Introducción

El WHO identifica desorden depresivo importante (MDD)

5

Como el 4 º clasificado causa de discapacidad y muerte prematura a nivel mundial (1) y exceso de mortalidad en MDD es principalmente atribuible al suicidio y trastornos cardiovasculares relacionados con (2). Ha sido proyectado que de aquí a 2020, MDD y enfermedad isquémica del corazón serán 2 más causas importantes de discapacidad en todo el mundo (1). En los Estados Unidos, toda la vida las tasas de prevalencia se estiman actualmente en 16% para MDD y

1.1% para el trastorno bipolar (3). Subtotal de heredabilidad y tasas de discordancia del gemelo monozigótico indican eso nonge-Netic factores confieren igual si no mayor vulnerabilidad para re trastornos afectivos actuales, incluyendo MDD y el trastorno bipolar

(4). por consiguiente, los esfuerzos deben hacerse para identificar ambientalmente los factores de riesgo que confieren vulnerabilidad, particularmente en vista de su receptividad a la prevención.

Un creciente cuerpo de evidencia de transnacionales y Cruz -estudios epidemiológicos seccionales y longitudinales los estudios sugieren más ácidos de grasos dietéticos habituales (n-3), consumo está asociado con un menor riesgo para ambos MDD y bipolar trastorno (5 – 7). Esto es apoyado por independiente meta-Análisis de ensayos placebo-controlados de encontrar que cada vez más ingesta de ácidos de grasos (n-3), como el docosahexaenoico ácido [DHA, 22:6(n-3)] o ácido eicosapentaenoico [EPA, 20:5 (n-3)], se asocia con una ventaja significativa sobre el placebo para reducir la gravedad de los síntomas en pacientes adultos con depresión trastornos afectivos (8,9). Ensayos posteriores también han encontrado que aumento ingesta de dieta ácidos de grasos (n-3) se asocia con reducciones importantes en la depresión y gravedad de los síntomas maníacos en pacientes pediátricos y adolescentes (10 – 12). Dietética (n-3) grasa ingesta de ácido es reflejase en eritrocito ácidos de grasos de membrana (n-3) composición y estudios de casos y controles han observado repetidamente significativo déficit de ácidos grasos de eritrocitos (n-3) en pacientes con MDD y el trastorno bipolar (13 – 16). Aunque estos datos sugieren que deﬁciencia de ácidos grasos (n-3) representa un entorno reversible-mental factor de riesgo para trastornos afectivos, no es claro cómo deﬁciencia de ácidos grasos (n-3) aumenta la vulnerabilidad a afectiva de desregulación DHA [22:6(n-3)] es el principal ácido graso (n-3) en cortical materia gris, ~ 15% de composición total de ácidos grasos en el adulto humana corteza pre frontal (PFC) (17,18). Precursores de de DHA, EPA y cantidades ácido [22:5(n-3)], incluyendo componen, 1% de la composición de ácidos grasos del cerebro total. Recientes 1 Publicado como suplemento de la revista de nutrición. Presentado como parte de la simposio titulado "DHA y enfermedades neurodegenerativas: modelos de Investigación “dada en la reunión de 2009 de Biología Experimental, 19 de abril de 2009, en Nueva Orleans, Luisiana.

Este Simposio fue patrocinado por la ASN y el apoyo de una subvención educativa sin restricciones de Mercado de Bio ciencia. El Simposio fue presidido por Jay Whelan y Robert K. McNamara. Editor invitado para esta publicación del Simposio era Cathy Levenson. Editor invitado revelación: no conflictos a revelar.

2

Apoyado en parte por la subvención del Instituto Nacional de Salud Mental MH083924.

3

Revelaciones del autor que: R. K. McNamara recibió financiamiento de Martek Biosciences Inc., la Fundación para la investigación de la inflamación, Janssen Ortho-McNeil Pharmaceuticals, y el Instituto de NIH/National de la Salud Mental.

\* Para correspondencia debe contactar a través del siguiente correo electrónico: [robert.mcnamara@uc.edu](mailto:robert.mcnamara@uc.edu).

5

Las abreviaturas utilizadas: DHA, ácido docosahexaenoico; EPA, ácido eicosapentaenoico; Trastorno depresivo mayor, trastorno depresivo mayor; OFC, corteza orbito frontal; PFC, pre frontal corteza. 864 0022-3166 / 08 $ 8.00 al 2010 Sociedad Americana de Nutrición.

Publicado por primera vez en línea el 10 de febrero de del 2010; doi: 10.3945 / jn.109.113233.

Página 1

Estudios postmortem han encontrado significantes DHA de déficits en el PFC, la materia gris de los pacientes con trastornos afectivos (19,20). Porque los estudios preclínicos han encontrado que el cerebro DHA y / o su meta bolitos bioactivos son déficits neuroprotector (21), el DHA en de fila materia gris PFC puede aumentar la vulnerabilidad a la neuropatología también observado en el córtex pre-frontal de pacientes con trastornos afectivos (22). En este trabajo, evidencia que vincula el DHA de fi ciencia y neuropatología en el PFC se resume y se evaluó como una potencial mecanismo por el cual (n-3) deficiencia de ácidos grasos de fi mayo contribuir vulnerabilidad a la desregulación afectiva.

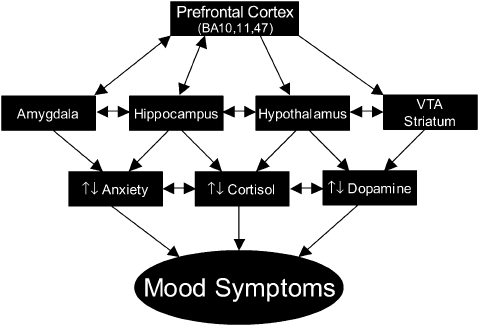
DHA: neurotrópicos y neuroprotector es propiedades durante el desarrollo perinatal del cerebro humano, cortical Las concentraciones de DHA aumentan drásticamente en asociación con períodos activos de la neurogénesis, la migración de los neuroblastos, diferenciación, y la sinaptogénesis (17,23). Los estudios preclínicos tienen demostró que el DHA regula positivamente neuro- cortical génesis (24), la migración de neuroblastos (25), la diferenciación neuronal /arborización (26), la expresión del factor neurotrófico (27), y factor de crecimiento nervioso inducida por el crecimiento de neuritas y synapto-génesis (28). Estos estudios de desarrollo sugieren que el DHA tiene importantes propiedades neurotrópicas necesarias para perinatal normales maduración cortical. De hecho, la dieta (n-3) de ácidos grasos insuficiencia durante la rata perinatal desarrollo del cerebro está asociada con alteraciones perdurables de dopamina y serotonina neurotransmisión (29), cognitiva déficits, y los índices elevados de comportamiento la ansiedad, la agresividad y la depresión (30) en la edad adulta joven con los suplementos de ácidos grasos (n-3) en la dieta resulta en elevaciones en el cerebro contenido de DHA se ha encontrado para ser neuroprotector va contra una variedad de insultos asociado con la generación de especies reactivas del oxígeno y el estrés oxidativo, incluyendo focal y la isquemia global (31), la excito toxicidad del glutamato (32,33), y lesiones traumáticas en la cabeza (34).

Además, (n-3) de ácido graso suplementación evita o atenúa significativamente relacionada con la atenúa la relacionada con la edad, en un modelo de ratón transgénico (APPswe) de la enfermedad de Alzheimer, incluyendo amiloide-b deposición, la actividad de caspasa, la expresión de la presenilina, patología dendrítica, carga de la placa, y apoptosis neuronal (35,36), datos emergentes también sugieren que el aumento del contenido de DHA cerebral durante perinatal del desarrollo de roedores aumenta la resistencia a neuronal oxidativo el estrés y los índices de per oxidación lipídica (37,38), y perinatal (N-3) de ácidos grasos con insuficiencia que resulta en significantes DHA cortical déficits se asocia con reducciones fisicas especí-región en la neurona tamaño (39). Los mecanismos que median los efectos neuroprotector es de DHA y su metabolito lipoxigenasa, neuroprotectina D1, puede implicar varias vías complementarias, incluida la reducciones en PROIN de señalización inflamatoria [síntesis de prostaglandina E2], genes antiapoptóticos pre regulados (Bcl-2, Bcl-XL, B fl-1), y la disminución de los genes pro-apoptóticos (Bax, Bad) (40). En tono rimbombante, elevación de marcadores de ex citotoxicidad y la inflamación son observados servido en el PFC postmortem de pacientes bipolares (41). Más- encima, estabilizadores del estado de ánimo incluyendo el litio también convergen en estos las vías de señalización y, como DHA, han neurotrófico (42) y neuroprotector es (43) propiedades, los medicamentos estabilizadores del estado de ánimo como una clase también han presentado propiedades inflamatoria mediada en parte por la disminución de ácido raquidónico [20: 4 (n-6)] generado pro inflamación y señalización inflamatorias cascadas (44), datos clínicos preliminares también sugieren que (n-3) ácidos grasos promover la recuperación neuronal en humanos. En primer lugar, humana y los bebés nacidos prematuros primates exhiben un significativo déficits en composición cortical DHA (45-48) y los estudios de neuroimagen han encontrado que los niños y adolescentes nacidos prematuros de exposiciones reducciones significativas en los volúmenes de materia gris cortical regionales (49,50). En segundo lugar, un estudio de morfometría basada en voxel encontró que (N-3) ingesta de ácidos grasos en la dieta habitual se correlacionó positivamente con la corteza cingulada anterior y volúmenes de materia gris en la amígdala entre los 55 participantes sanos adultos que residen en los EE.UU. (51).

En tercer lugar, un estudio preliminar doble ciego, controlado con placebo neuro (MRI de protón) encontraron que el juicio crónica (12 semanas) de la EPA [20: 5 (n-3)] tratamiento significativamente el aumento de concentración cortical las de aspartato N-acetilo, una medida de putativo neuronal integridad, en la corteza cingulada anterior (voxel único) de bipolar adulto pacientes (52). En cuarto lugar, la corteza orbito frontal (OFC) subregión del PFC presenta reducciones significativas en el volumen de materia gris con el aumento de la edad (53) y DHA composición exhibe una significativa disminución relacionada con la edad en la autopsia OFC (18).

Estos hallazgos clínicos sugieren que la acumulación de perinatal cortical DHA, y el posterior mantenimiento de la cortical DHA a través de la dieta, se asocia positivamente con la materia gris PFC volumen durante todo su ciclo vital.

Neuropatología en TRASTORNOS afectivos Las pruebas de neuroimagen y estudios de histología postmortem indican que los pacientes adultos con trastornos afectivos tienen señal ni neuropatología fi cativo en el PFC. Entre los diferentes PFC subregiones, los OFC (Áreas de Brodmann 10,11,47) ha emergido como una región que es particularmente vulnerable a volumen de materia gris déficits de en adultos jóvenes y pacientes geriátricos con afectiva trastornos (54-60), estudios histológicos sugieren que postmortem de déficit en el PFC volumen de materia gris en adultos jóvenes y de edad avanzada pacientes con trastornos afectivos son atribuibles en parte a piramidal atrofia de neuronas (es decir, reducciones en el tamaño neuronal y densidad) (61-64). Además de déficits en la densidad de la materia gris, pacientes bipolares también tienen significantes frontal vías de la sustancia blanca patología (61). Es importante destacar que las neuronas piramidales gluta matérgicas dentro de la OFC humana tienen conexiones recíprocas con límbico estructuras, incluyendo la amígdala, el hipocampo, hipotálamo, y el cuerpo estriado (65)



(Fig. 1), y la evidencia de lesión y Los estudios por imágenes sugieren que la OFC modula y hedónica con procesos emocionales que caracterizan a los trastornos afectivos, incluyendo ing euforia, depresión, irritabilidad, impulsividad, la imprudencia, y el comportamiento socialmente inaceptable (66). El pato fisiología muestran la relevancia de la OFC volumen de materia gris déficits en afectiva

Figura 1 Diagrama que ilustra las conexiones entre el pre-corteza frontal (áreas de Brodmann 10, 11, 47) y las estructuras subcorticales implicado en la regulación afectiva. Posibles consecuencias de anormal conectividad funcional entre la corteza pre frontal y estas regiones se presentan, incluyendo la desregulación en hipotalámico-hipofisario-adrenal eje (cortisol) y la actividad de la dopamina meso límbica. Una desregulación de estos procesos son importantes características asociadas con la fisiopatología de los síntomas del estado de ánimo en los trastornos afectivos recurrentes.

DHA de la deficiencia y neuropatología en los trastornos del humor 865 trastornos se ve apoyada por asociaciones con depresión gravedad de los síntomas (67). Por ejemplo, el tratamiento crónico (4 semanas) con litio se asoció con un aumento significativo en la fi PFC, el volumen de materia gris sólo en los pacientes bipolares que presenta una significativa disminución en la severidad de la depresión (68). A pesar de los factores etiológicos que contribuyen al PFC neuro patología en los trastornos afectivos no se conocen, la ausencia de gliosis reactiva es consistente con una etiología desarrollo y no de procesos neurodegenerativos (68). De hecho, longitudinal y los estudios de imagen estructural transversales han encontrado que trastornos afectivos están asociados con la pérdida excesiva de la materia gris en el OFC iniciar durante la adolescencia, cuando la primera aparición de la trastornos afectivos típicamente ocurre (70,71). Específicamente, la OFC materia gris déficits se observan comúnmente en adultos jóvenes y pacientes de edad avanzada con trastornos afectivos (54-60), pero no en primer episodio (72) o pacientes adolescentes con trastornos afectivos (73,74). Un estudio longitudinal 2-y reciente encontró que el gris OFC reducciones de volumen de la materia durante la adolescencia se aceleraron en pacientes bipolares en comparación con sujetos sanos (75). En esto estudiar, la pérdida de volumen de materia gris en el típico OFC relativa adolescentes (0.33% a / a) se incrementó 5 veces en los pacientes bipolares (1.8% a / a). Es relevante, por lo tanto, que la relacionada con la edad normales aumentar en la composición PFC DHA se produce entre adolescencia y juventud en sujetos sanos (17) no fue observado en el OFC de las víctimas de suicidio con o sin una historia trastornos del ánimo (76,77). En conjunto, estos datos sugieren que déficits en OFC DHA de acumulación durante la adolescencia pueden contribuir a la pérdida de materia gris acelerado y excesivo en los trastornos afectivos. Patología pligliales en los trastornos afectivos.

Existe evidencia considerable ahora que el DHA y / o su metabolitos bioactivos tienen neurotrófico y neuroprotector propiedades y que el DHA aumenta la resistencia a neuronal el estrés oxidativo durante el desarrollo perinatal y en la edad adulta. Se presentaron hallazgos preclínicos indican también que el DHA-inducida por la dieta déficits en el cerebro de rata son suficiente para producir neuropatológico características, incluyendo la contracción neuronal y la patología de as trocitos, también se observa en el PFC de los pacientes con trastornos afectivos.

La evidencia clínica sugiere también que la corteza de acumulación de DHA es positivamente asociado con volúmenes de materia gris y que afectiva trastornos están asociados con déficit de PFC en la composición de DHA, el volumen de materia gris, y la patología neuronal. Este cuerpo de evidencia apoya la propuesta de que corticales DHA déficits en pacientes con trastornos afectivos reducen la capacidad de recuperación neuronal en el PFC al estrés oxidativo. Debido a que las proyecciones del PFC modular múltiples estructuras límbicas implicadas en regulación afectivamente, incluyendo la amígdala, esto representa plausible mecanismo por el cual (n-3) de ácidos grasos de fi ciencia puede aumentar vulnerabilidad a los trastornos afectivos. Sin embargo, el apoyo directo a este mecanismo patológico requerirá pruebas de que (n-3), suplementos de ácidos grasos durante la fase prodrómica de la enfermedad previene la aparición de PFC volumen de materia gris y déficits de desregulación afectiva en adolescentes asintomáticos con una familiares de riesgo para el desarrollo de los trastornos afectivos.

Reconocimiento

R.K.M. escribió el documento y tenía la responsabilidad principal de la final del contenido del presente.

Literatura citada:

1. OMS. Las comparaciones entre países de la prevalencia y las correlaciones de desordenes mentales. Consorcio Internacional de la OMS en Psiquiatría Epi- Bull de órganos Mundial de la Salud. 2000; 78: 413 -26.

2. Angustia M, Stassen HH, Clayton PJ, Angustia J. La mortalidad de los pacientes con estado de ánimo trastornos: el seguimiento durante 34-38 años. J afecta Trastornos de la. 2002; 68: 167-81.

3. Kessler RC, Merikangas KR, Wang PS. Prevalencia, con morbilidad, y utilización de los servicios para los trastornos del estado de ánimo en los Estados Unidos a principios del siglo XXI. Annu Rev Clin Psychol. 2007; 3: 137-58.

4. Merikangas KR, Chakravarti A, Moldin SO, H Aray, Blangero JC, Burmeister M, Crabbe J Jr, Depaulo JR Jr, Foulks E, et al. futuro de genética de la investigación los trastornos del humor. Biol Psychiatry. 2002; 52: 457-77.

5. McNamara RK. Evaluación basada en la evidencia de ácido graso omega-3 deficiencia como factor de riesgo para la enfermedad neuropsiquiátrica recurrente: actual estatus y las direcciones futuras. En: Heikkinen EP, editor. Los aceites de pescado y salud. Nueva York: Nova Science Publishers; 2008. p. 7-67.

6. Hibbeln JR. La depresión, el suicidio y las deficiencias de ácidos grasos omega-3 esenciales en ácidos grasos en la dieta moderna. Dieta Nutr Rev mundo. 2009; 99: 17-30.

7. Parker G, Gibson NA, Brotchie H, G Heruc, Rees AM, Hadzi-Pavlovic D. Omega-3 los ácidos grasos y los trastornos del humor. Am J Psychiatry. 2006; 163: 969-78.

8. Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, Davis JM, Mischoulon D, Peet M, Keck PE Jr., Marangell LB, Richardson AJ, et al. Grasos omega-3 ácidos: base la evidencia para el tratamiento y la investigación futura en psiquiatría. J Clin Psychiatry. 2006; 67: 1954-67.

9. Lin PY, Su PK. Una revisión meta-analítica de ind doble bl, con placebo Los ensayos controlados de antidepresivos eficacia de los ácidos grasos omega-3. J Clin Psiquiatría. 2007; 68: 1056-61.

10. Clayton EH, Hanstock TL, Hirneth SJ, Kable CJ, Garg ML, Hazell PL.

La manía y la depresión reducida en el trastorno bipolar juvenil asociada con suplementos de ácidos grasos poli insaturados de cadena larga omega-3. Eur J Clin Nutr. 2009; 63: 1037-40.

11. Nemets H, Nemets B, Apter A, Z Bracha, Belmaker RH. Omega 3 tratamiento de la depresión infantil: una, piloto doble ciego controlado estudiar. Am J Psychiatry. 2006; 163: 1098-100.

12. Wozniak J, J Biederman, Mick E, Waxmonsky J, L Hantsoo, Mejor C, Cluette JE-Brown, M. Laposata Omega-3 ácidos grasos para la monoterapia el trastorno bipolar pediátrico: un ensayo prospectivo abierto. Neuro-EurPsychopharmacol. 2007; 17: 440-7.

13. Chiu CC, Huang SY, Su KP, Lu ML, Huang MC, Chen CC, Shen WW. ácidos grasos poli insaturados