

LÁCTEOS Y TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Sandra Soto A. y Rodrigo Valenzuela B.

Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina,
Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Resumen

Diversas patologías pueden afectar al sistema nervioso central (SNC), como por ejemplo las enfermedades neurodegenerativas. Estas patologías se asocian a diversos factores de riesgo genéticos y ambientales como la dieta. La dieta mediterránea ha sido asociada con un menor deterioro cognitivo, protección frente a la demencia y menor prevalencia de la enfermedad de Alzheimer y de Parkinson. La dieta mediterránea contempla un consumo de dos porciones diarias de lácteos, idealmente bajos en grasa; los lácteos (leche, yogurt, queso) son alimentos ricos en proteínas, grasas, vitaminas y minerales que otorgan beneficios para la salud humana. Los lácteos han sido asociados tanto a la prevención como a la progresión de enfermedades neurodegenerativas y del deterioro cognitivo. Por ejemplo, en el Parkinson el alto consumo de lácteos se asocia a un aumento en el riesgo de desarrollar la enfermedad, mientras que en el Alzheimer se asocia a una disminución en la incidencia de la enfermedad. En el trastorno del espectro autista, algunas personas eliminan los lácteos de la dieta debido a la presunta exacerbación de los síntomas, siendo este un tema en investigación. El siguiente capítulo ofrece una actualización sobre el rol de los lácteos en la aparición, progresión, tratamiento y prevención de enfermedades que afectan al SNC, así como de algunos posibles mecanismos de acción.

Palabras claves:

Lácteos, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo leve, autismo.

1. Introducción

La leche es el producto de la ordeña completa de vacas sanas sin calostro [1], con una composición nutricional óptima para todo el ciclo vital [2], siendo un alimento fundamental para

mantener una salud adecuada, sin embargo, su rol en trastornos que afectan al sistema nervioso central es un tema poco dilucidado e incluso, en algunos casos, controversial.

El sistema nervioso es el encargado de transmitir información en el cuerpo humano a través de las neuronas y generar comunicación con

sistemas efectores de acciones. Se divide en el sistema nervioso central (SNC), formado por el cerebro y la médula espinal y el sistema nervioso periférico (SNP), compuesto por el SNP somático y el autónomo, controlando los movimientos de músculos esqueléticos, glándulas y músculos de órganos internos, respectivamente [3]. Múltiples son las enfermedades que pueden afectar al sistema nervioso como trastornos neurológicos, enfermedades neurodegenerativas y trastornos neurobiológicos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define los trastornos neurológicos como aquellas enfermedades del SNC y SNP, lo que incluye al cerebro, médula espinal, nervios craneales y periféricos, raíces nerviosas, sistema nervioso autónomo, placa neuromuscular y los músculos; incluyendo a trastornos como la epilepsia, enfermedad de Alzheimer y otras demencias, enfermedades cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares, migraña, cefaleas), esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, infecciones neurológicas, tumores cerebrales, afecciones traumáticas del sistema nervioso (traumatismo craneoencefálico) y trastornos neurológicos causados por la desnutrición [4]. Ahora bien, las enfermedades neurodegenerativas en particular son un término genérico que abarca patologías como la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados, enfermedades priónicas, enfermedades de las neuronas motoras, enfermedad de Huntington, ataxia espinocerebelosa y atrofia muscular espinal, que afectan principalmente a las neuronas, de acuerdo al EU Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research (JPND research) [5]. Por último, dentro de los trastornos neurobiológicos encontramos al autismo. Datos clínicos, neuroanatómicos, bioquímicos, neurofisiológicos, genéricos e inmunológicos indican que el trastorno del espectro autista (TEA) es un trastorno neurobiológico [6], cuyas manifestaciones clínicas más comunes son el déficit de comunicación y/o interacción social, la repetición de patrones y la restricción de conductas o intereses [7].

El origen y la forma de progresión de estas afecciones son multicausales en muchos casos. En el caso de las enfermedades neurodegenerativas, su inicio está afectado por condiciones como: i) estrés oxidativo [8,9,10]; ii) neuroinflamación [11]; iii) disfunción del proteosoma [12]; iv) pérdida de homeostasis del calcio [13]; v) disfunción mitocondrial [12]. Mientras que para el TEA existen diversas hipótesis sobre los principales factores de riesgo, los cuales comprenderían: i) factores genéticos, como aspectos heredables; ii) factores ambientales que involucran la disfunción del sistema inmune, iii) factores prenatales y perinatales (diabetes gestacional, hemorragia materna durante el parto, medicación materna, complicaciones del cordón umbilical, bajo peso al nacer, entre otros) [14].

En internet es sencillo realizar una búsqueda y encontrar una serie de blogs y páginas sin base científica que indiquen no solo la falta de necesidad de incluir lácteos en la dieta, sino también lo “peligroso” de hacerlo. Las dietas de eliminación, especialmente para niños con TEA son comunes y, en muchos casos, sustentadas en el “boca a boca”. El rol de los lácteos en estas enfermedades o condiciones no se encuentra del todo dilucidado, debido a esto el siguiente capítulo tiene por objetivo actualizar la información sobre el rol de la leche y sus productos derivados en la aparición, progresión, tratamiento y prevención de enfermedades neurodegenerativas, específicamente en la enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson y del trastorno neurobiológico del espectro autista, así como dar indicios de algunos posibles mecanismos de acción.

2. Los lácteos y su rol en la salud

Los productos lácteos destacan por una composición con alto contenido de agua, proteínas de alto valor biológico y la presencia de minerales como, por ejemplo, el calcio [2], los cuales entregan una serie de beneficios para la

salud, razón por la cual la mayoría de los países del mundo recomiendan el consumo de lácteos durante todas las etapas del ciclo vital. En los primeros años de vida, los elevados requerimientos nutricionales debido al acelerado crecimiento vuelven a los productos lácteos un aliado del correcto desarrollo pondo-estatural [14] y, a su vez, de la prevención de una serie de enfermedades metabólicas durante la adultez así como una mejor salud ósea [15]. En etapas del ciclo vital más

avanzadas como es el caso de los adultos mayores, el principal sustento del consumo de lácteos es la prevención de osteoporosis y sarcopenia, disminuyendo la morbimortalidad [16,17]. Muchos otros beneficios (**Figura 1**) se han descrito para el consumo de lácteos en estas etapas, sin embargo, su rol en diversas patologías sigue siendo un tema controversial, especialmente en enfermedades que afectan al sistema nervioso central como se detalla a continuación.

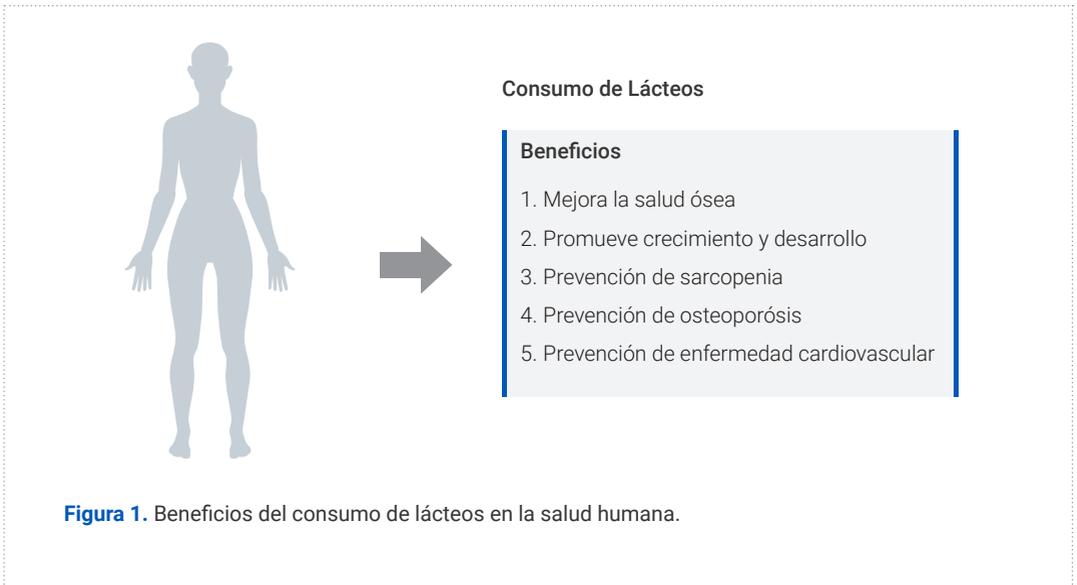


Figura 1. Beneficios del consumo de lácteos en la salud humana.

3. Enfermedades neurodegenerativas y productos lácteos

Como ya se mencionó anteriormente, las enfermedades neurodegenerativas hacen referencia como término genérico a una serie de patologías como la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados, enfermedades priónicas, enfermedades de las neuronas motoras, enfermedad de Huntington, ataxia espinocerebelosa y atrofia muscular espinal, que afectan principalmente a las neuronas, de acuerdo al

JPND research [5]. Son condiciones incurables y progresivas, caracterizadas por la degeneración y muerte celular de neuronas; con múltiples factores que las afectan como por ejemplo la dieta; el patrón de dieta mediterránea tiene un rol en la prevención de estas patologías, siendo asociada con un menor deterioro de la cognición, protección frente a la demencia y menor prevalencia de enfermedad de Alzheimer y Parkinson [18]. Un estudio de cohorte que comparó sujetos con alta versus baja adherencia a la dieta mediterránea, mostro un menor riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo y depresión en aquellos sujetos que tenían una alta adheren-

cia a la dieta mediterránea [19]. Siendo la presencia de dos porciones diarias de lácteos, un aspecto característico de esta dieta [19].

A continuación se revisa la evidencia relacionada con el consumo de lácteos en las enfermedades neurodegenerativas más prevalentes en la población a nivel mundial, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

3.1. Enfermedad de Alzheimer y lácteos

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia en adultos mayores [20,21], afectando alrededor de 25 millones de personas en el mundo [19]. Caracterizada por una pérdida de la memoria y el lenguaje [21], debido a la muerte de células neuronales y el consecuente deterioro del proceso sináptico [20], en áreas del cerebro involucradas en la cognición [21]; la muerte neuronal se atribuye a la acumulación de agregados proteicos β -amiloide, generando una degeneración neuronal, activación del sistema inmune del sistema nervioso central y eventual muerte celular. Los factores de riesgo para la enfermedad de Alzheimer son diversos; aquellos de origen genético dan cuenta solo del 2 al 5% de los casos [22], mientras que factores como la edad, diabetes mellitus, obesidad, consumo de tabaco o hipertensión dan cuenta de la mayoría de los casos [21]; la edad en particular, factor de riesgo no modificable, es el factor más influyente, aumentando de forma importante a medida que avanza la edad del sujeto la incidencia de la EA, siendo además más frecuente en mujeres que en hombres [20]. Dentro de sus manifestaciones clínicas es frecuente encontrar trastornos de la conducta como, por ejemplo, trastornos del sueño, depresión, delirios, entre otros [20] y su diagnóstico involucra la sintomatología clínica para determinar la existencia de demencia y que no exista otra causa de la misma; su tratamiento es principalmente farmacológico y conductual con el objetivo de mejorar el deterioro cognitivo y corregir los trastornos conductuales [20].

La etiología de la enfermedad de Alzheimer

es multifactorial, con diversas teorías que involucran: i) alteraciones del metabolismo lipídico, ya que el aumento del colesterol llevaría a una alteración de las enzimas relacionadas con la proteína precursora amiloide, aumentando la producción de péptidos β -amiloides [22]; ii) altos niveles de cobre y hierro se han observado en sujetos con EA. El estrés oxidativo capaz de dañar proteínas, DNA y lípidos generaría un aumento en estos agregados proteicos, lo cual se vería exacerbado mediante la reacción de Fenton [22]; iii) finalmente, la activación de las microglías, células del sistema nervioso que participan de la respuesta inmune, aumentaría la secreción de sustancias citotóxicas como radicales libres y especies radicalarias derivadas del oxígeno y citoquinas llevando a una neuroinflamación, promoviendo la degeneración neuronal [22], siendo esta una de las teorías más aceptadas y estudiadas en los últimos años.

Factores de riesgo conductuales como la dieta que pudieran, por ejemplo, exacerbar el estrés oxidativo, llevando a un aumento de la EA son importantes de evaluar, con el fin de prevenir y/o tratar la enfermedad. El análisis de patrones dietarios indica, por ejemplo, que personas con EA en Polonia presentan un patrón caracterizado por una alta ingesta de carne, mantequilla, huevos, azúcares refinados y lácteos altos en grasa, en comparación con sujetos controles sin EA [23]. En el mismo sentido, el análisis de una cohorte estadounidense arrojó que el patrón alimentario asociado a menor riesgo de padecer EA incluía un alto consumo de nueces, pescado, tomate, vegetales, frutas y una menor ingesta de lácteos altos en grasa, carnes rojas y mantequilla [24]. Sin embargo, la evidencia es controversial respecto a los lácteos en específico, por ejemplo Lee y cols. 2018 no mostró asociación entre el consumo de leche y declive cognitivo [25]; mientras que estudios poblacionales en Japón dan cuenta de una menor incidencia de enfermedad de Alzheimer a medida que aumenta el consumo de leche y lácteos, asociación significativa que se mantiene incluso al ajustar por diversos facto-

res confundentes [26].

Una revisión del año 2011 indicó que los lácteos disminuyen los factores de riesgo cardiovascular y la prevalencia de síndrome metabólico lo cual a su vez disminuye el declive cognitivo que se encuentra asociado directamente con la salud cardiovascular [27]. En este mismo sentido, el uso de lácteos fermentados, por ejemplo, ha mostrado proteger contra la enfermedad de Alzheimer, ya que mediante la acción de la microbiota intestinal se generan compuestos capaces de disminuir la neuroinflamación [28]. Además, el uso de productos lácteos fermentados *in vitro* en línea celular de microglías e *in vivo* en modelo de ratón fue capaz de atenuar la producción de especies radicalarias del oxígeno inducido por lipopolisacáridos y atenuar el déficit de memoria, respectivamente, al mismo tiempo que aumentó la expresión de enzimas antioxidantes y disminuyó la lipoperoxidación y producción de citoquinas pro-inflamatorias [29]. Por otro lado, Ano y cols. 2019, mostraron *in vivo* que el consumo del dipéptido triptófano-metionina derivado de la β -lactoglobulina del suero de leche es capaz de inhibir la producción de citoquinas pro-inflamatorias, microglías activadas e impedir su infiltración alrededor de depósitos de péptido β -amiloide y los depósitos del mismo, previniendo el inicio de la EA [28]. Además de su efecto en la neuroinflamación, el consumo de lácteos ha mostrado proteger del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer mediante la protección de la salud cardiovascular, ya que el consumo de lácteos totales no presenta asociación con mortalidad por todas las causas, enfermedad coronaria y enfermedad cardiovascular [30]; así mismo las patologías cardiovasculares y factores de riesgo como la hipercolesterolemia que afecta el clearance de péptido β -amiloide aumenta el riesgo de la enfermedad de Alzheimer [31]. Por lo tanto, al proteger la salud cardiovascular, los lácteos podrían ser una herramienta para la prevención de la EA. Considerando lo anterior, diversos autores han sugerido patrones alimentarios en consenso con el fin de prevenir la demencia en general y

la enfermedad de Alzheimer en particular, dentro del cual incluye los lácteos bajos en grasa, yogurt y queso [32].

Pese a lo controversial de la evidencia, pareciera estar aceptado que el consumo de lácteos bajos en grasas, además de proteger la salud cardiovascular, podría tener efectos beneficiosos frente a la neuroinflamación y otros procesos que gatillan la muerte neuronal en la enfermedad de Alzheimer, gracias a la producción de péptidos y componentes derivados de la fermentación microbiana en el intestino.

3.2. Enfermedad de Parkinson y lácteos

La enfermedad de Parkinson (EP) es una patología degenerativa cuya progresión está dada por la muerte de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra del cerebro [33,34]. Su causa es generalmente desconocida, posiblemente involucrando factores tanto genéticos como ambientales [34]; sin embargo, alrededor del 90% de los casos han mostrado no tener causa genética [35]. La muerte de las neuronas dopaminérgicas genera una disminución de la dopamina, neurotransmisor importante en la función motora del organismo, manifestándose por lo tanto una pérdida progresiva de la capacidad de coordinar movimientos [34], manifestación clínica más característica que permite su diagnóstico [33,35]. Es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común, después de la enfermedad de Alzheimer, con una incidencia en países de altos ingresos de 14 cada 100.000 habitantes y 160 por cada 100.000 habitantes en personas mayores de 65 años [35].

En Chile, el Ministerio de Salud incluye dentro de los criterios diagnósticos la bradicinesia y al menos uno de los siguientes puntos: rigidez muscular, temblor de reposo e inestabilidad postural [33,34]. Su tratamiento está enfocado en reducir la progresión, así como los síntomas, mediante el uso de fármacos como la levodopa, precursor de dopamina [34]. Dentro de los posibles desencadenantes de la patología se identi-

fican, por ejemplo, el uso de ciertos pesticidas, hipótesis basada en los efectos neurotóxicos de ciertos compuestos que son transformados en el organismo a moléculas pro-parkinsonianas [34,35]. Por otro lado, se encuentra el uso de drogas como las metanfetaminas, que se unen al transportador pre-sináptico de la dopamina, mostrando en estudios *in vitro* dañar las neuronas dopaminérgicas [35]; otro agente que destaca por su asociación con el riesgo de padecer enfermedad de Parkinson son los lácteos.

Diversos autores han evaluado el efecto del consumo de leche y/o productos lácteos sobre la incidencia de la enfermedad de Parkinson; Chen y cols. 2002 analizaron dos cohortes prospectivas encontrando un riesgo relativo (RR) de desarrollar EP frente a una ingesta de lácteos de 1,8 en hombres ($p=0,004$) y de 1,1 en mujeres, sin alcanzar en ellas significancia estadística; análisis posteriores mostraron que el aumento del riesgo de desarrollar la enfermedad se presentaba frente al consumo de calcio, vitamina D, proteínas y lactosa de la leche [36]. Así mismo Park y cols. 2005 en la cohorte Honolulu Heart Program, encontraron un aumento de la incidencia de la enfermedad de Parkinson en sujetos que no consumían lácteos, sin embargo, ellos no observaron asociaciones positivas con el consumo de calcio lácteo [37]. Una cohorte prospectiva que incluyó a más de 100.000 sujetos de ambos sexos, encontró que el consumo de leche entre el quintil más bajo y alto de consumo aumentó el riesgo de padecer EP en un 60% para ambos sexos [38]. Kyrozis y cols. 2013 en la cohorte EPIC-Greece manifiestan luego de un modelo multivariado que la incidencia de EP se asocia positivamente con el consumo de leche, pero no de lácteos como queso y yogurt [39]; mientras que el meta-análisis de cohortes prospectivas de Jiang y cols. 2014 indica que el riesgo de enfermedad combinado para el nivel alto versus bajo de consumo de lácteos es de 1,40 (IC 95%: 1,20 – 1,63), al analizar por alimento se observa un aumento del riesgo significativo solo para el consumo de leche, no así para el de queso, yogurt o mante-

quilla [40]. Un estudio japonés de casos y controles no encontró asociación entre el riesgo de padecer enfermedad de Parkinson y el consumo de lácteos, calcio lácteo o vitamina D láctea [41]. Así mismo, Hughes y cols. 2017 no encontró asociación entre el consumo de lácteos totales y la enfermedad de Parkinson, sin embargo, cuando analizó el consumo de lácteos bajos en grasa sí observó un aumento significativo del riesgo [42].

Dentro de las teorías para explicar este fenómeno se encuentra el efecto de los lácteos de disminuir el urato o ácido úrico [35,43]; el ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas y es un potente antioxidante, estudios *in vitro* e *in vivo* de modelos de Parkinson muestran que el ácido úrico protege vía Nrf2 la degeneración de neuronas dopaminérgicas [35], así como la función cognitiva en adultos mayores [44]. Otros estudios han mostrado que sujetos que padecen EP presentan bajos niveles de ácido úrico [45]; mientras que niveles altos de ácido úrico han mostrado, especialmente en mujeres con EP temprana tener un efecto protector al impactar sobre el transporte de dopamina, permitiendo un tratamiento más efectivo [46].

Considerando lo anterior, el consumo de lácteos pareciera ser efectivamente un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de Parkinson, pese a que no se conoce el mecanismo ni el componente específico responsable de esto. Sin embargo, se puede inferir que otros componentes como, por ejemplo, la riboflavina, vitamina con actividad antioxidante y efectos neuroprotectores, presente en los lácteos, podría colaborar en reducir este efecto [47]. Es importante la continua revisión de evidencia y la realización de más estudios clínicos para evaluar la causalidad entre el consumo de lácteos y el desarrollo de EP.

4. Deterioro cognitivo y lácteos

El envejecimiento de la población supone un aumento de una serie de patologías asociadas al mayor riesgo de presentar deterioro físico y cognitivo a medida que avanza la edad, entre un 0,75 a 3% de los adultos mayores de 65 años desarrollan alteraciones cognitivas [48]. El deterioro cognitivo leve ha sido señalado como una etapa intermedia de la función cognitiva entre el deterioro normal asociado a la edad y la demencia como, por ejemplo, la EA [49,50,51], sin embargo no todos los casos de deterioro cognitivo progresan a demencia [52]. Su diagnóstico es complicado de realizar y la prevalencia de esta condición va de 3 a 22% dependiendo de las características sociodemográficas de la población en estudio; no existen tratamientos farmacológicos, pero se han visto avances importantes respecto a la estimulación cognitiva, el ejercicio físico y la dieta [52]. La dieta en el deterioro cognitivo ha mostrado jugar un rol importante, ya que en primer lugar se ha observado que sujetos con esta condición aumentan la ingesta de alimentos dulces en las primeras etapas para ya en la demencia reducir la ingesta total de alimentos, con especial desmedro del consumo proteico [48], lo que supone un riesgo de malnutrición. En segundo lugar, la prevención del deterioro cognitivo se ha asociado a la dieta mediterránea, la cual ha mostrado ejercer un papel protector mejorando el desempeño cognitivo evaluado mediante el test Mini Examen del Estado Mental (del inglés: Mini Mental State Examination) [53], así como también mejoras a nivel cardiovascular y del síndrome metabólico, lo que se relaciona directamente con la prevención a nivel cerebral del deterioro cognitivo y la demencia [48]. Otros patrones alimentarios que incluyen alimentos como pan, huevos y lácteos en población coreana mostraron una relación inversa con el riesgo de deterioro cognitivo en estudios transversales [54], mientras que una cohorte en el mismo país con un 36% de los pacientes con deterioro cognitivo mostró que aquellos sujetos que seguían un

patrón dietario que incluía arroz integral, pescado, frutas y lácteos presentan mayores puntajes en el Mini Examen del Estado Mental y, por tanto, menor riesgo de deterioro cognitivo que aquellos que consumían arroz blanco, fideos y café [50]. Ahora bien, el consumo de lácteos en el deterioro cognitivo es un tema controversial. En África se observó que un 84% de la población consume menos de una porción de lácteos al día, pero no se encontró una asociación con el aumento de cuadros de demencia [55], mientras que García y cols. 2015 encontraron en 86 adultos mayores que a mayor consumo de lácteos, peor era la memoria, sin efectos sobre la atención y el lenguaje de los sujetos de estudio [56]; en Francia tampoco se observó una asociación significativa entre el consumo total de lácteos y la función cognitiva, mientras que la ingesta de leche se asoció negativamente con la memoria verbal y en mujeres, el mayor consumo se asoció negativamente con la memoria de trabajo [57]. Por otro lado, Crichton y cols. 2010 en un estudio transversal retrospectivo en Australia mostró una asociación no causal entre el consumo de yogurt bajo en grasa y la mejora de la calidad de recuerdo de memoria y función social en hombres, mientras que en las mujeres la ingesta de queso bajo en grasas se asoció con una mejor función social y menor estrés; sin embargo el consumo de lácteos altos en grasas se asoció a ansiedad, depresión, estrés, falla cognitiva y pobre memoria [58], concordando con otros estudios en los cuales la ingesta de ácidos grasos saturados provenientes de lácteos se asoció con una pobre función cognitiva global y memoria, así como el aumento del riesgo de deterioro cognitivo leve [59].

Por otro lado, un estudio en pares de gemelos mostró una asociación entre el alto consumo de lácteos y mejor memoria a corto plazo en los hombres, mientras que las mujeres no mostraron asociaciones significativas [60]; otro estudio en adultos con obesidad con un consumo promedio de lácteos de dos porciones diarias sometidos a 6 meses de dieta alta en lácteos (4 porciones/día) y 6 meses de dieta baja en lácteos (1 por-

ción/día) en un modelo crossover, mostró una mejora marginal pero estadísticamente significativa del rendimiento de la memoria de trabajo espacial luego de 6 meses de consumo la dieta alta en lácteos [61]. Sin embargo, revisiones sistemáticas han indicado que existe evidencia insuficiente para determinar la asociación entre el consumo de leche y el deterioro cognitivo y demencia [62]. Una revisión sistemática que incluyó un total de 22.718 adultos mayores, mostró estudios que indicaban una relación inversa y significativa entre el consumo de lácteos y el desarrollo de EA, por ejemplo, mientras que otros mostraron que a mayor consumo de lácteos como postre y helado existe un mayor deterioro cognitivo en mujeres; por otro lado, un alto consumo de leche se asocia negativamente con la memoria verbal, en el mismo sentido otra investigación sugiere que el mayor consumo de leche en la vida adulta se asocia a un mayor deterioro cognitivo [63]. En definitiva, la evidencia actual sobre el consumo de leche y productos lácteos es insuficiente para establecer una asociación significativa y, más aún, causalidad en el desarrollo, prevención o tratamiento del deterioro cognitivo leve.

5. Trastorno del espectro autista (TEA) y lácteos

Leo Kanner acuña en 1942 el término autismo definiéndolo como una forma de esquizofrenia infantil como resultado de padres con crianza "fría" [64]; sin embargo, actualmente el DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) define a los trastornos del espectro del autismo como: i) Deficiencias persistentes en la comunicación social y en la interacción social en diversos contextos, como reciprocidad socioemocional, conductas comunicativas no verbales, desarrollo, mantenimiento y comprensión de las relaciones. ii) Patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades,

como movimientos, insistencia en monotonía, intereses restrictivos, entre otros. Además, iii) Los síntomas han de estar presentes en las primeras fases del periodo de desarrollo. iv) Los síntomas causan deterioro clínicamente significativo en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento habitual. v) Estas alteraciones no se explican mejor por discapacidad intelectual o retraso global del desarrollo [65]. Por lo tanto, es un trastorno neurobiológico del desarrollo con alteración de la conducta, cuya prevalencia ha ido en aumento en la última década, afectando en Estados Unidos en el año 2018 a 1 de cada 59 niños de 8 años [64]; en Chile en el año 2007 nacieron, de acuerdo al Ministerio de Salud, alrededor de 2.156 niños con TEA [66].

El tratamiento suele ser conductual, y la amplia diversidad de manifestaciones dificulta una terapia nutricional óptima y estandarizada. Sin embargo, la alta prevalencia de trastornos gastrointestinales como constipación crónica, diarrea y dolor abdominal [67], además de los trastornos conductuales con los alimentos, pueden reflejarse sobre el estado nutricional y/o composición corporal [68]. Al comparar los patrones alimentarios entre niños con TEA y aquellos con desarrollo típico, se observa que consumen en general menos calcio, fósforo y vitamina D [69]. Un estudio transversal en Estados Unidos concluyó que un 78% de los niños con TEA se encuentra en riesgo de déficit de nutrientes debido a la alta selectividad en particular de vegetales y frutas [70]. En España, por otro lado, en un estudio de casos y controles en niños de 6 a 9 años, aquellos con TEA tuvieron mayor riesgo de bajo peso y consumieron menos productos lácteos y cereales que los niños con desarrollo normal [71]. Hay reportes de un 33% de niños con TEA que tienen una dieta restrictiva, ya sea libre de gluten, libre de caseína o ambos, lo cual influye en tener un z-score de IMC (Índice de masa corporal) menor y un menor consumo de las porciones recomendadas de lácteos y calcio que los niños con desarrollo típico o retraso en el desarrollo [72]. Sin embargo, otros reportes indican que son

más propensos a tener obesidad, debido a que tienen patrones de alimentación liderados por comidas energéticamente más densas que los niños con desarrollo típico [73], observándose en estos niños una alta preferencia por alimentos ultraprocesados y menor ingesta de fruta y verduras, llevando a un inadecuado consumo de calcio, hierro, vitamina B5, ácido fólico, vitamina C, Zinc y ácidos grasos esenciales [68].

Considerando lo anterior, pareciera ser razonable que, al igual que para los niños sin TEA, el consumo de lácteos sea recomendado, sin embargo, en la mayoría de los casos los padres y/o cuidadores los restringen. Un estudio randomizado, doble ciego, exploró los efectos del gluten y la leche en permeabilidad intestinal y comportamiento de niños con autismo por 4 semanas; sin efecto sobre la permeabilidad intestinal o el comportamiento cuando los niños fueron expuestos a gluten, lácteos o placebo [74]. Diversas corrientes basadas principalmente en reportes de familiares de niños con TEA, proponen a las dietas restrictivas como un eje central en el tratamiento de estos niños, fundamentándose en evitar que ciertos alimentos los dañen [75]. Estas terapias señalan que: i) Una alta proporción de los niños con TEA presentan problemas gastrointestinales [67], sumado a alergias, intolerancia o hipersensibilidad a diversos alimentos (ej. celiacía, intolerancia a la lactosa) lo cual debido a la sintomatología aumentaría la irritabilidad, problemas de atención o autoagresión [75]. ii) La presencia de proteínas como caseína y gluten, encontradas en lácteos de vaca o cabra y trigo, centeno y cebada, respectivamente, no son digeridas de forma completa por niños con TEA generando moléculas de tipo opiáceas como β -casomorfina; lo anterior sumado a una mayor permeabilidad de las barreras naturales generaría su llegada a zonas del lóbulo frontal, temporal y parietal relacionadas con el lenguaje, comunicación y relaciones sociales, generando un efecto neurotóxico y acumulativo [68,75].

La β -casomorfina-7 es uno de los principales péptidos con actividad opioide presente en la

leche de vaca, productos lácteos, leche materna humana y fórmulas infantiles [76], es capaz de unirse a receptores opioides en el intestino y su actividad está regulada por la acción de la enzima dipeptidilpeptidasa-IV (DPP-IV) capaz de inactivarlo [76]. Un estudio en lactantes alimentados con leche materna o fórmulas infantiles a base de leche de vaca detectaron en el plasma β -casomorfina-7 [77], probablemente debido a la alta permeabilidad intestinal de los niños pequeños; sin embargo, los niveles en orina entre niños con TEA y con desarrollo típico no difieren significativamente entre sí [78]. Existen reportes de estudios in vitro que muestran los beneficios de las dietas libres de caseína sobre el autismo [79] y considerando esto investigadores alrededor del mundo investigan terapias alternativas para sustituir la leche de vaca como, por ejemplo, con la de camello, la cual presenta una densidad energética un poco menor que la de la vaca (1,025-10,32 versus 1,040) con una composición de vitaminas y minerales similar, pero sin la presencia de β -lactoglobulina de la cual deriva la β -casomorfina [80]. Pese a lo anterior, estudios de intervención en humanos muestran que una dieta libre de gluten y caseína en niños y adolescentes con TEA por seis meses no muestra cambios conductuales ni asociación con la concentración en orina de β -casomorfina-7 [81].

Por lo tanto, considerando la falta de evidencia que soporte la idea de excluir la caseína y, por ende, los lácteos de la dieta de los niños con TEA, sumado a la evidencia sólida de que la alteración de patrones alimentarios y de crecimiento involucran un riesgo de déficit de calcio, entre otros micronutrientes que se encuentran en la leche, no existe justificación basada en la evidencia para dicha decisión.

6. Conclusión

El consumo de lácteos a lo largo del ciclo vital trae consigo una serie de beneficios a la

salud. Su rol en diversas patologías no está del todo dilucidado y existe fuerte evidencia que actúan como factor protector en la enfermedad de Alzheimer y no traería perjuicio alguno en los niños que presentan trastornos del espectro autista; solo existe evidencia para la enfermedad de Parkinson que pudiera indicar que la leche y los

lácteos posiblemente constituirían un factor de riesgo para su desarrollo (**Figura 2**). En cuanto al deterioro cognitivo leve, la evidencia es controversial y no permite generar conclusiones acertadas, por lo que existe una gran necesidad de estudios en esta área.

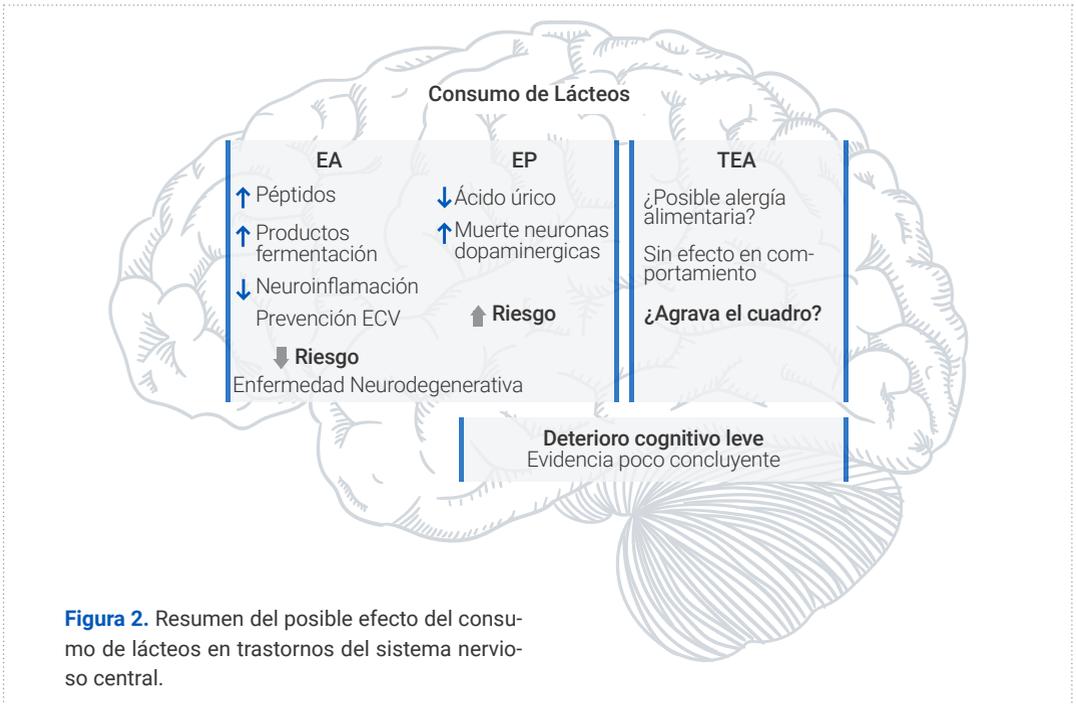


Figura 2. Resumen del posible efecto del consumo de lácteos en trastornos del sistema nervioso central.

Referencias

- Minsal, Chile. (1997, Actualizado 2017). Reglamento sanitario de los alimentos (RSA), decreto 977-96. Título VIII: De las leches y productos lácteos, Parafo 1, Artículo 198 (197-202).
- Escobar D. Composición física y química de la leche. En FELAPE. Lácteos: alimentos esenciales para el ser humano Montevideo, Uruguay: 2015. p.23-25.
- El sistema nervioso. [acceso 10 Nov 2019] Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/Libro-NeuroFisio/06-SistemaNervioso/CNS-Overview/SistNervioso.html>
- ¿Qué son los trastornos neurológicos?. Organización Mundial de la Salud. 2016. [acceso 10 Nov 2019] Disponible en: <https://www.who.int/features/qa/55/es/>
- ¿Qué es una enfermedad neurodegenerativa?. JPND research. [acceso 10 Nov 2019] Disponible en: <https://www.neurodegenerationresearch.eu/es/acerca-del-jpnd/que-es-una-enfermedad-neurodegenerativa/>
- García-Peñas, J.J. y cols. El autismo, un trastorno neurobiológico relacionado con la afectación de circuitos neuronales. Rev. Neurol. 2012;54:S41-50.
- Song, J. and Kim, J. Degeneration of Dopaminergic Neurons Due to Metabolic Alterations and Parkinson's Disease. Front. Aging Neurosci. 2016;30:8-65.
- Chaturvedi, R.K. and Flint-Beal, M. Mitochondrial diseases of the brain. Free Radic. Biol. Med. 2013;63:1-29.
- Chaturvedi, R.K. and Beal, M.F. Mitochondria targeted therapeutic approaches in Parkinson's and Huntington's diseases. Mol. Cell. Neurosci. 2013;55:101-14.

10. Fan, H. y cols. Hydrogen sulfide protects against amyloid beta-peptide induced neuronal injury via attenuating inflammatory responses in a rat model. *J. Biomed. Res.* 2013;27:296-304.
11. Agarwal, S. y cols. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) as therapeutic target in neurodegenerative disorders. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017;483:1166-77.
12. Celsi, F. y cols. Mitochondria, calcium and cell death: a deadly triad in neurodegeneration. *Biochim. Biophys. Acta.* 2009;1787:335-44.
13. Chaste, P. and Leboyer, M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2012;14:281-92.
14. Barrera-Ramirez C. La importancia del consumo de lácteos en la infancia y adolescencia. En FE-LAPE. Lácteos: alimentos esenciales para el ser humano Montevideo, Uruguay: 2015. p. 115-24.
15. Dror, D.K. and Allen, L.H. Dairy product intake in children and adolescents in developed countries: trends, nutritional contribution, and a review of association with health outcomes. *Nutr. Rev.* 2014;72:68-81.
16. Vásquez-Morales, A. y cols. Ejercicio físico y suplementos nutricionales: efectos de su uso combinado en las personas mayores de 65 años; una revisión sistemática. *Nutr. Hosp.* 2013;28:1077-84.
17. Cruz-Jentoft, A.J. y cols. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39:412-23.
18. Campdelacreu, J. Parkinson disease and Alzheimer disease: environmental risk factors. *Neurología.* 2014;29:541-9.
19. Medina-Remón, A. y cols. Dietary patterns and the risk of obesity, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, asthma, and neurodegenerative diseases. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2018;58:262-96.
20. Donoso A. La enfermedad de Alzheimer. *Rev. Chil. Neuro-psiquiatr.* 2003;41:13-22.
21. Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2016;12:459-509.
22. Morales, y cols. La neuroinflamación como factor detonante del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. *Rev. Chil. Neuro-psiquiatr.* 2010;48:49-57.
23. Gustaw-Rothenberg K. Dietary patterns associated with Alzheimer's disease: population based study. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2009;6:1335-40.
24. Gu, Y. y cols. Food combination and Alzheimer disease risk: a protective diet. *Arch Neurol.* 2010;67:699-706.
25. Lee, J. cols. Role of milk and dairy intake in cognitive function in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr. J.* 2018;27:17:82.
26. Ozawa, M. y cols. Milk and dairy consumption and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2014;62:1224-30.
27. Solfrizzi, V. y cols. Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: the current evidence. *Expert. Rev. Neurother.* 2011;11:677-708.
28. Ano, Y. y cols. Preventive Effects of Tryptophan-Methionine Dipeptide on Neural Inflammation and Alzheimer's Pathology. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20.
29. Musa, N.H. y cols. Lactobacilli-fermented cow's milk attenuated lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and memory impairment in vitro and in vivo. *J. Dairy Res.* 2017;84:488-95.
30. Guo, J. y cols. Milk and dairy consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur. J. Epidemiol.* 2017;32:269-87.
31. de Bruijn, R.F. and Ikram, M.A. Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease. *BMC Med.* 2014;12:130.
32. Greenwood, C.E. and Parrott, M.D. Nutrition as a component of dementia risk reduction strategies. *Healthc Manage Forum.* 2017;30:40-45.
33. Avello, Á.R. y cols. Consenso Nacional de Expertos: recomendaciones para el manejo del paciente con enfermedad de Parkinson. *Rev. Chil. Neuro-psiquiatr* 2012;50:255-64.
34. MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica ENFERMEDAD DE PARKINSON. SANTIAGO: Minsal, 2010.
35. Ascherio, A. and Schwarzschild, MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol.* 2016;15:1257-72.
36. Chen, H. y cols. Diet and Parkinson's disease: a potential role of dairy products in men. *Ann Neurol.* 2002;52:793-801.
37. Park, M. y cols. Consumption of milk and calcium in midlife and the future risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2005;64:1047-51.
38. Chen, H. y cols. Consumption of dairy products and risk of Parkinson's disease. *Am. J. Epidemiol.* 2007;165:998-1006.
39. Kyrozi, A. y cols. Dietary and lifestyle variables in relation to incidence of Parkinson's disease in Greece. *Eur. J. Epidemiol.* 2013;28:67-77.
40. Jiang, W. y cols. Dairy foods intake and risk of Parkinson's disease: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur. J. Epidemiol.* 2014;29:613-9.
41. Miyake, Y. y cols. Lack of association of dairy food, calcium, and vitamin D intake with the risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2011;17:112-6.
42. Hughes, K.C. y cols. Intake of dairy foods and risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2017;89:46-52.
43. Choi, H.K. y cols. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to se-

- rum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2005;52:283-9.
44. Tana, C. y cols. Uric Acid and Cognitive Function in Older Individuals. *Nutrients.* 2018;10.pii: E975.
 45. Annanmaki, T. y cols. Low plasma uric acid level in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22:1133-7.
 46. Oh, Y.S. y cols. Gender difference in the effect of uric acid on striatal dopamine in early Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2019. doi: 10.1111/ene.14070.
 47. Saedisomeolia, A. and Ashoori, M. Riboflavin in Human Health: A Review of Current Evidences. *Adv. Food Nutr. Res.* 2018;83:57-81.
 48. Hernando-Requejo, V. Nutrición y deterioro cognitivo. *Nutr. Hosp.* 2016;33:49-52.
 49. Gonzalez Palau, F. y cols. Del deterioro cognitivo leve al trastorno neurocognitivo menor: avances en torno al constructo. *Neurología Argentina* 2015;7:51-58.
 50. Kim, J. y cols. Dietary Patterns Derived by Cluster Analysis are Associated with Cognitive Function among Korean Older Adults. *Nutrients.* 2015;7:4154-69.
 51. Petersen, R.C. Mild cognitive impairment. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2016;22:404-418.
 52. Sanford, A.M. Mild Cognitive Impairment. *Clin Geriatr Med.* 2017;33:325-337.
 53. Tanaka, T. y cols. Adherence to a Mediterranean Diet Protects from Cognitive Decline in the Invecchiare in Chianti Study of Aging. *Nutrients.* 2018;10. pii: E2007.
 54. Kim, J. y cols. Dietary patterns and cognitive function in Korean older adults. *Eur J Nutr.* 2015;54:309-18.
 55. Pilleron, S. y cols. Diet, Alcohol Consumption and Cognitive Disorders in Central Africa: A Study from the EPIDEMCA Program. *J. Nutr. Health Aging.* 2015;19:657-67.
 56. Garcia, S. y cols. Dairy intake is associated with memory and pulsatility index in heart failure. *Int. J. Neurosci.* 2015;125:247-52.
 57. Kesse-Guyot, E. y cols. SU.VI.MAX 2 Research Group. Consumption of Dairy Products and Cognitive Functioning: Findings from the SU.VI.MAX 2 Study. *J. Nutr. Health Aging.* 2016;20:128-37.
 58. Crichton, G.E. y cols. Dairy intake and cognitive health in middle-aged South Australians. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2010;19:161-71.
 59. Eskelinen, M.H. y cols. Fat intake at midlife and cognitive impairment later in life: a population-based CAIDE study. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2008;23:741-7.
 60. Ogata, S. y cols. Osaka Twin Research Group, Hayakawa K. Association between intake of dairy products and short-term memory with and without adjustment for genetic and family environmental factors: A twin study. *Clin. Nutr.* 2016;35:507-13.
 61. Crichton, G.E. y cols. Dairy consumption and working memory performance in overweight and obese adults. *Appetite.* 2012;59:34-40.
 62. Lee, J. y cols. Role of milk and dairy intake in cognitive function in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr. J.* 2018;17:82.
 63. Cuesta-Triana, F. y cols. Effect of Milk and Other Dairy Products on the Risk of Frailty, Sarcopenia, and Cognitive Performance Decline in the Elderly: A Systematic Review. *Adv. Nutr.* 2019;10:S105-S19.
 64. Rojas, V. y cols. Actualización en diagnóstico e intervención temprana del Trastorno del Espectro Autista. *Rev. Chil. Pediatr.* 2019;90:478-84.
 65. Asociación Americana de Psiquiatría, Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría, 2013.
 66. Zalaquett, F.D. y cols. Fundamentos de la intervención temprana en niños con trastornos del espectro autista. *Rev. chil. pediatr.* 2015;86:126-31.
 67. Sanchack, K.E. and Thomas, C.A. Autism Spectrum Disorder: Primary Care Principles. *Am. Fam. Physician.* 2016;94:972-79.
 68. Ramírez, C. y cols. Abordaje nutricional en pacientes con parálisis cerebral, espectro autista, síndrome de Down: un enfoque integral. *Rev. Chil. Nutr.* 2019;46:443-50.
 69. Esteban-Figuerola, P.P. y cols. Differences in food consumption and nutritional intake between children with autism spectrum disorders and typically developing children: A meta-analysis. *Autism.* 2019;23:1079-95.
 70. Sharp, W.G. y cols. Dietary Intake, Nutrient Status, and Growth Parameters in Children with Autism Spectrum Disorder and Severe Food Selectivity: An Electronic Medical Record Review. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2018;118:1943-50.
 71. Mari-Bauset, S. y cols. Comparison of nutritional status between children with autism spectrum disorder and typically developing children in the Mediterranean Region (Valencia, Spain). *Autism.* 2017;21:310-22.
 72. Graf-Myles, J. y cols. Dietary adequacy of children with autism compared with controls and the impact of restricted diet. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2013;34:449-59.
 73. Evans, E.W. y cols. Dietary Patterns and Body Mass Index in Children with Autism and Typically Developing Children. *Res. Autism. Spectr. Disord.* 2012;6:399-405.
 74. Navarro, F. y cols. Are 'leaky gut' and behavior associated with gluten and dairy containing diet in children with autism spectrum disorders? *Nutr. Neurosci.* 2015;18:177-85.
 75. Higuera, M. Tratamientos Biológicos del Autismo y Dietas de Eliminación. *Rev. Chil. Pediatr.* 2010;81:204-14.

76. Jarmołowska, B. y cols. Glucose and calcium ions may modulate the efficiency of bovine β -casomorphin-7 permeability through a monolayer of Caco-2 cells. *Peptides*. 2013;49:59-67.
77. Kost, N.V. y cols. Beta-casomorphins-7 in infants on different type of feeding and different levels of psychomotor development. *Peptides*. 2009;30:1854-60.
78. Dettmer, K. y cols. Autism and urinary exogenous neuropeptides: development of an on-line SPE-HPLC-tandem mass spectrometry method to test the opioid excess theory. *Anal Bioanal. Chem.* 2007;388:1643-51.
79. Trivedi, M.S. y cols. Epigenetic effects of casein-derived opioid peptides in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Nutr. Metab. (Lond)*. 2015;12:54.
80. de Almeida, C. R.R. Leche de camello: Características y perspectivas para uso en clínica. *Rev. Chil. Nutr.* 2011;38:211-218.
81. González-Domenech, P.J. y cols. Influence of a Combined Gluten-Free and Casein-Free Diet on Behavior Disorders in Children and Adolescents Diagnosed with Autism Spectrum Disorder: A 12-Month Follow-Up Clinical Trial. *J. Autism. Dev. Disord.* 2020;50:935-948.