el cuerpo. Se está comenzando a reconocer la capacidad de los nutrientes de prevenir y proteger contra las enfermedades. También se ha relacionado la actividad física con la reducción de diversas alteraciones físicas y mentales. Por lo tanto, tanto la nutrición como el ejercicio se utilizan como intervenciones para estimular la salud. Datos recientes indican que no sólo la salud general, sino también el funcionamiento del cerebro se ve influenciado por el ejercicio y las intervenciones nutricionales (Gomez-Pinilla, 2011). Éste Sports Science Exchange describirá cómo el ejercicio y la nutrición pueden influenciar la neurogénesis o la generación de nuevas células nerviosas, y por lo tanto tener un efecto neuroprotector.

NEUROGÉNESIS Y NEUROPLASTICIDAD

La neurogénesis es el proceso de generar nuevas células nerviosas, incluyendo neuronas, astrocitos, glía y otros. La neuroplasticidad se refiere a la habilidad del cerebro y del sistema nervioso central (SNC) de adaptarse a los cambios en el ambiente, responder a las lesiones y de adquirir nueva información al modificar la conectividad y función neuronal. Las neurotrofinas son moléculas que respaldan la neuroplasticidad y en particular, son capaces de indicar a las neuronas que sobrevivan, se diferencien o crezcan (Knaepen et al., 2010). Por lo tanto, las neurotrofinas han ganado mayor atención en la investigación para el tratamiento y prevención de enfermedades neurodegenerativas y, más recientemente, enfermedades metabólicas. Los factores neurotróficos no sólo juegan un papel en la neurobiología, sino también en el metabolismo energético central y periférico. Su efecto sobre la plasticidad sináptica en el SNC involucra elementos del metabolismo energético celular, y en la periferia, participan en los procesos metabólicos tales como mejorar la oxidación lipídica del músculo esquelético vía la activación de la proteína-quinasa de adenosin monofosfato-activada (AMPK, por sus siglas en inglés). La neuroplasticidad es un proceso "dependiente de actividad" y por lo tanto la nutrición y la actividad física (ejercicio y entrenamiento) parecen ser intervenciones clave que estimulan el proceso a través del cual las neurotrofinas median el metabolismo energético y por lo tanto la neuroplasticidad (Knaepen et al., 2010). De todas las neurotrofinas, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés)

parece ser el más sensible a la regulación por parte del ejercicio y la actividad física.

LA IMPORTANCIA DEL FACTOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DEL CEREBRO (BDNF)

El BDNF es más abundante en las áreas del cerebro que están asociadas con la regulación cognitiva y metabólica: el hipocampo y el hipotálamo. El BDNF hipotalámico parece inhibir el consumo de alimento e incrementar el gasto de energía, llevando a un equilibrio negativo de energía. En el hipocampo, el papel del BDNF en la plasticidad neuronal y neurogénesis es importante para el aprendizaje y la memoria. El BDNF estimula el desarrollo y diferenciación de nuevas neuronas y promueve la potenciación a largo plazo (PLP), lo cual es considerado ampliamente como uno de los principales mecanismos subyacentes en la adquisición de la memoria, consolidación y almacenamiento en el cerebro. También se sabe que es controlado a nivel molecular por la activación de algunas vías de señalización neuronal.

En general, se acepta que el BDNF tiene un amplio repertorio de propiedades neurotróficas y neuroprotectoras en el SNC y en la periferia; a saber, protección y supervivencia neuronal, expresión neuronal, crecimiento y remodelación axonal y dendrítica, diferenciación neuronal y plasticidad sináptica y eficacia de transmisión sináptica (Cotman & Berchtold, 2002). El BDNF también juega un papel en la homeostasis de la energía, ya que la deficiencia de BDNF está asociada con un incremento en la ganancia de peso en ratones y humanos, y la administración hipotalámica de BDNF puede reducir el consumo de alimento e incrementar el gasto energético, haciendo que los animales sean más delgados (Noble et al., 2011). Los estudios en animales también han revelado una capacidad neuroendocrina y/o metabólica del BDNF en la periferia, ya que se ha reportado que el BDNF reduce los niveles de glucosa en sangre e incrementa la sensibilidad a la insulina (Knaepen et al., 2010). El BDNF parece que afecta el metabolismo y la plasticidad sináptica a través del factor 1 de crecimiento parecido a la insulina (IGF1), el cual es sintetizado en el hígado, músculo esquelético y en el cerebro (los receptores de IGF1 cerebrales se expresan principalmente en el hipocampo). Una reducción de la señalización del IGF1 en roedores resultó en hiperglucemia y resistencia a la insulina, y la infusión de IGF1 en el cerebro redujo los niveles plasmáticos de insulina e incrementó la sensibilidad a la insulina. De la misma forma el IGF1 apoya el crecimiento

y la diferenciación nerviosa, la síntesis y liberación de neurotransmisores, y la plasticidad sináptica (Gomez-Pinilla et al., 2008). El ejercicio mejora la neurogénesis hipocámpica, principalmente al estimular la producción sistémica de IGF1. Es importante destacar, el IGF1 también es crucial para la angiogénesis inducida por el ejercicio en el cerebro y puede mediar los efectos del BDNF a través de la mediación contracorriente de genes (Lista & Sorrentino, 2010).

El BDNF y la nutrición están íntimamente relacionados. Molteni y colaboradores (2004) encontraron que una dieta alta en grasas en animales reducía los niveles de BDNF en el hipocampo, pero que el ejercicio era capaz de revertir esta reducción dietética. Komori y colaboradores (2006) mostraron una interacción central entre la leptina, hormona derivada de adipocitos (que juega un papel clave en la regulación del apetito y el metabolismo energético) y la expresión del BDNF en el hipotálamo de ratones. Araya y colaboradores (2008) reportaron que el BDNF sérico estaba incrementado en sujetos resistentes a la insulina, con sobrepeso y obesos después de una dieta reducida en calorías. Estos hallazgos confirmaron que el BDNF no sólo es esencial en el cerebro, sino que también está íntimamente conectado con los procesos moleculares centrales y periféricos del metabolismo energético y la homeostasis.

En la búsqueda de mecanismos subyacentes para la plasticidad y salud cerebral, se sabe que el ejercicio y la nutrición inducen una cascada de procesos moleculares y celulares que dan soporte a la plasticidad cerebral. El BDNF puede jugar un papel crucial en estos mecanismos ya que en estudios en animales y humanos se ha demostrado que el ejercicio y/o el entrenamiento influyen en la concentración de BDNF (Gold et al., 2003; Radak et al., 2006; Van Praag, 2009; y Knaepen et al., 2010 para una revisión). Los avances en la biología molecular han revelado la capacidad de las señales derivadas de alimentos para influir el metabolismo energético y la plasticidad sináptica y por lo tanto, mediar los efectos de los alimentos en la función cognitiva, lo que probablemente haya sido crucial para la evolución del cerebro moderno (Gomez-Pinilla, 2008). La nutrición influirá tanto en el desarrollo como en la salud de la estructura y función del cerebro, ya que aporta elementos esenciales para que el cerebro cree y mantenga conexiones, lo cual es crítico para mejorar la cognición.

NUTRICIÓN Y COGNICIÓN

El cerebro es un órgano metabólicamente activo que representa un alto porcentaje del total de la tasa metabólica en reposo. Así como afecta la arquitectura del cerebro, la nutrición también puede influir potencialmente en su funcionamiento de un momento a otro (Benton, 2008). Las técnicas de imagen no invasivas han demostrado claramente que el simple hecho de pensar en comida puede modular la actividad neural en áreas específicas del cerebro conocidas por estar involucradas en el control cognitivo del comportamiento del apetito, y pueden llevar a respuestas fisiológicas como la secreción de saliva, de ácido gástrico e insulina (Berthoud, 2007).

El cerebro es altamente susceptible al daño oxidativo debido a la alta tasa metabólica y a la abundancia del material oxidable, tales como los ácidos grasos poliinsaturados que prevalecen en las membranas plasmáticas de las células neurales. Las frutas y verduras se encuentran entre los alimentos más nutritivos y saludables, y están relacionadas con la prevención de muchas enfermedades crónicas. Los alimentos a base de plantas son extremadamente complejos y a pesar de esfuerzos extensivos para identificar su composición, las estructuras exactas de la mayoría de los componentes nutritivos no se conocen precisamente. Sin embargo, se conoce que las frutas y verduras son ricas en antioxidantes y compuestos bioactivos que pueden reducir el riesgo de enfermedades derivadas de las especies de oxígeno reactivo que a su vez también están asociados con

beneficios cognitivos. Basado en modelos animales, se ha sugerido que los suplementos de frutas y verduras altos en actividad antioxidativa pueden maximizar el funcionamiento neuronal y cognitivo en edades avanzadas (Nurk et al., 2010). Varias "dietas antioxidantes" se han popularizado por sus efectos positivos en la función neural. Las bayas, por ejemplo, han demostrado tener una gran capacidad antioxidante. Sin embargo, no está claro como los extractos de bayas puedan beneficiar la plasticidad y cognición, pero sus efectos podrían estar asociados con el mantenimiento de la homeostasis metabólica, ya que esto protegería las membranas de la peroxidación lipídica y afectaría la plasticidad sináptica (Gomez-Pinilla, 2008).

Algunos estudios epidemiológicos y experimentales recientes han sugerido que los polifenoles tienen efectos benéficos en la salud cerebral. Los polifenoles son micronutrientes abundantes en alimentos derivados de plantas y son antioxidantes poderosos. Las frutas y bebidas como el té, el vino tinto, el cacao y el café son las principales fuentes dietéticas de polifenoles. Se ha reportado una relación inversa significativa entre la demencia o el rendimiento cognitivo y el consumo de polifenoles (Vauzour et al., 2010). En ratas, se ha demostrado que los polifenoles incrementan la plasticidad hipocámpica, mejoran el aprendizaje y el desempeño de la memoria. También se ha reportado que los polifenoles ejercen sus acciones neuroprotectoras a través del potencial para proteger las neuronas contra el daño inducido por neurotoxinas, la capacidad de suprimir la neuroinflamación, y el potencial de promover la memoria, aprendizaje y función cognitiva (Shukitt-Hale et al., 2008). A pesar de los avances significativos en nuestro entendimiento de la biología de los polifenoles, todavía están erróneamente considerados sólo como antioxidantes. Sin embargo, la evidencia reciente sugiere que sus efectos benéficos involucran reducciones en la señalización del estrés oxidativo/inflamatorio, incrementos en la señalización protectora, e incremento en la expresión de genes que codifican las enzimas antioxidantes, factores neurotróficos y proteínas protectoras (Vauzour, 2012).

POLIFENOLES Y EL CEREBRO

El grupo más grande de polifenoles son los flavonoides (Tabla 1). Existen seis grupos dietéticos de los flavonoides: (1) flavonas (por ejemplo, apigenina, luteolina), que se encuentran en el perejil y el apio; (2) flavanonas/flavanonoles (por ejemplo, hesperetina, naringenina/astilbina, engeletina), que se encuentran principalmente en las frutas cítricas, hierbas (orégano) y el vino; (3) isoflavonas (por ejemplo, daidzeina, genisteína), que se encuentran principalmente en la soja y los productos de la soja; (4) flavonoles (por ejemplo, kaempferol, quercetina), que se encuentra en cebollas, ajo y brócoli; (5) flavanoles (por ejemplo, (+)-catequina, (-)-epicatequina, epigallocatequina y galato de epigallocatequina (EGCG, por sus siglas en inglés)), que son abundantes en el té verde, vino tinto y chocolate; y (6) anthocianidinas (por ejemplo, pelargonidina, cianidina, y malvidina), encontradas en el vino tinto y las frutas del bosque (bayas).

El grupo de los polifenoles no flavonoides se puede separar en dos clases diferentes: (1) ácidos fenólicos, incluyendo los ácidos hidroxibenzoicos (HBAs; esqueleto C1-C3) y los ácidos hidroxicinámicos (HCAs; esqueleto C3-C6); y (2) los estilbenos (esqueleto C6-C2-C6). El ácido cafeico es el ácido fenólico más abundante y es encontrado principalmente como el éster quínico, ácido clorogénico, en las moras azules, kiwis, ciruelas y manzanas. El resveratrol, el principal estilbeno, se puede encontrar en configuraciones cis o trans, sea glucosilado (piceido) o en menores concentraciones como molécula parecida de la familia de los polímeros como las viniferinas, palidol o ampelopsina A. Las principales fuentes dietéticas del resveratrol incluyen a las uvas, vino y cacahuates (Vauzour, 2012).

Flavonoides		
Grupo	Nombre(s)	Encontrado en...
Flavonas	Apigenina, luteolina	Perejil, apio (céleri)
Flavanonas/Flavanonoles	Hesperetina, naringenina, engeletinina	Frutas cítricas, orégano, vino
Isoflavonas	Daidzeina, genisteina	Soya, productos de la soya
Flavonoles	Kaempferol, quercetina	Cebollas, ajos, brócoli
Flavonoles	(+)-catequina, epicatequina, epigallocatequina, galato de epigallocatequina (EGCG)	Té verde, vino rojo, chocolate
Anthocianidinas	Pergalonidina, cianidina	Vino rojo, frutas del bosque
No-Flavonoides		
Grupo	Nombre(s)	Encontrado en...
Ácidos fenólicos	Ácido caféico (Ácidos hidroxibenzoicos, ácidos hidroxicinámicos)	Moras azules, kiwis, ciruelas, manzanas
Estilbenos	Resveratrol (viniferinas, palidol)	Uvas, vino, cacahuates (mani)

Tabla 1: Polifenoles

Los flavonoides actúan al proteger al cerebro de numerosas formas, incluyendo la protección de neuronas vulnerables, mejorando la función neuronal existente, o al estimular la regeneración neuronal (Vauzour et al., 2010). Por ejemplo, se ha demostrado que los flavonoides protegen las neuronas contra el estrés oxidativo y la lesión neuronal inducida por beta-amiloideas, y los extractos de Ginkgo biloba ricos en polifenoles han mostrado proteger las neuronas hipocámpicas de la neurotoxicidad inducida por el óxido nítrico y el beta amiloide (Luo et al., 2002). También existe un interés creciente en el potencial de los flavonoides para mejorar la memoria, el aprendizaje y la capacidad cognitiva general. Las investigaciones en humanos han sugerido que las frutas y verduras podrían tener un impacto en la memoria (Macready et al., 2009) y en la depresión (How et al., 2007) y existe una gran evidencia en el comportamiento animal de que las bayas, en particular las moras azules y las fresas, son efectivas al revertir los déficits de memoria relacionados con la edad, mejorando la memoria de reconocimiento de objetos, y modulando el condicionamiento inhibitorio del miedo (Joseph et al., 1998). También se han reportado los efectos benéficos de los alimentos y bebidas ricos en flavonoides en la actividad psicomotora de animales viejos (Joseph et al., 1998). Además de las bayas, el té, la granada, el Ginkgo biloba y los flavonoles puros como la quercetina, rutina y fisetina han mostrado ser benéficos en revertir el envejecimiento neuronal y conductual. Más aún, un consumo en altas dosis de Ginkgo biloba ha mostrado promover el condicionamiento de abstinencia inhibitoria en ratas llevando a una revocación del aprendizaje pasivo a corto plazo, más no a largo plazo, en ratones senescentes (Stoll et al., 1996).

Se ha observado que el flavanol (-)-epicatequina, especialmente en combinación con el ejercicio, mejora la retención de la memoria espacial

en ratas en una prueba de laberinto de agua. Se demostró que esta mejoría en la memoria espacial está asociada con un incremento en la angiogénesis y la densidad de la médula neuronal en el giro dentado del hipocampo y en la regulación positiva de los genes asociados con el aprendizaje en el hipocampo (Stangl & Thuret, 2009). También existe gran evidencia de que las bayas, en particular las moras azules, son efectivas para revertir los déficits relacionados con la edad en la función motora y la memoria de trabajo espacial (Rendeiro et al., 2009). Por ejemplo, el periodo de latencia para que las ratas encuentren una plataforma y la distancia nadada hacia la plataforma en la prueba de laberinto de agua de Morris fue reducida significativamente después de la suplementación con moras azules. Estos resultados sugieren efectos favorables de las moras azules sobre la actividad locomotora en animales viejos. Sin embargo, las reducciones en el tiempo tomado para hacer la elección podrían reflejar un componente de memoria mejorado, en el cual las ratas "recuerden" más rápidamente y por lo tanto respondan más rápido.

Los polifenoles se han asociado con un riesgo reducido de desarrollar demencia, una mejoría en el desempeño cognitivo en el envejecimiento normal, y una mejoría en la evolución cognitiva (Vauzour, 2012). Letenneur y colaboradores (2007) realizaron un estudio de cohorte prospectivo durante 10 años entre sujetos de 65 años o más para investigar la relación entre antioxidantes, deterioro cognitivo y demencia. Un total de 1,640 sujetos libres de demencia al inicio del estudio y con una evaluación confiable de su dieta fueron reevaluados en cuatro ocasiones durante un periodo de 10 años. Se evaluó la función cognitiva con tres pruebas psicométricas y la información del consumo de flavonoides se recolectó al inicio de la investigación. Después del ajuste para su edad, sexo y nivel educativo, se asoció el consumo de flavonoides con un mejor desempeño cognitivo al inicio y con una mejor evolución del desempeño durante el tiempo. Los sujetos incluidos en los dos cuartiles más altos de consumo de flavonoides tuvieron mejor evolución cognitiva que aquellos sujetos en el cuartil más bajo. Después de un seguimiento de 10 años, los sujetos con el menor consumo de flavonoides tuvieron un desempeño significativamente peor en las pruebas psicométricas, incluso después de ajustar otros posibles factores de confusión. En un estudio transversal relacionado, Nurk y colaboradores (2009) examinaron la relación entre el consumo de tres alimentos comunes que contienen flavonoides (chocolate, vino y té) y el desempeño cognitivo. Los participantes (2031, 70-74 años, 55% mujeres) reclutados de la población del estudio de salud Hordaland en Noruega, fueron sometidos a pruebas cognitivas. Los participantes que consumieron chocolate, vino o té tuvieron resultados promedio significativamente mejores en las pruebas y menor prevalencia de bajo desempeño cognitivo que aquellos que no lo hicieron. Los participantes que consumieron los tres productos estudiados tuvieron los mejores resultados en las pruebas y menores riesgos de bajo desempeño en las pruebas. Las asociaciones entre el consumo de estos alimentos y la cognición fueron dosis dependientes, con un efecto máximo de consumo de 10 g/día de chocolate y 75-100 mL/día de vino, y aproximadamente lineal para el té. La mayoría de las funciones cognitivas fueron influenciadas por el consumo de estos tres alimentos. El efecto fue más pronunciado para el vino y modestamente menor para el consumo del chocolate. Por lo tanto, en los ancianos, una dieta alta en algunos de los alimentos ricos en flavonoides se asoció con un mejor desempeño en diversas habilidades cognitivas de una forma dosis dependiente.

MECANISMOS

Las acciones neuroprotectoras de los polifenoles de la dieta y por lo tanto los flavonoides implican numerosos efectos dentro del cerebro, incluyendo el potencial de proteger las neuronas contra el daño inducido por las neurotoxinas, la capacidad de suprimir la neuroinflamación, y el potencial de promover la memoria, el aprendizaje y la función cognitiva. Si bien

muchos de los mecanismos que sustentan sus efectos benéficos siguen sin ser esclarecidos, está claro que en parte involucran la reducción de la señalización del estrés oxidativo/inflamatorio, incrementan la señalización protectora, y pueden estar involucrados en la protección de la neuronas contra los estresores oxidativos e inflamatorios.

Los efectos de los polifenoles en la cognición y contra los procesos neurodegenerativos parecen ser mediados a través de sus interacciones con las vías de señalización neuronales y gliales que afectan la expresión de genes e interfieren con los mecanismos de muerte celular (Vauzour et al., 2010). Por lo tanto, los fitoquímicos de la dieta, en particular los flavonoides, pueden ejercer efectos benéficos en el SNC protegiendo las neuronas contra las lesiones inducidas por estrés, al suprimir la activación de la microglía y los astrocitos, que median la neuroinflamación, y al promover la plasticidad sináptica, la memoria y función cognitiva. La evidencia señala a la localización de los flavonoides dentro del cerebro y por lo tanto, estos fitoquímicos podrían ser considerados como agentes neuroprotectores, neuromoduladores o agentes anti-neuroinflamatorios potenciales. Parece altamente probable que estas propiedades benéficas sean mediadas por su capacidad de interactuar con las cascadas de señalización de cinasas tanto de proteínas como de lípidos, más que a través de su potencial de actuar como antioxidantes (Spencer, 2008).

Los sitios precisos de las células donde actúan los flavonoides aún se desconocen. Se han identificado diversas vías y sitios de acción posibles, pero no se sabe si la acción de los flavonoides requiere captación celular o si son capaces de mediar los efectos a través de la unión a receptores extracelulares. Actualmente, no existe certeza de ningún tipo, aunque los glucurónidos de flavonoides, que no son capaces de entrar a las células de manera significativa, no producen efectos celulares (Vauzour, 2012). Esto sugiere necesariamente una localización citosólica, aunque también podría significar que la conjugación de los flavonoides con restos de glucurónido o sulfato, bloqueen la unión a receptores y por lo tanto su actividad celular.

Las concentraciones de flavonoides encontradas in vivo son suficientemente altas para ejercer una actividad farmacológica en el sitio del receptor, cinasa y factor de transcripción. Si bien no se conocen actualmente los sitios precisos de acción, es probable que su actividad dependa de su capacidad de: (1) unirse a sitios de ATP en enzimas y receptores; (2) modular la actividad de las cinasas directamente; (3) afectar la función de fosfatasa importantes, que actúan en oposición a las cinasas; (4) preservar la homeostasis del Ca^{2+} y prevenir la activación de cinasas dependientes de Ca^{2+} en las neuronas; y (5) modular la señalización descendiente de las cinasas, por ejemplo, la activación del factor de transcripción y la unión a secuencias promotoras.

El reto ahora es determinar los sitios precisos de acción de los flavonoides dentro de las vías de señalización y la secuencia de eventos que les permite regular la función neuronal en el SNC (Spencer, 2008, Spencer et al., 2012). Las vías de señalización inducidas por los polifenoles pueden ser positivas en el tratamiento de las enfermedades proliferativas, pero podrían ser perjudiciales en el sistema nervioso, al menos en altas concentraciones, donde estas mismas vías actúan para controlar la supervivencia neuronal y la plasticidad sináptica. Por lo tanto, las interacciones de los flavonoides con las vías de señalización intracelulares pueden tener resultados impredecibles y serán dependientes del tipo de célula (por ejemplo, neuronas, astrocitos, etc.), la enfermedad estudiada, y el estímulo aplicado. En resumen, es evidente que los flavonoides son moléculas bioactivas potentes y un entendimiento más claro de sus mecanismos de acción como moduladores de las señalizaciones celulares

será crucial en la evaluación de su potencial para actuar como inhibidores de neurodegeneración o como moduladores de la función cerebral (Spencer, 2008; Vauzour et al., 2010).

APLICACIONES PRÁCTICAS Y CONCLUSIONES

Tanto el ejercicio como la nutrición son estímulos poderosos que influyen al cerebro. La exploración de la función cerebral se encuentra en su infancia, pero está claro que la actividad física y la nutrición tienen efectos que mejoran la salud del cerebro. Existe un creciente interés en el potencial de los polifenoles para mejorar la memoria, aprendizaje y capacidad cognitiva general. Es evidente que los flavonoides (forma más común de los polifenoles) son moléculas bioactivas potentes y el entendimiento de los mecanismos de acción como moduladores de la señalización celular será crucial en la evaluación de su potencial para actuar como inhibidores de la neurodegeneración, o como moduladores de la función cerebral. Si bien el balance de las evidencias sugiere que los efectos de los polifenoles contribuyen a los beneficios de un alto consumo de frutas y verduras, el alcance de su contribución in vivo, y las concentraciones fisiológicas relevantes, todavía se desconocen. Se requiere más investigación para probar si esta clase de compuestos producen beneficios para la salud y para determinar sus posibles efectos benéficos en el retraso del desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. En vista de sus diversas actividades biológicas, el consumo de alimentos ricos en polifenoles durante la vida, tiene el potencial de limitar la neurodegeneración y prevenir o revertir el deterioro en el desempeño cognitivo dependiente de la edad.

REFERENCIAS

- Araya, A.V., X. Orellana, and J. Espinoza (2008). Evaluation of the effect of caloric restriction on serum BDNF in overweight and obese subjects: preliminary evidences. *Endocrine* 33: 300-304.
- Benton, D. (2008). The influence of children's diet on their cognition and behavior. *Eur. J. Nutr.* 47: 25-37.
- Berthoud, H.R. (2007). Interactions between the "cognitive" and "metabolic" brain in the control of food intake. *Physiol. Behav.* 91:486-498.
- Cotman, C., and N. Berchtold (2002). Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci.* 25: 295-301.
- Gold, S.M., K. Schulz, S. Hartmann, M. Mladek, U.E. Lang, R. Hellweg, R. Reer R, K.M. Braumann, and C. Heesen (2003). Basal serum levels and reactivity of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor to standardized acute exercise in multiple sclerosis and controls. *J. Neuroimmun.* 183:99-105.
- Gomez-Pinilla, F. (2008). Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nat. Rev. Neurosci.* 9: 568-578.
- Gomez-Pinilla, F., S. Vanyman, and Z. Ying (2008) Brain-derived neurotrophic factor functions as a metabotrophin to mediate the effects of exercise on cognition. *Eur. J. Neurosci.* 28: 2278-2287.
- Gomez-Pinilla, F. (2011). The combined effects of exercise and foods in preventing neurological and cognitive disorders. *Prevent. Med.* 52 S75-S80.
- How, P., R. Cox, J. Ellis, and J. Spencer (2007). The impact of plant-derived flavonoids on mood, memory and motor skills in UK adults. *Proc. Nutr. Soc.* 66: 87A.
- Joseph, J., B. Shukitt-Hale, N. Denisova, R. Prior, G. Cao, A. Martin, G. Tagliamaterla, and P. Bickford (1998). Long-term dietary strawberry, spinach, or vitamin E supplementation retards the onset of age-related neuronal signal-transduction and cognitive behavioral deficits. *J. Neurosci.* 18: 8047-8055.
- Knaepen, K., M. Goekint, E. Heyman, and R. Meeusen (2010). Neuroplasticity: the effect of acute exercise and training on peripheral brain-derived neurotrophic factor; a systematic review of experimental studies in human subjects *Sports Med.* 40: 765- 801.
- Komori, T., Y. Morikawa, K. Nanjo, and E. Senba (2006). Induction of brain-derived neurotrophic factor by leptin in the ventromedial hypothalamus. *Neuroscience* 139: 1107-1115.
- Letenneur, L., C. Proust-Lima, A. Le Gouge, J. Dartigues, and P. Barberger-Gateau (2007). Flavonoid intake and cognitive decline over a 10-year period. *Am. J. Epidemiol.* 165: 1364-1371.

- Lista, I., and G. Sorrentino (2010). Biological mechanisms of physical activity in preventing cognitive decline. *Cell. Mol. Neurobiol.* 30: 493-503.
- Luo, Y., J. Smith, V. Paramasivam, A. Burdick, K. Curry, J. Buford, I. Khan, W. Netzer, H. Xu, and P. Butko (2002). Inhibition of amyloid-beta aggregation and caspase-3 activation by the Ginkgo biloba extract EGb761. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99: 12197-12202.
- Macready, A., O. Kennedy, J. Ellis, C. Williams, J. Spencer, and L. Butler (2009). Flavonoids and cognitive function: A review of human randomized controlled trial studies and recommendations for future studies. *Genes Nutr.* 4: 227-242.
- Molteni, R., A. Wu, and S. Vaynman (2004). Exercise reverses the harmful effects of consumption of a high-fat diet on synaptic and behavioral plasticity associated to the action of brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience* 123: 429-440
- Noble, E., C. Billington, C. Kotz, and C. Wang (2011). The lighter side of BDNF. *Am. J. Physiol.* 300: R1053–R1069.
- Nurk, E., H. Refsum, C. Drevon, G. Tell, H. Nygaard, K. Engedal, and D. Smith (2009). Intake of flavonoid-rich wine, tea, and chocolate by elderly men and women is associated with better cognitive test performance. *J. Nutr.* 139: 120–127.
- Nurk, E., H. Refsum, C. Drevon, G. Tell, H. Nygaard, K. Engedal, and D. Smith (2010). Cognitive performance among the elderly in relation to the intake of plant foods. The Hordaland Health Study. *Br. J. Nutr.* 104: 1190-1201.
- Radak, Z., A. Toldy, Z. Szabo, S. Siamilis, C. Nyakas, G. Silye, J. Jakus, and S. Goto (2006). The effects of training and detraining on memory, neurotrophins and oxidative stress markers in rat brain. *Neurochem. Int.* 49: 387-392.
- Rendeiro, C., J. Spencer, D. Vauzour, L. Butler, J. Ellis, and C. Williams (2009). The impact of flavonoids on spatial memory in rodents: From behaviour to underlying hippocampal mechanisms. *Genes Nutr.* 4: 251-270.
- Shukitt-Hale, B., F.C. Lau, A.N. Carey, R.L. Galli, E.L. Spangler, D.K. Ingram, and J.A. Joseph (2008). Blueberry polyphenols attenuate kainic acid-induced decrements in cognition and alter inflammatory gene expression in rat hippocampus. *Nutr. Neurosci.* 11: 172–182.
- Spencer, J. (2008). Diet and mental health food for thought: the role of dietary flavonoids in enhancing human memory, learning and neuro-cognitive performance. *Proc. Nutr. Soc.* 67: 238–252.
- Spencer, J.P., K. Vafeiadou, R.J. Williams, and D. Vauzour (2012). Neuroinflammation: modulation by flavonoids and mechanisms of action. *Mol. Aspects Med.* 33: 83-97.
- Stangl, D., and S. Thuret (2009). Impact of diet on adult hippocampal neurogenesis. *Genes Nutr.* 4: 271–282.
- Stoll, S., K. Scheuer, O. Pohl, and W. Muller (1996). Ginkgo biloba extract (EGb 761) independently improves changes in passive avoidance learning and brain membrane fluidity in the aging mouse. *Pharmacopsychiatry* 29: 144-149.
- Van Praag, H. (2009). Exercise and the brain: something to chew on. *Trends Neurosci.* 32: 283-290.
- Vauzour, D. (2012). Dietary polyphenols as modulators of brain functions: biological actions and molecular mechanisms underpinning their beneficial effects. *Oxid. Med. Cell. Longev.* PMID: 22701758
- Vauzour, D., A. Rodriguez-Mateos, G. Corova, M. Oruna-Concha, and J. Spencer (2010). Polyphenols and human health: prevention of disease and mechanisms of action. *Nutrients* 2:1106-1131.

TRADUCCIÓN

Este artículo ha sido traducido y adaptado de: Meeusen, R. (2015). Nutrition and Neurogenesis Sports Science Exchange 149, Vol. 28, No. 149, 1-5, por el Dr. Samuel Alberto García Castrejón.