

## Efecto prebiótico de la alcachofa y su relación con las enfermedades mentales.

### *Prebiotic effect of artichoke and its relationship with mental illness.*

Andreo-Martínez, Pedro <sup>a,b</sup>

García-Martínez, Nuria <sup>a,b</sup>

García-Martínez, Soledad <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Química Agrícola, Geología y Edafología. Universidad de Murcia. Campus de Espinardo, Murcia 30100 España.

<sup>b</sup> Departamento de Ingeniería Química. Universidad de Murcia. Campus de Espinardo, Murcia 30100 España.

<sup>c</sup> Departamento de Fisiología, Universidad de Murcia, Campus de Espinardo, Murcia 30100 España.

Correspondencia: Dr. Pedro Andreo-Martínez, [pam11@um.es](mailto:pam11@um.es)

**Resumen:** La alcachofa es un vegetal muy apreciado en la dieta mediterránea debido a sus altos valores nutricionales y farmacológicos. La alcachofa presenta un alto contenido en minerales, vitaminas y compuestos fenólicos. Además, contiene altos niveles de inulina, carbohidrato no digerible en tracto gastrointestinal humano, que ejerce una acción prebiótica interesante sobre algunas bacterias de la microbiota intestinal. El consumo de inulina ha sido asociado al crecimiento de bacterias que producen ácido láctico y aumenta la cantidad de *Bifidobacterium* y *Akkermancia muciniphila*, entre otras, y disminuye los cocos grampositivos en humanos y ratones. Los efectos que la ingesta de inulina ejerce sobre la conducta y la cognición varían según la dosis, ya sea combinada con alimentos o no, y el tiempo durante el cual se consume. Aunque la inulina ha sido ampliamente estudiada en alimentación, existen pocos estudios sobre el efecto que ésta ejerce sobre el comportamiento y la salud mental. Por lo tanto, futuros estudios deberían considerar el posible efecto beneficioso de la ingesta de inulina sobre las diferentes enfermedades mentales.

**Palabras clave:** Alcachofa, Eje microbiota-intestino-cerebro, Inulina, Microbiota intestinal, Prebiótico.

**Abstract:** Artichoke is a highly appreciated vegetable in the Mediterranean diet due to its high nutritional and pharmacological values. The artichoke has a high content of minerals, vitamins and phenolic compounds. Furthermore, it contains high levels of inulin, a non-digestible carbohydrate in the human gastrointestinal tract, which exerts an interesting prebiotic action on some bacteria of the gut microbiota. Inulin consumption has been associated with the growth of bacteria that produce lactic acid and increase the amount of *Bifidobacterium* and *Akkermancia muciniphila*, among others, and decrease gram-positive cocci in humans and mice. The effects that inulin intake has on behavior and cognition vary according to the dose, whether combined with food or not, and the time during which it is consumed. Although inulin has been widely studied in food, there are few studies on the effect it has on behavior and mental health. Therefore, future studies should consider the possible beneficial effect of inulin intake on different mental illnesses.

**Keywords:** Artichoke, Gut Microbiota, Inulin, Microbiota-gut-brain axis, Prebiotic.

## 1. Introducción

La alcachofa [*Cynara cardunculus* L. subsp. *scolymus* (L.) Hayek] es una planta perenne perteneciente a la familia *Asteraceae*, cuya parte comestible son las cabezas carnosas formadas antes del desarrollo de la flor.

El consumo de alcachofa se remonta alrededor del 2500 a.C., cuando únicamente se consumían las nervaduras carnosas de las hojas y los tallos florales de los cardos (los antepasados de la alcachofa), ya que las inflorescencias eran pequeñas, de sabor amargo y espinosas. Más tarde, durante el siglo XV, tuvo lugar la domesticación de la alcachofa, cuando los monjes de los monasterios cristianos de Sicilia comenzaron a cultivarla y mejorarla. De esta manera, evolucionó la especie hasta la alcachofa que se conoce en la actualidad. Los árabes extendieron su cultivo a otras regiones mediterráneas e Italia fue la responsable de su propagación por Europa [1].

Hoy en día, la alcachofa es un vegetal muy apreciado en la dieta mediterránea debido, principalmente, a sus altos valores nutricionales y farmacológicos. En este sentido, la alcachofa presenta un alto contenido mineral (sodio, calcio, potasio, hierro, magnesio y fósforo) y vitamínico, donde predomina la vitamina C. La alcachofa también presenta una gran cantidad de compuestos fenólicos entre los que se incluyen monofenoles (ácidos cafeico y cumárico) y polifenoles (ácidos 5-O-cafeoilquínico, 1,5-di-O-cafeoilquínico, 3,4-di-O-cafeoilquínico y 1,3-di-O-cafeoilquínicos). Otros fenoles minoritarios encontrados en la alcachofa son los flavonoides como la apigenina y la luteolina en formas combinadas (glucósidos y rutinósidos) y derivados glucosídicos y acilados de antocianinas como la cianidina, la peonidina y la delfinidina, responsables del color de la alcachofa. Además, la alcachofa presenta altos niveles de inulina, carbohidrato de reserva no digerible en tracto gastrointestinal (GI) humano, que tiene una acción prebiótica interesante sobre algunas bacterias de la microbiota intestinal (MI) [2]. Por ejemplo, el contenido en inulina de residuos de alcachofa procedentes de la industria agroalimentaria puede alcanzar hasta el 48.4 % en peso seco [3]. Algunos alimentos vegetales como remolacha, puerros, espárragos, cebollas, ajo y plátano también son ricos en inulina.

La MI humana es el conjunto de microorganismos que habitan de forma simbiótica en el tracto GI y está dominada por bacterias de tipo anaerobio, virus, protozoos, arqueas y hongos. La abundancia de bacterias en el tracto GI varía desde  $10^8$  unidades formadoras de colonias por gramo (UFC/g) en íleon hasta  $10^{11}$  UFC/g en heces. Los filos bacterianos más comunes son *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacterias*, *Verrumicrobia* y *Euryarchaeota* mientras que los géneros bacterianos más abundantes encontrados en la MI humana son *Faecalibacterium*, *Lachnospiraceae*, *Roseburia*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Alistipes*, *Bifidobacterium* y *Collinsella*. Una disbiosis en la MI, definida como la alteración del equilibrio microbiano normal debida a cambios cuantitativos o cualitativos en su composición y/o cambios en las actividades metabólicas y distribución, influye en todos los aspectos de la fisiología y también ha sido asociado con muchos trastornos neurológicos con componentes inflamatorios [4]. En este sentido, una disbiosis en la MI conduce a un aumento de las citoquinas proinflamatorias asociadas con enfermedades metabólicas, como la obesidad y la diabetes tipo 2 [5], la artritis autoinmune y las enfermedades neuropsiquiátricas influyendo en la función cerebral y el comportamiento. Por ejemplo, en pacientes con depresión mayor, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* y *Actinobacteria* aumentan significativamente en comparación con sujetos sanos, sugiriendo que la MI está relacionada con el desarrollo de enfermedades y que mantener la homeostasis de la MI es importante para la salud mental y física del huésped [6, 7]. La influencia de la MI sobre el cerebro se realiza a través del llamado eje microbiota-intestino-cerebro, definido como un sistema de comunicación bidireccional entre el tracto GI y el sistema nervioso central (SNC), donde están implicadas las vías neuronales, inmunes, endocrinas y metabólicas, entre otras [8].

Por otro lado, los prebióticos son ingredientes no digeribles de la dieta tales como almidón resistente, polisacáridos no almidonados, oligosacáridos, galactooligosacáridos y xilooligosacáridos, que son utilizados por la MI. Se trata, por lo tanto, de alimentos funcionales que estimulan el crecimiento de una o

varias cepas bacterianas beneficiosas como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* que habitan el tracto GI, modificando su composición y actividad, logrando así una mejora en la salud y el bienestar del huésped mediante la mejora de la disbiosis y su estado inflamatorio asociado [4]. De los datos preclínicos y clínicos se deriva que algunos prebióticos también tienen impactos positivos en el SNC debido a la modulación de la neuroinflamación y, por lo tanto, pueden tener un papel clave en la modulación del deterioro cognitivo, la ansiedad y la depresión [9].

## 2. Objetivo

El objetivo del presente trabajo es proporcionar información actual sobre la relación existente entre el efecto prebiótico de la inulina contenida en la alcachofa sobre la MI y la salud mental.

## 3. Discusión

### 3.1 Efecto de la inulina sobre la microbiota intestinal

La inulina es una fibra dietética soluble en agua y, por lo tanto, un prebiótico, que se suele añadir a muchos alimentos para aumentar la fibra dietética y reemplazar las grasas o los carbohidratos. Desde el punto de vista químico, la inulina consiste en un fructano polimerizado con fructosa cuya estructura es del tipo monomérico unido por 2–60 moléculas con enlaces glucosídicos [10].

La composición de la MI cambia según los componentes de los alimentos que se ingieren. En particular, los alimentos ricos en fibra dietética, como la alcachofa que presenta un gran contenido en inulina, tienen un fuerte efecto prebiótico sobre la MI. En este sentido, son varios los estudios encontrados en la literatura científica que relacionan el consumo de inulina con cambios en la composición de la MI y que difieren dependiendo del grado de polimerización de la inulina [10-12]. Este prebiótico está particularmente involucrado en el crecimiento de bacterias que producen ácido láctico y promueven la absorción de minerales como calcio y magnesio.

Cuando la MI fermenta y degrada los componentes alimenticios no digeribles de los alimentos, tales como la fibra dietética donde se incluye la inulina, se generan ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como productos del metabolismo secundario bacteriano. Los AGCC reducen el pH intestinal, suprimen el crecimiento de bacterias patógenas en el tracto GI y funcionan como un regulador del metabolismo y la inmunidad. Entre los AGCC, el ácido acético es un sustrato de energía del hígado utilizado para la síntesis de grasas, y el ácido propiónico se utiliza como material para la gluconeogénesis en el hígado. El butirato promueve la inducción de células T reguladoras en el intestino grueso. Además, los AGCC también aumentan la sensibilidad a la insulina en el hígado y los músculos a través de GPR43, un receptor de AGCC en la grasa blanca, así como también aumentan la eficiencia energética [10]. Estos metabolitos pueden inducir efectos sobre el intestino, el cerebro y el comportamiento a través del eje microbiota-intestino-cerebro [13].

La literatura científica indica que el consumo de inulina aumenta el contenido de *Bifidobacterium* y *Akkermancia muciniphila* y disminuye los cocos grampositivos tanto en humanos como en ratones [11, 12]. Además, un estudio realizado con modelo animal demostró que la ingesta de inulina cambió la composición y el perfil de la MI, aumentó la cantidad de AGCC y disminuyó el pH cecal. Los ratones fueron alimentados, o solo por la mañana o solo por la tarde, con una dieta rica en grasa cuyo contenido en

inulina era del 2,5 %, utilizando celulosa en lugar de inulina como dieta control. Los resultados mostraron que los valores de diversidad alfa (riqueza de especies de una comunidad particular a la que se considera homogénea) fueron significativamente mayores en el grupo de ratones alimentados con inulina comparados con el grupo control. A nivel de filo, la abundancia relativa de *Firmicutes* fue significativamente menor en el grupo de ratones alimentados con inulina que en el grupo control. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la abundancia relativa de *Bacteroidetes* entre los grupos, aunque los niveles aumentaron ligeramente en el grupo de ratones alimentados con inulina. A nivel de género, la abundancia relativa de *Oscillospira*, *Lactococcus* y *Streptococcus* disminuyó significativamente en el grupo de ratones alimentados con inulina. Por último, la MI también se vio más afectada por la inulina consumida por la mañana que por la tarde [10].

### 3.2 Efecto de la inulina sobre la salud mental

Como se ha comentado anteriormente, el consumo de la inulina contenida en la alcachofa por parte de la MI tiene como resultado la producción de ácido propiónico, uno de los AGCC producidos por la MI más estudiados. Este AGCC es un ácido orgánico débil que puede encontrarse en las formas ionizada y no ionizada a pH fisiológico, lo que le permite cruzar fácilmente la barrera intestinal, pasar al torrente sanguíneo y ser metabolizado, principalmente, en el hígado. También es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica y alcanzar el SNC. Concretamente, el ácido propiónico alcanza el SNC a través de transportadores de monocarboxilatos en la luz intestinal y en el endotelio cerebrovascular, que transportan activamente muchos ácidos carboxílicos. El ácido propiónico también es un ligando específico de muchos receptores de AGCC acoplados a proteínas G y, junto a otros AGCC como el ácido butírico, es absorbido por la glía y por las neuronas una vez que alcanzan el SNC, donde ejerce su función como fuente de energía del metabolismo celular, particularmente durante el desarrollo temprano del cerebro. El ácido propiónico y otros AGCC también afectan a diversos procesos fisiológicos tales como la señalización celular, producción de radicales libres, función mitocondrial, metabolismo lipídico, función inmune, sincronización de unión gap, mantenimiento del pH intracelular, y la modulación de la expresión génica a través de la fosforilación y acetilación de histonas y la síntesis y liberación de neurotransmisores [13].

Los efectos que la ingesta de inulina ejerce sobre la conducta y la cognición varían según la dosis, ya sea combinada con alimentos o no, y el tiempo durante el cual se consume [14]. En este sentido, el estudio realizado por [Messaudi, Rozan \[15\]](#) sugirió que la ingesta de inulina puede conducir a una mejor cognición. Este estudio utilizó inulina enriquecida con oligofruktosa en dosis de 5 y 10 % en la dieta, ingerida por vía oral diariamente durante 2 semanas mientras que las ratas control ingirieron una dieta estándar. Los efectos conductuales se investigaron después del período de administración mediante actividad de presión de palanca y discriminación de aprendizaje utilizando el paradigma de extinción de luz. Los resultados mostraron que la inulina enriquecida con oligofruktosa, particularmente la dosis del 10 %, aumentó la actividad general de las ratas y su discriminación de aprendizaje. Las altas dosis utilizadas en este estudio no serían ingeridas por humanos y la mayoría de las investigaciones con humanos han utilizado dosis de menos de 15 g debido al aumento de problemas GI con altas dosis [15]. Otro estudio realizado por [Smith, Sutherlad \[16\]](#) investigaron los efectos de la administración de 5 g de la inulina combinada con alimentos y demostraron sus efectos beneficiosos sobre la digestión, el estado de ánimo y la memoria durante un período de 4 horas en humanos. Los autores sugirieron que la inulina podría influir sobre los niveles de glucosa en sangre que, a su vez, podrían ser la base de los efectos sobre la memoria. Sin embargo, en un estudio posterior, este mismo autor encontró que al aumentar la dosis de inulina (13 g administrada en un solo día), aumentó la motilidad intestinal y el número de deposiciones asociado a un

estado de ánimo más negativo y una cognición deteriorada, especialmente la memoria episódica. Este hecho puede ser explicado por el aumento de la dosis de inulina ya que induce problemas GI, como se ha comentado anteriormente, que provocan malestar y pueden influir sobre la cognición [14]. Por otro lado, otro estudio mostró los efectos nutrigenéticos que ejerce la acción probiótica de la inulina para reducir el riesgo de enfermedad de Alzheimer en un modelo animal [17].

### 3.3 Consideraciones actuales y futuras

Los estudios de revisión de la literatura científica indican que la MI influye en el cerebro a través de tres vías principales: endocrina, inmune y neural. En este sentido la MI puede influir en el cerebro a través del eje hipotalámico hipofisario, el nervio vago, el metabolismo del triptófano, la activación inmune, cambios en neurotransmisores como la noradrenalina y la dopamina, la producción de AGCC, ya que presentan algunas propiedades neuroactivas, la regulación de los niveles de neurotransmisores y la expresión de receptores por parte de las bacterias [14]. En este sentido, los prebióticos como la inulina pueden proporcionar a los pacientes que sufren de déficit cognitivos, y enfermedades mentales como depresión y ansiedad, una nueva herramienta para minimizar los síntomas de la enfermedad y aumentar la calidad de vida [9]. Además, la inulina enriquecida con oligofructosa podría interactuar directamente con la mucosa intestinal y provocar una respuesta inmune que influye en el cerebro [18].

Aunque la inulina ha sido ampliamente estudiada en diversos campos de la alimentación, existen pocos estudios sobre el efecto que ésta ejerce sobre el comportamiento y la salud mental. Por lo tanto, debido a que ha sido demostrado los efectos positivos de los prebióticos sobre la salud mental, futuros estudios deberían considerar el posible efecto beneficioso de la ingesta de inulina sobre diferentes enfermedades mentales.

## 4. Referencias

1. Pignone D, Sonnante G. Wild artichokes of south Italy: Did the story begin here? *Genet Resour Crop Evol* 2004, 51: 577-580. doi: 10.1023/B:GRES.0000024786.01004.71
2. García-Martínez N, Andreo-Martínez P, Almela L. Characterization of Six Artichoke Cultivars and Their Suitability for Agro-industrial Processing. *J Food Nutr Res* 2017, 5 (4): 234-242. doi: 10.12691/jfnr-5-4-5
3. Noriega-Rodríguez D, Soto-Maldonado C, Torres-Alarcón C, Pastrana-Castro L, Weinstein-Opppenheimer C, Zúñiga-Hansen ME. Valorization of Globe Artichoke (*Cynara scolymus*) Agro-Industrial Discards, Obtaining an Extract with a Selective Effect on Viability of Cancer Cell Lines. 2020, 8 (6): 715. doi: 10.3390/pr8060715
4. Martínez-González AE, Andreo-Martínez P. Prebiotics, probiotics and fecal microbiota transplantation in autism: a systematic review. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2020, In Press. doi: 10.1016/j.rpsm.2020.06.002

5. Sanchez-Samper E, Gomez-Gallego C, Andreo-Martinez P, Salminen S, Ros G. Mice gut microbiota programming by using the infant food profile. The effect on growth, gut microbiota and the immune system. *Food Funct* 2017, 8 (10): 3758-3768. doi: 10.1039/c7fo00819h
6. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun* 2015, 48: 186-194. doi: 10.1016/j.bbi.2015.03.016
7. Jiang HY, Zhang X, Yu ZH, Zhang Z, Deng M, Zhao JH, et al. Altered gut microbiota profile in patients with generalized anxiety disorder. *Journal of psychiatric research* 2018, 104: 130-136. doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.07.007
8. Andreo-Martínez P, García-Martínez N, Sánchez-Samper EP. The gut microbiota and its relation to mental illnesses through the microbiota-gut-brain axis. *Rev Dis Cli Neuro* 2017, 4 (2): 52-58.
9. Paiva IHR, Duarte-Silva E, Peixoto CA. The role of prebiotics in cognition, anxiety, and depression. *European Neuropsychopharmacology* 2020, 34: 1-18. doi: 10.1016/j.euroneuro.2020.03.006
10. Sasaki H, Miyakawa H, Watanabe A, Nakayama Y, Lyu Y, Hama K, et al. Mice Microbiota Composition Changes by Inulin Feeding with a Long Fasting Period under a Two-Meals-Per-Day Schedule. 2019, 11 (11): 2802. doi: 10.3390/nu11112802
11. Brighenti F, Casiraghi MC, Canzi E, Ferrari A. Effect of consumption of a ready-to-eat breakfast cereal containing inulin on the intestinal milieu and blood lipids in healthy male volunteers. *Eur J Clin Nutr* 1999, 53 (9): 726-733. doi: 10.1038/sj.ejcn.1600841
12. Zhu L, Qin S, Zhai S, Gao Y, Li L. Inulin with different degrees of polymerization modulates composition of intestinal microbiota in mice. *FEMS Microbiol Lett* 2017, 364 (10): fnx075. doi: 10.1093/femsle/fnx075
13. Andreo-Martínez P, García-Martínez N, Sánchez-Samper EP, Quesada-Medina J, MacFabe D. Metabolites of the gut microbiota involved in the autism spectrum disorder. *Rev Dis Cli Neuro* 2018, 5 (2): 39-48.
14. Smith AP. Effects of oligofructose-enriched inulin on subjective wellbeing, mood and cognitive performance. *Journal of Food Research* 2019, 8 (5): 33-40. doi: 10.5539/jfr.v8n5p33
15. Messaoudi M, Rozan P, Nejdi A, Hidalgo S, Desor D. Behavioural and cognitive effects of oligofructose-enriched inulin in rats. *Br J Nutr* 2005, 93 Suppl 1: S27-30. doi: 10.1079/bjn20041348
16. Smith A, Sutherlad D, Hewlett P. An investigation of the acute effects of oligofructose-enriched inulin on subjective wellbeing, mood and objective measures of cognitive performance. *Nutrients* 2015, 7. doi: 10.3390/nu7115441

17. Chang Y-H, Hoffman J, Yanckello L, McCulloch S, Lin P, Lane A, et al. Apolipoprotein E Genotype-Dependent Nutrigenetic Effects to Prebiotic Inulin for Reducing Risk for Alzheimer's Disease in a Mouse Model. *Curr Dev Nutr* 2020, 4 (Supplement\_2): 1197-1197. doi: 10.1093/cdn/nzaa057\_013 %J Current Developments in Nutrition
18. Savignac HM, Corona G, Mills H, Chen L, Spencer JPE, Tzortzis G, et al. Prebiotic feeding elevates central brain derived neurotrophic factor, N-methyl-D-aspartate receptor subunits and D-serine. *Neurochem Int* 2013, 63 (8): 756-764. doi: 10.1016/j.neuint.2013.10.006