



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**Efecto neuroprotector de la cerveza frente al
Alzheimer**

Autor: Ana Armada Espinosa de los Monteros

Fecha: Junio de 2019

Tutor: María Alejandra García Alonso

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	2
2. INTRODUCCIÓN.....	3
2.1 LA CERVEZA.....	3
2.1.1 Elaboración.....	3
2.1.2 Ingredientes principales.....	4
2.1.3 Composición.....	6
2.1.3.1. El alcohol etílico.....	8
2.1.3.2. Contenido en silicio.....	8
2.2. EL ALUMINIO	9
2.3. ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS: EL ALZHEIMER	9
3. OBJETIVO	11
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
5. RESULTADOS.....	11
5.1. BENEFICIOS DEL SILICIO	11
5.2. BENEFICIOS DEL ALCOHOL ETÍLICO	12
5.3. BENEFICIOS DE LOS POLIFENOLES: EL XANTOHUMOL.....	13
6. CONCLUSIONES	15
7. BIBLIOGRAFÍA	16

1. RESUMEN

El consumo moderado de cerveza se ha asociado con numerosos beneficios en la salud, entre ellos la disminución del riesgo de padecer Alzheimer. Esta es una enfermedad neurodegenerativa común en personas mayores y caracterizada por un fuerte deterioro cognitivo.

La cerveza, bebida de baja graduación alcohólica, obtenida por fermentación y altamente consumida en ámbitos sociales, presenta una composición muy variada que tendrá repercusión sobre el riesgo de padecer enfermedades, como las cardiovasculares además de las neurodegenerativas.

Presenta, entre sus componentes silicio, etanol y polifenoles de los que el más representativo en esta bebida es el xantohumol. Todos ellos van a contribuir en el papel neuroprotector de la cerveza frente a la enfermedad de Alzheimer al incidir en algunos de los factores de riesgo de esta enfermedad disminuyéndolos.

Sin embargo, a la hora de comparar la cerveza con alcohol y la sin alcohol, es la cerveza con alcohol la que presente una mayor capacidad neuroprotectora, aunque la sin alcohol se seguirá recomendando para grupos de población en situaciones especiales ya que presenta otros beneficios para la salud.

ABSTRACT

Moderate beer consumption has been associated with many health benefits, including the reduction of suffering Alzheimer's disease. This is a neurodegenerative disease common in old people and characterized by a strong cognitive deterioration.

Beer, a drink with low alcohol content, obtained by fermentation and highly consumed in social environments, has a very varied composition that will have an impact on the risk of suffering from diseases, such as cardiovascular diseases as well as neurodegenerative ones.

It contains, among its components silicon, ethanol and polyphenols being the most representative in this drink the xanthohumol. All of them are going to contribute to the neuroprotective role of beer against Alzheimer's disease by affecting some of the risk factors of this disease by decreasing them.

However, when comparing beer with alcohol and without alcohol, beer with alcohol will have a better neuroprotective capacity, although alcohol-free beer will continue to be recommended for population groups in special situations since it presents other benefits for health.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 LA CERVEZA

La cerveza es una bebida de origen natural obtenida a través del proceso de fermentación alcohólica llevada a cabo por levaduras y con una baja graduación alcohólica (4-7 grados). (1,2)

Desde la antigüedad se ha considerado como una bebida con fines terapéuticos, bebiéndose en sus orígenes para prevenir infecciones. En cuanto a su obtención, desde sus orígenes se han utilizado agua, levadura, cebada y lúpulo y en este último residen las propiedades antibacterianas que presenta la cerveza y el sabor amargo propio de esta bebida. (3)

En la actualidad, el consumo de cerveza está ligado a un ámbito social, consumiéndose a modo de bebida refrescante. Sin embargo, se ha demostrado que la cerveza es una bebida con gran interés nutricional y saludable, por ello ha sido objeto de múltiples estudios. En cuanto al consumo, si se compara nuestro país con el resto de Europa se considera que es bajo ya que Alemania encabeza la lista de consumo en Europa con un total de 127,4 litros anuales por persona mientras que España ocupa la novena posición con un total de 68,7 litros anuales por persona, lo que se traduce en que España consume un 47% menos que los alemanes. (2,4)

2.1.1 Elaboración

El proceso de elaboración de la cerveza no ha variado mucho a lo largo de la historia, ya que los ingredientes siguen siendo prácticamente los mismos aunque pueda existir alguna variación a la hora de incorporar saborizantes o aromatizantes para modificar las características organolépticas de la bebida. (5) (*Figura 1*)

Lo primero a la hora de elaborar una cerveza es elegir el cereal, generalmente es la cebada por sus características, aunque en ocasiones se pueden utilizar otros como el trigo o mezclas de cereales. De aquí se procede al malteado, proceso en el que se humedecen los granos de cereal para que germinen y en este momento el grano recibe el nombre de “malta verde” porque brota y permite que las enzimas desdoblén el almidón en azúcares.

Cuando el tamaño del brote casi iguala al tamaño del grano se para el proceso de germinación para impedir que el almidón sea consumido y esto se hace utilizando el proceso de secado, en el que se reduce la humedad y se aumenta la temperatura para llevar a cabo el tostado, que variará en función de la cerveza que se quiera obtener, de manera que cuanto más intenso sea el proceso más oscura será la cerveza.

Lo siguiente será la molienda y la maceración, es decir, la trituración de los granos de malta y posterior extracción de los azúcares, para ello la malta molida se pone en contacto con agua caliente para que el almidón sea transformado en azúcares fermentables mediante la actividad de las enzimas. En función de la duración y la temperatura empleada en este proceso variará la calidad y el tipo de cerveza obtenida. El líquido que se obtiene tras este proceso de maceración es el mosto que habrá que filtrarlo para eliminar los residuos sólidos que hayan quedado del grano.

La cocción será la etapa posterior al filtrado y en esta el mosto es llevado a ebullición en una caldera, es en esta etapa en la que se añade el lúpulo dando las características de aroma

y sabor amargo típicas de la cerveza. Durante esta etapa se produce la coagulación de algunas partículas y por ello es necesario clarificar el mosto.

A continuación, se procede al enfriado, para conseguir las temperaturas óptimas para que las levaduras puedan llevar a cabo la fermentación donde los azúcares serán transformados en anhídrido carbónico y alcohol. Cuando finaliza la fermentación se obtiene la cerveza verde que habrá que dejar madurar, para eliminar los olores y sabores no deseados así como las levaduras que aún permanezcan.

Durante la fermentación es muy importante controlar bien la temperatura ya que será un factor determinante a la hora de obtener un tipo u otro de cerveza, de manera que aquellas obtenidas por fermentación a baja temperatura darán lugar a las tipo “lager” que son las más comunes en España, mientras que las obtenidas a altas temperaturas serán las “ale” .

El último paso es ya el envasado, antes se puede hacer otra filtración para eliminar residuos que puedan quedar. En ocasiones, para la elaboración de cervezas artesanales se lleva a cabo otra fermentación ya dentro de la botella para esto será necesario añadir algo más de azúcares lo que implicará que la cerveza final tenga una mayor graduación. (5,6)



Figura 1. Elaboración de la cerveza

2.1.2 Ingredientes principales

Los cuatro ingredientes básicos para elaborar la cerveza son el agua, el lúpulo, la cebada y las levaduras. A partir de estos se pueden obtener muchos tipos de cervezas e incluso la cerveza sin alcohol. (6)

1. El agua es el componente mayoritario, aproximadamente un 90% de la composición es agua, siendo esencial para la elaboración. Va a ser determinante en la calidad de la cerveza y, por ello, debe cumplir requisitos de pureza, potabilidad, esterilidad, carencia de olores y sabores extraños así como de materia orgánica.

En cuanto al contenido en sales, que presenta de manera natural el agua, va a ser fundamental llevar un control exhaustivo ya que los diferentes minerales que contenga pueden afectar a las características organolépticas del agua, por ello, muchas cerveceras proceden a la eliminación de las sales y posterior adición de las

que ellos consideren necesarias, ya que, se sabe que minerales como el calcio, sulfatos y cloruros son los más relevantes. El calcio propicia que el producto final sea más límpido, es decir, menos turbio, cabe decir que es fundamental a la hora de elaborar un tipo de cerveza u otro, siendo las cervezas consideradas más ligeras elaboradas con aguas de bajo contenido en calcio, un ejemplo de esto serían las cervezas tipo Pilsen, mientras que las aguas más duras, de más contenido en calcio, pueden ser utilizadas para la elaboración de las cervezas oscuras.

Los sulfatos se deberán tener en cuenta ya que potencian el amargor del lúpulo, mientras que los cloruros afectan a la textura y al grado de dulzor de la bebida. (1,5–7)

2. El lúpulo, "*Humulus lupulus L*", de gran importancia en la composición de la cerveza. Fue el último de los ingredientes en ser añadido a la elaboración de esta, ya que antes se utilizaban mezclas de diferentes hierbas para proporcionar aromas y sabores. Es responsable de aromatizar la cerveza y de aportar el sabor amargo característico de la misma. Además, posee propiedades sedantes.

El *Humulus lupulus* es una planta dioica perteneciente a la familia de las cannabiáceas, se pueden encontrar plantas femeninas o masculinas, sin embargo, para la elaboración de la cerveza se utilizan las flores de las plantas femeninas antes de que sean fecundadas. Las flores femeninas se encuentran dispuestas en forma de cono y en su interior existen unas glándulas que liberan el principio activo, la lupulina, esta resina de tono amarillento, tiene una composición muy variada entre la que destacan:

- Ácidos alfa que, además de ayudar a la conservación, aportan el amargor característico y favorecen la formación de la espuma.
- Ácidos beta, conocidos como lupulonas, que si se oxidan pueden alterar los sabores, además estos aportarán sabor amargo pero en menor medida que los alfa.
- Aceites esenciales, se han identificado más de 250 y van a aportar aroma y sabor.
- Taninos que van a ayudar en la conservación de la cerveza ya que tienen acción antimicrobiana. (5–7)

3. El ingrediente fundamental de la cerveza es la cebada, "*Hordeum vulgare*" planta perteneciente a las gramíneas. No se puede utilizar cualquier tipo de cebada, ya que hay algún tipo destinada a alimentación animal como es el caso de la cebada caballar, la que se utiliza para la elaboración de la cerveza es la que se conoce como de dos carreras. La calidad de la cebada seleccionada será muy importante para la elaboración de la cerveza, ya que determinará las propiedades de la misma.

Los granos de la cebada cervecera deben cumplir unas características físicas y bioquímicas para poder ser utilizados en la elaboración. Entre las características físicas, el grano debe ser uniforme, tener una humedad por debajo del 10%, es decir, baja humedad, ser grueso, estar maduro, ser de color amarillo claro y carecer de

microorganismos. Por último, será muy importante que el grano tenga un alto porcentaje de almidón para que las enzimas puedan actuar transformándolo en azúcares de los que se obtendrá el alcohol.

Por otra parte, los requerimientos bioquímicos exigibles incluyen la capacidad de germinar rápidamente y así producir la mayor cantidad de malta posible y la capacidad de absorber agua. (5,7)

4. Las levaduras son las encargadas de llevar a cabo el proceso de fermentación alcohólica, a través del cual consumen los azúcares y los transforman en etanol (alcohol) y dióxido de carbono. Transformando de esta manera el mosto obtenido durante el proceso de malteado en cerveza que ya podrá ser consumida.

Para la fermentación se van a utilizar levaduras del género *Saccharomyces*, principalmente dos tipos:

- *Saccharomyces cerevisiae* que va a dar lugar a las cervezas tipo “ale” de alta fermentación, esta tiene lugar en torno a los 12-24 grados y las cervezas resultantes se van a caracterizar por tener un marcado sabor y por ser muy aromáticas.
- *Saccharomyces carlsbergensis* va a ser la responsable de las cervezas de baja fermentación que se da a bajas temperaturas 0-4 grados y dan lugar a las cervezas tipo “lager”, caracterizadas por ser espumosas, ligeras y suaves; a este grupo pertenece la cerveza tipo Pilsen que es la más frecuente en nuestro país.

Hay un tercer tipo de fermentación, la fermentación espontánea, en esta se deja que diferentes cepas ambientales de *Saccharomyces* desarrollen el proceso, en estas se incluyen las tipo “lambic”. (5,6)

2.1.3 Composición

Los componentes de la cerveza se dividen en dos grupos según su volatilidad: compuestos volátiles que serán los responsables del olor y en este se incluyen aldehídos, alcoholes, cetonas, ácidos orgánicos y lactonas entre otros, y los compuestos no volátiles que son un grupo más variado donde se encuentran (8):

- Minerales. El contenido en minerales va a variar según el estilo y el lugar de origen de la cerveza. (9)

Hay una gran cantidad, entre los que se encuentran el magnesio, potasio, fósforo y silicio a los que se les podrían atribuir propiedades como la mejora de la sintomatología de la menopausia, la reducción del riesgo de padecer Alzheimer o la prevención del desarrollo de enfermedades óseas. Un litro de cerveza cubriría el 50% de las necesidades de magnesio diarias, un 20% de las de potasio y un 40% de las de fósforo. Además, debido a la relación en la que se encuentran el sodio y el potasio, siendo muy bajo el contenido del primero y alto para el segundo, la cerveza va a tener un fuerte efecto diurético y va a ser apropiada para incluirla en dietas hiposódicas. (1,2,10).

- Vitaminas. La cerveza contiene vitaminas A, D, E y sobre todo las del grupo de la vitamina B como la tiamina (B1), niacina (B3), riboflavina (B2), piridoxina (B6), cobalamina (B12), ácido pantoténico (B3) y sobre todo hay que destacar el contenido en ácido fólico (B9). (1,8)

El ácido fólico es una vitamina fundamental para el desarrollo del organismo siendo imprescindible para la regeneración de las células y para el sistema nervioso, asociándose a defectos del tubo neural en el nacimiento o a enfermedades cardiovasculares por la disminución de los niveles de homocisteína que produce. En la cerveza se encuentra en cantidades que oscilan desde 1 a 10µg por cada 100 ml, teniendo en cuenta que en España la recomendación diaria para esta vitamina es de 180-200 µg/día, un consumo moderado de cerveza podría suplir el 10-15% de las necesidades diarias. Sin embargo, la alteración más frecuente que se produce por el déficit de esta vitamina es la anemia. (2)

- Polifenoles. Se encuentran de manera natural en la cerveza y son antioxidantes. Protegen contra el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, reducen el envejecimiento del cuerpo al disminuir los procesos oxidativos, son anticancerígenos y disminuyen el riesgo de padecer enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer al ser inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE) y aumentar la actividad colinérgica mejorando así la capacidad cognitiva.

En principio, el contenido en polifenoles no se ve afectado por el tipo de cerveza, ya que se han encontrado cantidades similares en cervezas sin alcohol, rubias o negras. (1,2,11) El más característico de la cerveza es el xantohumol.

- Hidratos de carbono. Son los responsables de dar sabor a la cerveza además de intervenir en la formación de la espuma Su concentración está entre un 2,5% y un 4%, y se encuentran de diversas formas como dextrinas, β-glucanos o mono-,di- y trisacáridos, se forman durante el proceso de degradación que las enzimas de la malta llevan a cabo sobre el almidón. (8)

Especial mención habrá que hacer de las maltodextrinas, se trata de un carbohidrato con una relevante propiedad funcional al liberar glucosa lentamente a la sangre, las bebidas que las contienen, como es el caso de la cerveza, se metabolizan lentamente, su índice de glucosa es bajo lo que favorece que la concentración de glucosa se mantenga estable durante más tiempo y no aumente al principio de forma repentina, como es el caso de las bebidas que contienen glucosa, en estas la glucosa pasa rápidamente a la sangre lo que produce una brusca liberación de hormonas que la metabolizan rápidamente pero que permanecen en la sangre produciendo un pico de hipoglucemia. Esto se evita con las bebidas que contienen maltodextrinas, lo que ha promovido que, tanto la cerveza sin alcohol, como la normal o la de bajo contenido en alcohol puedan ser consideradas como una bebida para deportistas. (2)

- Fibra soluble. La cerveza es la bebida de nuestra dieta que más cantidad de fibra soluble aporta. Por ello, un consumo moderado se considera un buen complemento de la fibra de nuestra dieta. Del total de la ingesta diaria recomendada de fibra, que está en 30 gramos, un tercio debe ser de fibra soluble. Este tipo de fibra va a reducir la

colesterolemia y a evitar el estreñimiento, además la incidencia de cáncer de colon también va a verse disminuida. (1,2)

- Compuestos nitrogenados. Aquí se incluyen aminoácidos, ácidos nucleicos, péptidos, polipéptidos y proteínas. A pesar de ser una bebida con bajo contenido protéico, contiene la totalidad de los aminoácidos esenciales y un alto porcentaje de no esenciales. Estos compuestos provienen de los cereales y durante el proceso de elaboración de la cerveza se pueden ver modificados. Además, van a influir en las características organolépticas de la cerveza como son el aroma, sabor o grado de turbidez entre otras. (8,10)
- Alcohol etílico. Componente importante del sabor de la cerveza, es el resultado junto con el anhídrido carbónico de la fermentación llevada a cabo por las levaduras. Un consumo moderado proporciona efectos beneficiosos, como se indica a continuación. (8)

2.1.3.1. El alcohol etílico

Está demostrado que un consumo moderado de alcohol aporta numerosos beneficios para la salud, se entiende como consumo moderado una ingesta de 10-12 mL al día para la mujer y 20-24 mL para el hombre.

En el caso de la cerveza, el consumo moderado va a establecerse según la cantidad de alcohol que contiene, para las mujeres va a estar en 330 ml al día, una lata, mientras que para los hombres estará en no más de dos. Esta diferencia en las cantidades para ambos sexos se deben a la diferente capacidad de metabolizar el alcohol que presentan. (9,12)

Los beneficios de un consumo moderado de alcohol han sido demostrados ya que se ha visto que está relacionado con una estimulación de la respuesta inmunitaria, una disminución del riesgo de padecer hipertensión, diabetes mellitus, enfermedades cerebrovasculares o enfermedades cardiovasculares en parte porque aumenta los niveles de HDL. (2)

Además se ha relacionado el consumo moderado de cerveza con el retraso hasta en dos años de la aparición de la menopausia ya que los niveles de estrógenos en sangre son mayores en mujeres que consumen alcohol. (2)

Sin embargo, hay situaciones en las que el consumo de alcohol no está aconsejado como el embarazo y la lactancia, para ello está la alternativa de la cerveza sin alcohol que es aquella cuyo contenido en alcohol es inferior al 1% y que puede ser beneficioso incluirla en la dieta en estas etapas de la vida debido a su contenido en antioxidantes, vitaminas, minerales o ácido fólico entre otros. (13)

2.1.3.2. Contenido en silicio

Es el tercer elemento traza más abundante en el cuerpo humano y el segundo más abundante en la tierra con características tanto de los metales como de los no metales, por eso se clasifica como un metaloide.

El silicio (Si) es un mineral fundamental para el desarrollo de cartílago y tejido óseo, participa en el proceso de calcificación previniendo la osteoporosis, interviene en la síntesis de colágeno y reduce el envejecimiento de la piel además de disminuir el riesgo de padecer aterosclerosis y Alzheimer.

Las bebidas van a ser la principal fuente de silicio biodisponible, encontrándose en el café, en agua y en la cerveza, que es la que más contenido tiene.

La cerveza es considerada fuente de silicio ya que contiene aproximadamente 36 mg/l de silicio biodisponible que se extrae de la malta durante el proceso de maceración en forma de ácido ortosilícico. El silicio biodisponible es aquel en su forma de ácido silícico, que es fácilmente absorbible al ser soluble, ya que en muchos alimentos se encuentra en forma de sílica y aluminosilicatos no siendo así absorbible porque son formas insolubles.

No hay una ingesta diaria recomendada para este mineral ya que la información que hay disponible es limitada e incluso hay quién no reconoce el silicio como un micronutriente esencial para la vida.

La relación que guarda este mineral con la prevención de la enfermedad de Alzheimer es que limita la absorción a nivel gastrointestinal y la reabsorción renal de Aluminio, metal con efectos neurotóxicos. (14,15)

Por lo tanto, al margen de las propiedades nutricionales que tiene, la cerveza presenta efectos beneficiosos sobre muchos procesos del organismo, como la reducción del riesgo de padecer Alzheimer, por ello es considerada una bebida con propiedades funcionales. Además será un excelente complemento de la dieta debidos a su variada composición. (2,10)

2.2. EL ALUMINIO

El Aluminio (Al) es un metal neurotóxico. En la corteza terrestre es el tercer elemento más abundante cuyo estado de oxidación más estable es +3.

Este metal puede atravesar la barrera hematoencefálica y sus sales pueden dañar las neuronas e incluso producir la muerte neuronal. El aluminio genera especies reactivas de oxígeno (ROS) que van a ser responsables de los procesos de daño oxidativo que sufre el cerebro y que son determinantes en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. Además, hay evidencias de que favorece la acumulación de péptido β -amiloide acelerando la formación de placas seniles.

La principal vía de exposición del hombre a este metal es la ingesta de agua, el contenido que el agua tendrá de aluminio variará según las características mineralógicas y fisicoquímicas del agua. Una vez ingerido, el aluminio recorre el tracto gastrointestinal, donde se absorbe. En personas sanas, la absorción es lenta y la eliminación renal es suficientemente alta para que los daños sobre la salud sean mínimos a niveles normales de exposición. A niveles altos de exposición puede producir ataxia, encefalopatía, convulsiones, dificultad para la ingestión o el habla.

El aluminio que se ha absorbido pasa a distribuirse por el organismo, y uno de los tejidos donde se acumula es el cerebro, ya que, atraviesa la barrera hematoencefálica. Es este órgano

el que más sufre los efectos de dicho metal ya que la renovación neuronal es muy escasa y, por ello, se le relaciona con afecciones como la demencia o el Alzheimer. Sin embargo, el mecanismo a través del cual el aluminio produce neurotoxicidad no ha sido descrito hasta la actualidad.(14–16)

2.3. ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS: EL ALZHEIMER

Las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes son la enfermedad de Parkinson (EP) y la enfermedad de Alzheimer (EA). Su etiología no está del todo descrita, pero ambas van a compartir ciertos mecanismos moleculares que parecen estar desencadenados por factores como agregados proteicos, neuroinflamación, disfunción mitocondrial o estrés oxidativo que van a producir daños neuronales.

La enfermedad de Parkinson (EP), es un trastorno del movimiento que se caracteriza por la aparición de inclusiones intraneuronales o cuerpos de Lewy formados por α -sinucleína, que es una proteína presináptica. Su característica más diferencial es la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra del cerebro. Las manifestaciones clínicas que acompañan a esta pérdida de neuronas van a ser, principalmente, motoras produciéndose bradicinesia, temblor en reposo, rigidez, dificultad para caminar e inestabilidad postural.

La enfermedad de Alzheimer (EA), es una enfermedad neurodegenerativa que es considerada la causa de demencia más común en personas mayores de 65 años. La enfermedad se caracteriza por un fuerte deterioro cognitivo causado por la muerte progresiva de las neuronas del sistema nervioso central que se traduce en una pérdida progresiva de la memoria que terminará afectando a las actividades cotidianas de la persona.

Aunque la clínica de la enfermedad del Parkinson y de la enfermedad del Alzheimer varía, comparten algunos mecanismos patológicos causales como el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, la neuroinflamación y la formación de agregados de proteínas, todo esto conducirá a un estado de disfunción neuronal. (17)

Las características predominantes en la enfermedad de Alzheimer son el desarrollo de placas seniles, formadas a partir de péptido β -amiloide y ovillos neurofibrilares hiperfosforilados (NFT), formados por proteína tau (τ) hiperfosforilada, que es una proteína que de manera habitual forma parte del citoesqueleto. Además, se ha asociado la existencia de mutaciones con el desarrollo de Alzheimer, estas se van a dar en los genes codificadores para el APP (amyloid precursor protein), la presenilina 1 y la 2 (PS1 y PS2). A partir del APP, y mediante una serie de secretasas encargadas de fraccionarlo se forma el péptido β -amiloide, pero si el APP presenta mutaciones en las regiones en las que las secretasas llevan a cabo los cortes se puede producir un aumento en la producción del péptido que posteriormente se agregará. (18)

También se relaciona la presencia del gen Apo E-4 con un mayor riesgo de padecer Alzheimer. Esta apolipoproteína tiene tres isoformas: 2,3 y 4. Será la presencia de la isoforma 4, la que aumentará el riesgo de padecer la enfermedad. Esta es la encargada del transporte de lípidos y colesterol en los tejidos. Es la principal apolipoproteína que se expresa en el cerebro, en concreto en la glia. (19)

En el organismo, continuamente, se producen especies reactivas de oxígeno (ROS) pero debe existir un equilibrio entre estas y los antioxidantes, que los neutralizan para mantener el equilibrio redox y que no se produzca daño. Sin embargo, este equilibrio es de especial relevancia en el cerebro ya que tiene un alto contenido en lípidos y un alto consumo de oxígeno, de manera que, cuando el equilibrio se pierde, en el cerebro el estrés oxidativo produce daño neuronal.

Las mitocondrias van a ser las principales productoras de estos ROS que se van a generar cuando los electrones escapan de la cadena de transporte electrónico y reaccionan con oxígeno. Además, alrededor del 5% del oxígeno utilizado en los complejos de la cadena de transporte electrónico escapa en forma de superóxido, esto hace que el sistema superóxido dismutasa de la mitocondria se active para convertirlo en oxígeno y peróxido de hidrógeno, este último no es en sí un radical pero puede reaccionar con otras moléculas como, por ejemplo, metales formando los radicales hidroxilo, que son las especies más reactivas.

Por lo tanto, las mitocondrias van a tener un papel clave en el cerebro, ya que este es el órgano que más energía consume y las mitocondrias son las células encargadas de producirla junto con los ROS que serán los que dañen las neuronas. Por ello, la disfunción mitocondrial derivaría en una mayor producción de estrés oxidativo y con ello el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. (20)

El óxido nítrico (NO) también va a ser un factor influyente en el desarrollo de la patología ya que al combinarse con anión superóxido y dar lugar a peroxinitrilo van a generar estrés oxidativo dañando la mitocondria que, como consecuencia, producirá menos energía en forma de ATP.

No está del todo descrito el proceso por el que el péptido β -amiloide produce daño neuronal pero se plantea que pueda ser a través de diferentes mecanismos como:

- La inducción de la respuesta inflamatoria con liberación de citoquinas tóxicas que puedan dañar a las células de alrededor.
- Afectación del flujo sanguíneo al acumularse en capilares.
- Por activación de las células inmunitarias del sistema nervioso (microglia). Produciendo así, daño directo sobre las neuronas al inducir la fagocitosis o bien el daño puede ser indirecto si está mediado por la liberación de NO, neurotoxinas o citoquinas inflamatorias que producirán daño en las neuronas próximas.
- Incorporando metales, lo que resultaría en una mayor agregación del péptido.
- Por interrupción de la sinapsis entre neuronas. (18,21)

Por otra parte, la proteína τ en situaciones normales se encuentra dando estabilidad a los microtúbulos para que se pueda llevar a cabo el transporte axonal y con ello el funcionamiento neuronal pero cuando se forman los depósitos de péptido β -amiloide se van a activar quinasas que fosforilan a τ , que tiene como consecuencia la neurodegeneración.(18)

3. OBJETIVO

En este trabajo se pretende hacer un estudio bibliográfico del posible efecto protector de un consumo moderado de cerveza frente a la enfermedad de Alzheimer.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo es una revisión bibliográfica. Para poder realizarlo se han utilizado diferentes bases de datos, siendo la principal Pubmed en la que para la búsqueda de bibliografía se han incluido palabras clave como “beer”, “Alzheimer”, “Neurodegenerative diseases”, “ethanol”, “xanthohumol”. Además, se han consultado otras fuentes como Web of Science (WOS), google académico o páginas oficiales como “El centro de información Cerveza y Salud (CICS)”.

5. RESULTADOS

A partir de la bibliografía estudiada se ha visto que los siguientes componentes de la cerveza estarían implicados, tal y como se describe a continuación, en el efecto neuroprotector de la cerveza frente al Alzheimer.

5.1. BENEFICIOS DEL SILICIO

La relación existente entre el aluminio, el silicio y la enfermedad de Alzheimer radica en la capacidad que presenta el silicio para limitar la absorción a nivel gastrointestinal y la reabsorción a nivel renal del aluminio. Por ello, es un mineral con capacidad protectora frente a la neurotoxicidad del aluminio. (14)

El mecanismo a través del cual se produce la limitación de la biodisponibilidad del aluminio implica la interacción entre el ácido ortosilícico y las especies de aluminio que se producen a pH fisiológico de 4,5 aproximadamente. Dicha interacción tiene como resultado la formación de hidroxialuminiosilicatos, que son insolubles, de manera que el aluminio dejará de estar disponible para ser absorbido. (22,23)

En un estudio (24) que se desarrolló para probar los efectos beneficiosos del silicio se incluyeron ratones divididos en cuatro grupos que se estudiaron durante tres meses. El primero de los grupos, o grupo control, sólo recibió agua. El segundo de los grupos recibió una solución de nitrato de aluminio. El tercero recibió, además del nitrato de aluminio, una solución de ácido silícico y el cuarto grupo recibió la solución de nitrato de aluminio y cerveza comercial en cantidades equivalentes a un consumo moderado/alto para los humanos (1 l/día). Como resultado los niveles de aluminio en el cerebro de los ratones expuestos a ácido silícico y cerveza eran aproximadamente un 30% menores que los de los ratones expuestos únicamente a aluminio.

Este estudio resultó relevante al ser el primero en demostrar que la introducción del silicio en la dieta, tanto en forma de suplementos de ácido silícico como en la cerveza, reduce los daños generados por el aluminio a nivel cerebral al mejorar la expresión de las enzimas antioxidantes y al disminuir los dos factores principales en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, que son el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica.

Sin embargo, se ha sugerido que el efecto neuroprotector de la cerveza también podía venir dado no solo por el silicio, sino por el resto de los componentes de la cerveza, como el alcohol, el ácido fólico que produce cisteína, precursora del glutatión que es antioxidante y el lúpulo que es fuente de polifenoles, lo que explica las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de este.

En relación con el efecto del contenido en alcohol de la cerveza en este efecto neuroprotector, un estudio comparativo entre el efecto protector de la cerveza con alcohol frente a la cerveza sin alcohol, demostró que la cerveza con alcohol era más efectiva ya que contiene concentraciones ligeramente superiores de silicio en su composición y la interacción entre el silicio y el aluminio es dosis dependiente. Por ello, los ratones a los que se les suministraba la misma dosis de cerveza pero con alcohol excretaban más aluminio por vía fecal que los que recibían la misma dosis de cerveza sin alcohol. (23)

5.2. BENEFICIOS DEL ALCOHOL ETÍLICO

El consumo moderado de alcohol etílico se asocia con un menor riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer, y también enfermedades cardiovasculares, ya que, entre sus beneficios se encuentra el aumento del colesterol HDL, el incremento de la fibrinólisis, la disminución de la agregación plaquetaria, lo que mejora la coagulación sanguínea, y una reducción de marcadores inflamatorios. Además, se ha comprobado que disminuye el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo II al aumentar la sensibilidad a la insulina. (12,25)

En cuanto al efecto neuroprotector del alcohol etílico, se va a dar por mecanismos diferentes. En primer lugar, al actuar sobre los factores de riesgo cardiovascular, como se ha mencionado anteriormente. Por otro lado, se ha comprobado que mejora la capacidad cognitiva al aumentar los niveles de acetilcolina en el hipocampo cerebral. Por último, en aquellos individuos portadores del alelo Apo E-4, el efecto neuroprotector del etanol podría ser mayor al evitar la oxidación de la apolipoproteína previniendo así la formación de los agregados de péptido β -amiloide. (12,25)

Como hemos mencionado, estos beneficios se van a dar cuando el consumo sea moderado. Como es sabido, un consumo excesivo de alcohol va a estar relacionado con un mayor riesgo de infecciones al disminuir los linfocitos y con el desarrollo de enfermedades, tanto agudas como crónicas, incluidos los trastornos neuronales, entre ellos la demencia, producidos por la pérdida de neuronas y el daño que el exceso de etanol produce a las mismas al afectar algunos de los sistemas de neurotransmisión, como la inhibición de los receptores de glutamato y la estimulación del receptor de GABA, que tienen como resultado la sintomatología característica que se produce en casos de intoxicaciones agudas que comienza con actitud eufórica y desinhibida progresando hacia sensación de somnolencia que puede terminar en depresión respiratoria. (25,26)

5.3. BENEFICIOS DE LOS POLIFENOLES: EL XANTOHUMOL

Los polifenoles son micronutrientes con capacidad neuroprotectora que se encuentran en las plantas y que tienen un gran potencial antioxidante. Van a ser capaces de disminuir la neuroinflamación, proteger de las neurotoxinas y potenciar la capacidad cognitiva. Estudios recientes sugieren que, además, van a actuar disminuyendo el estrés oxidativo, favoreciendo la expresión de enzimas antioxidantes y estimulando las señales protectoras. (27)

El lúpulo utilizado en la elaboración de la cerveza, es fuente de compuestos fenólicos entre los que se encuentran flavonoides, ácidos fenólicos, proantocianidinas y catequinas. El xantohumol (*Figura 2*) es el principal flavonoide del lúpulo, presenta estructura de chalcona prenilada y se encuentra en altas concentraciones en la cerveza. Tiene propiedades

quimiopreventivas, antioxidantes, antiinflamatorias y en estudio está su posible efecto neuroprotector. (28–30)

Se ha demostrado la capacidad que el xantohumol tiene para inhibir la expresión de citoquinas proinflamatorias como el TNF- α y la IL-1 β , así como para regular el equilibrio entre los marcadores proapoptóticos y antiapoptóticos y aumentar la expresión del factor neurotrófico BDNF, necesario para el desarrollo del sistema nervioso. Esto es indicativo de que es una molécula capaz de regular la neuroinflamación.

En las enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, además de producirse una pérdida de neuronas se produce una proliferación de astrocitos, conocida como astrogliosis, en un intento por reemplazar las neuronas dañadas o degradar el exceso de péptido β -amiloide. Esto va a ser un marcador indicativo de la formación de placas seniles y se ha visto que la administración de xantohumol reduce la expresión de este marcador.

La sinaptofisina y la sinapsina son proteínas implicadas en la plasticidad sináptica y liberación de neurotransmisores. La disminución de estas proteínas puede provocar alteraciones en la plasticidad y en la transmisión sináptica, disminuyendo la transmisión de información en el cerebro, característico del proceso de envejecimiento. De nuevo, el xantohumol ha demostrado ser capaz de reducir estos efectos ejerciendo un papel neuroprotector. (30)

Por último, el xantohumol es capaz de reducir el estrés oxidativo al neutralizar las especies reactivas de oxígeno (ROS), directamente, y al activar moléculas endógenas encargadas de la defensa del organismo frente a los ROS ya que se ha visto que es capaz de activar la vía Nrf2-ARE en células neuronales. Esta vía a través del factor Nrf2 va a inducir la transcripción de genes encargados de codificar la expresión de enzimas antioxidantes de fase II como son la Hemo- Oxigenasa 1 (HO-1), la Quinona Oxidorreductasa 1 (NQO1), la Tiorredoxina Reductasa 1 (TRX1) y péptidos antioxidantes como el glutatión.

Para conseguir este efecto neuroprotector frente al estrés oxidativo se requieren concentraciones de 0,1 μ M de xantohumol, es decir, concentraciones bajas que se pueden alcanzar con un consumo moderado de cerveza. (29)

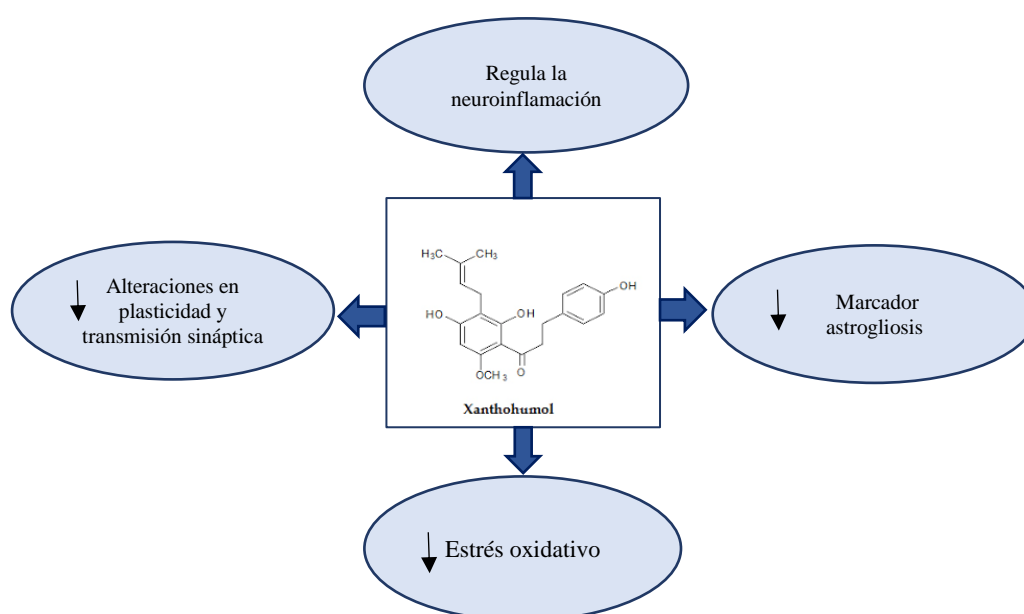


Figura 2. Propiedades del Xantohumol

6. CONCLUSIONES

A partir de la bibliografía estudiada, se puede concluir que el consumo moderado de cerveza parece disminuir el riesgo de padecer Alzheimer. A través de las propiedades de sus componentes que van a disminuir algunos de los factores de riesgo de esta enfermedad como son el estrés oxidativo o la neuroinflamación.

Los componentes estudiados que confieren a la cerveza su papel neuroprotector son: el silicio que forma complejos con el aluminio aumentando así su eliminación y disminuyendo el daño neuronal que este produce, el alcohol etílico que en cantidades moderadas presenta propiedades neuroprotectoras y los polifenoles, en especial el xantohumol, que es el más característico de la cerveza y también presenta un importante papel neuroprotector.

Por lo tanto, al margen de su consumo en ambientes sociales, un estilo de vida saludable podría incluir un consumo moderado de cerveza al presentar estos beneficios en la neuroprotección. Sin embargo, no debe recomendarse en aquella población en situaciones especiales como niños o mujeres en etapas de embarazo y lactancia, a las cuales se las podría recomendar el consumo de cerveza sin alcohol aunque se ha comprobado, como se ha mencionado en este trabajo, que la capacidad neuroprotectora de la cerveza con alcohol es más efectiva que la de la cerveza sin alcohol.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Nutrición y cerveza – Cerveza y Salud – Centro de Información CICS [Internet]. [cited 2019 Mar 5]. Available from: <http://www.cervezaysalud.es/evidencia-cientifica/nutricion-cerveza/>
2. Olalla J. La cerveza, un alimento con propiedades funcionales. Jorn Temat "Industria Agroaliment Segur y Calid Aliment. 2011;(Julio):1–7.
3. Historia de la cerveza – Cerveza y Salud – Centro de Información CICS [Internet]. [cited 2019 Mar 5]. Available from: <http://www.cervezaysalud.es/conociendo-a-la-cerveza/historia-cerveza/>
4. Weblet Importer [Internet]. [cited 2019 Mar 6]. Available from: http://revista.nutricion.org/hemeroteca/revista_marzo_02/ZCerveza/2ConsumoEsp.htm
5. Díaz Yubero I. Cerveza. Distrib y Consum ISSN 1132-0176 [Internet]. 2015;3(138):45–55. Available from: http://www.mercasa.es/files/multimedios/1437675314_Alimento_con_historia_cerveza.pdf
6. ¿Qué es la cerveza y cómo se elabora? | The Beer Times™ [Internet]. [cited 2019 Mar 6]. Available from: <https://www.thebeertimes.com/que-es-la-cerveza-y-como-se-elabora/>
7. Ingredientes de la cerveza – Cerveza y Salud – Centro de Información CICS [Internet]. [cited 2019 Mar 5]. Available from: <http://www.cervezaysalud.es/conociendo-a-la-cerveza/ingredientes-de-la-cerveza/>
8. Sendra JM, Carbonell J V. Evaluación de las propiedades nutritivas , funcionales y sanitarias de la cerveza , en comparación con otras bebidas. Cerveza y Salud. 1999;65.
9. Rodrigo S, Young SD, Talaverano MI, Broadley MR. The influence of style and origin on mineral composition of beers retailing in the UK. Eur Food Res Technol. 2017;243(6):931–9.
10. Posada J. E studio recopilatorio “ Cerveza y Salud “. Medicina (B Aires). 1998;
11. Jabir NR, Khan FR, Tabrez S. Cholinesterase targeting by polyphenols: A therapeutic approach for the treatment of alzheimer’s disease. CNS Neurosci Ther. 2018;24(9):753–62.
12. de Gaetano G, Cerletti C, Alkerwi A, Iacoviello L, Badimon L, Costanzo S, et al. Effects of moderate beer consumption on health and disease: A consensus document. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2016;26(6):443–67.
13. CERVEZA Y DIETA MEDITERRÁNEA – Cerveza y Salud – Centro de Información CICS [Internet]. [cited 2019 Mar 14]. Available from: <http://www.cervezaysalud.es/evidencia-cientifica/cerveza-dieta-mediterranea/>

14. González Muñoz MJ, Meseguer Soler I, Benedi J, Sánchez-Muniz FJ. Posible efecto protector del Silicio contenido en la cerveza en las enfermedades neurodegenerativas. *Cerveza y malta* [Internet]. 2012;(193):30–8. Available from: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4139076&info=resumen&idioma=SPA>
15. Maret W. Interrelations between Essential Metal Ions and Human Diseases. *Met Ions Life Sci* [Internet]. 2013;13:573. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24470097%5Cnhttp://link.springer.com/10.1007/978-94-007-7500-8>
16. Morris G, Puri BK, Frye RE. The putative role of environmental aluminium in the development of chronic neuropathology in adults and children . How strong is the evidence and what could be the mechanisms involved ? 2017;
17. Caruana M, Cauchi R, Vassallo N. Putative Role of Red Wine Polyphenols against Brain Pathology in Alzheimer’s and Parkinson’s Disease. *Front Nutr*. 2016;3(August).
18. von Bernhardt M. R. Mecanismos neurobiológicos de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Chil Neuropsiquiatr* [Internet]. 2005 Jun [cited 2019 Mar 14];43(2):123–32. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272005000200005&lng=en&nrm=iso&tlng=en
19. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Consejo Científico. G, Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. G, Guevara García M, Cascudo Barral N, Carrasco García MR. *Revista Cubana de medicina*. [Internet]. Vol. 47, *Revista Cubana de Medicina*. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas; 2008 [cited 2019 Mar 14]. 0-0 p. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75232008000300008&script=sci_arttext&tlng=en
20. Yana MH, Wang X, Zhu X. Mitochondrial defects and oxidative stress in Alzheimer disease and Parkinson disease. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2013;62:90–101. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.11.014>
21. Balin BJ, Hudson AP. Etiology and pathogenesis of late-onset Alzheimer’s disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(3).
22. Capanec, I; Jurkić, LM; Pavelić, SK; Pavelić K. Biological and Therapeutic Effects of Ortho-silicic Acid and Some Ortho-silicic Acid-releasing Compounds. *Nutr Metab*. 2014;10(2):1–17.
23. Peña-Fernández A, Meseguer I, González MJ. Posible efecto protector de la cerveza sobre la toxicidad del aluminio. *Rev Toxicol*. 2005;22.
24. Gonzalez-Muñoz MJ, Meseguer I, Sanchez-Reus MI, Schultz A, Olivero R, Benedí J, et al. Beer consumption reduces cerebral oxidation caused by aluminum toxicity by normalizing gene expression of tumor necrotic factor alpha and several antioxidant enzymes. *Food Chem Toxicol*. 2008;46(3):1111–8.
25. Brust JCM. Ethanol and cognition: Indirect effects, neurotoxicity and neuroprotection:

- A review. *Int J Environ Res Public Health*. 2010;7(4):1540–57.
26. Consumo abusivo de alcohol – Cerveza y Salud – Centro de Información CICS [Internet]. [cited 2019 Mar 26]. Available from: <http://www.cervezaysalud.es/evidencia-cientifica/consumo-abusivo-de-alcohol/>
 27. Lalkovičová M, Danielisová V. Neuroprotection and antioxidants. *Neural Regen Res* [Internet]. 2016 Jun [cited 2019 Mar 31];11(6):865–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27482198>
 28. Valderas-Martínez P, Chiva-Blanch G, Medina-Remón A, Arranz S, Estruch R, Lamuela-Raventós RM. Wine, Beer, Alcohol and Polyphenols on Cardiovascular Disease and Cancer. *Nutrients*. 2012;4(7):759–81.
 29. Yao J, Zhang B, Ge C, Peng S, Fang J. Xanthohumol, a polyphenol chalcone present in hops, activating nrf2 enzymes to confer protection against oxidative damage in pc12 cells. *J Agric Food Chem*. 2015;63(5):1521–31.
 30. Rancán L, Paredes SD, García I, Muñoz P, García C, López de Hontanar G, et al. Protective effect of xanthohumol against age-related brain damage. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2017;49:133–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.07.011>