SIMPOSIO

DHA Y PREVENCION DEL DETERIORO CEREBRAL

Jueves 24 de Agosto

Hotel The Ritz Carlton Santiago

CONFERENCIA

Los efectos Clínicos de la Suplementación de DHA

Dr. Rubén Alvarado V.
Jefe Unidad Psico-Geriatría Capredena,
La Florida.

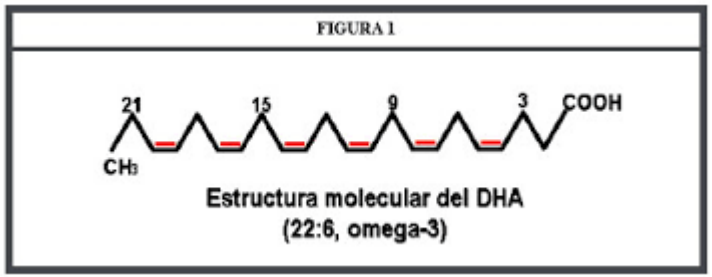
Nerval

ÚNICO complemento alimenticio
con **900 mg de DHA**

900 mg DHA
Contribuye a mantener el funcionamiento normal del cerebro

Vit. B9:
Contribuye a la función psicológica normal

Efectos clínicos de la suplementación de Acido DocosaHexanoico (DHA)



Dr. Rubén Alvarado

Especialista en Geriatría

“QUE TU ALIMENTO
SEA TU MEDICINA
Y TU MEDICINA
TU ALIMENTO”
Hipócrates

Dieta y deterioro cognitivo

- **20** sujetos sanos (edad promedio 69.3 años) y **29** sujetos con Deterioro Cognitivo Leve (DCL) (edad promedio 67.6 años)

- Intervención:

  En forma aleatoria se asignó a **24** sujetos a recibir dieta **HIGH** (lípidos: 45% con grasas saturadas > 25%, carbohidratos 35-40% con indice glicémico > 70 y proteínas 15-20%) y **25** sujetos recibieron dieta **LOW** (lípidos:25% con grasas saturadas < 7%, carbohidratos 55% a 60% con índice glicémico < 5 y proteínas 15% a 20%) durante **4 semanas**.

- Se efectuó evaluación cognitiva y se tomó muestras de biomarcadores en Líquido Cefalorraquídeo (LCR) al inicio y a la cuarta semana.

Arch Neurol. 2011 June ; 68(6): 743–752

En los sujetos sanos, la dieta HIGH se asoció a cambios de biomarcadores de LCR en una dirección que puede caracterizar una etapa pre-sintomática de EA.

Los sujetos que recibieron dieta LOW mostraron mejoría en biomarcadores de LCR y se observó mejoría en evaluación de memoria visual.

Dieta y demencia

- En un estudio prospectivo se observó una disminución de un 38% de demencia en quienes consumieron una dieta rica en frutas, verduras, nueces y pescados y a, su vez, baja en grasas saturadas y carnes rojas

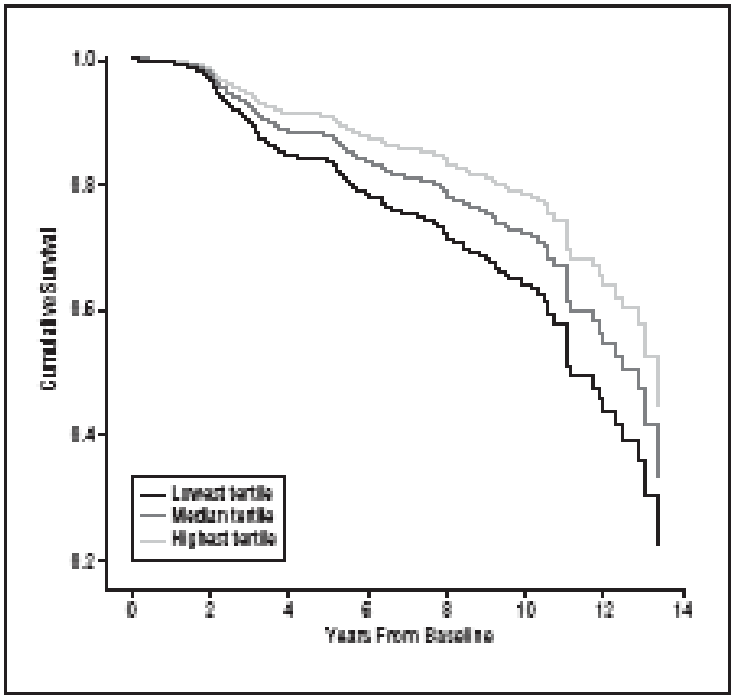


Figure. Survival curves based on Cox analysis comparing cumulative Alzheimer disease incidence in subjects belonging to each dietary pattern (DP) score 2 tertile (*P* for trend <.001). Lowest tertile (black line) corresponds to the lowest adherence to DP 2; median tertile (dark-gray line), to median adherence; and highest tertile (light-gray line), to the highest adherence. The Figure was derived from a crude model that used all subjects (N = 2148).

Arch Neurol. 2010;67(6):699-706

Dieta y enfermedad de Alzheimer

- En modelos animales se ha observado que un aumento de los niveles de fosfolípidos cerebrales a través de cambios en la dieta se traduce en mayor cantidad de membranas a nivel cerebral.

- Los suplementos de precursores como uridina monofosfato (UMP), ácidos docosahexaenoico (DHA) y eicosapentaenoico (EPA) y colina han incrementado los niveles de fosfolípidos a nivel cerebral.

- Las vitaminas de complejo B actúan como co-factores e incrementan la síntesis de fosfolípidos a través de la regeneración de grupos metilo.

Mediterranean diet and cognitive function in older adults

Catherine Féart*, **Cécilia Samieri**, and **Pascale Barberger-Gateau**
Centre épidémiologie et biostatistique INSERM : U897, Université Victor Segalen - Bordeaux II, FR.

- 2258 sujetos, seguimiento 7 años. 262 desarrollaron Enfermedad de Alzheimer.

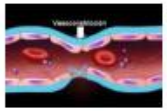
- Sujetos con alta adherencia a dieta mediterránea tuvieron un riesgo 40% menor de desarrollar Enfermedad de Alzheimer.

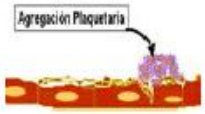
Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2010 January ; 13(1): 14–18

Ácidos grasos: Eicosanoides

Derivados OMEGA-6

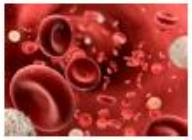
- Inflamación
- Vasoconstricción
- Agregación plaquetaria





Derivados OMEGA-3

- Antiinflamación
- Vasodilatación
- Antiagregación plaquetaria

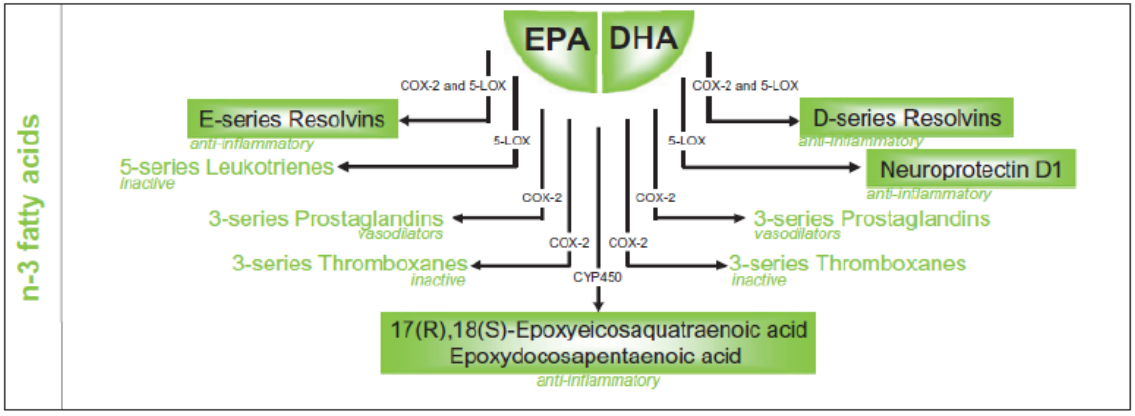


¿Cómo actúan el EPA y el DHA?

EPA → *Mecanismo de acción antiinflamatorio*

DHA → *Mecanismo neuroregenerador*

Resolvinas: Reguladores endógenos del sistema inmune contra la inflamación.
Neuroprotectinas: Bioactivador endógeno neuroprotector



Por qué es importante el DHA?

Es la "grasa" más importante de las membranas de las neuronas y retina
El 60% de nuestro cerebro es grasa.
El DHA constituye el 40% del total de ácidos grasos de nuestro cerebro.

Los efectos del DHA son necesarios para la construcción de las membranas celulares

Protege y ayuda frente al deterioro cognitivo o demencia

Ayuda a la salud cognitiva

Ayuda a la función cerebral

Importante para el desarrollo motor en los niños

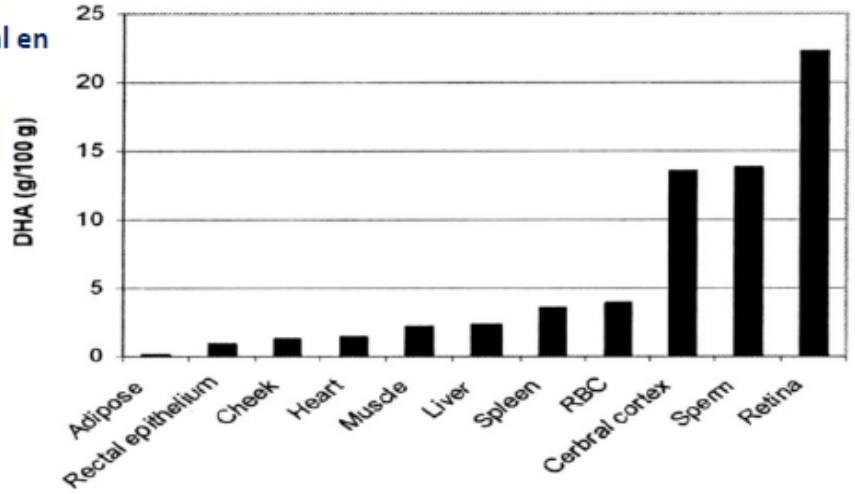
Ayuda a mejorar la atención

Ayuda al metabolismo lipídico en adultos y niños

Importante papel en la función nerviosa

Ayuda al desarrollo cerebral en Niños hasta los 12 años

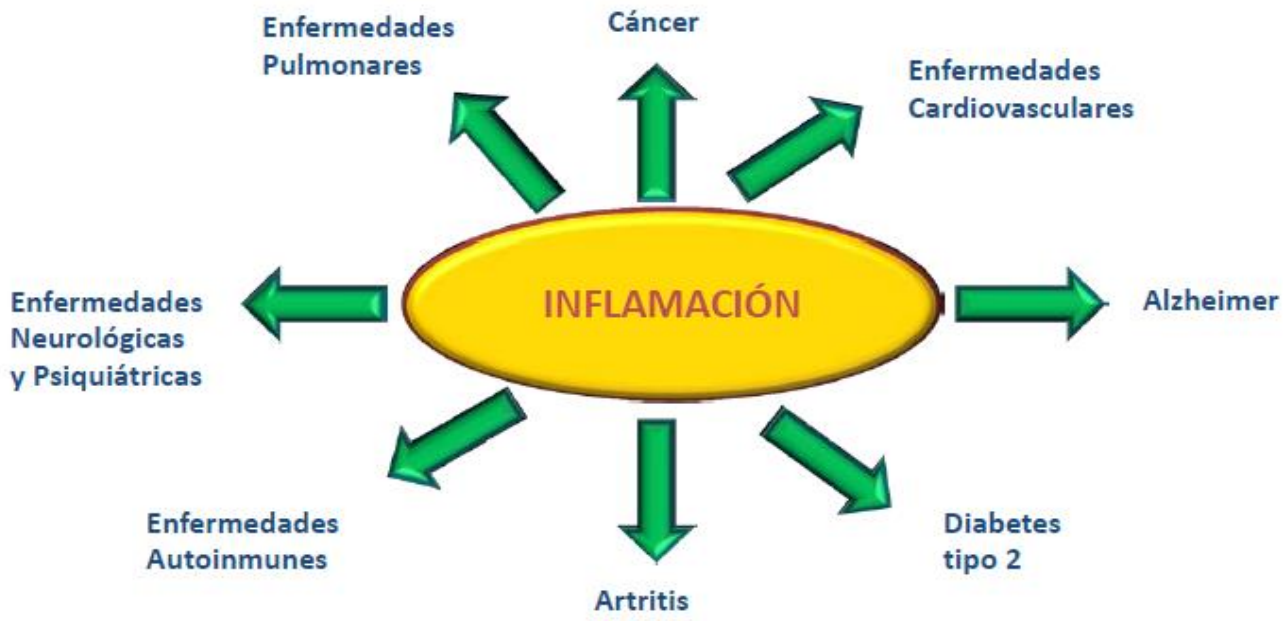
PAPEL ESTRUCTURAL DEL DHA



¿Por qué es importante el EPA?

Regula los procesos inflamatorios incrementados, controla los mediadores lipídicos, mejora la función plaquetaria y reduce los triglicéridos

PAPEL FUNCIONAL DEL EPA



¿Cuál es la dieta ideal para mantener la salud cognitiva y prevenir el deterioro?

La dieta debería ser rica en:

- frutas y verduras
- cereales integrales, nueces y legumbres
- pescados grasos ricos en omega 3 como salmón, trucha, atún, caballa o sardinas tomadas al menos una o dos veces por semana
- el aceite de oliva también es muy recomendable

ELSEVIER

Alzheimer's & Dementia 6 (2010) 456–464

Alzheimer's & Dementia

Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline

Karin Yurko-Mauro[a,*], Deanna McCarthy[a], Dror Rom[b], Edward B. Nelson[a], Alan S. Ryan[a], Andrew Blackwell[c], Norman Salem, Jr.[a], Mary Stedman[d]; on behalf of the MIDAS Investigators

[a]*Clinical Research Department, Martek Biosciences Corporation, Columbia, MD, USA*
[b]*Prosoft Software, Inc, Wayne, PA, USA*
[c]*Cambridge Cognition Ltd, Cambridge United Kingdom*
[d]*Stedman Clinical Trials, Tampa, FL, USA*

El objetivo del estudio MIDAS fue el de evaluar el efecto de la suplementación dietética con 900 mg diarios de DHA sobre diversas funciones cognitivas en pacientes ancianos sanos con DECAE.

Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en los Estados Unidos. Se incluyeron 485 sujetos sanos de ambos sexos y edad ≥ 55 años, con quejas subjetivas de deterioro cognitivo y criterios de DECAE de acuerdo con las especificaciones del DSM-IV. Todos presentaron una puntuación en el Mini-Mental State Examination (MMSE) > 26 y una puntuación basal de memoria lógica (Wechsler Memory Scale III) ≥ 1 desviación estándar por debajo de la de adultos más jóvenes. Se excluyeron pacientes con comorbilidad psiquiátrica, enfermedades graves concomitantes, antecedentes de alcoholismo o consumo de drogas, fármacos específicos para enfermedad de Alzheimer y dieta previa rica en DHA.

ELSEVIER

Alzheimer's & Dementia 6 (2010) 456–464

Alzheimer's & Dementia

Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline

Karin Yurko-Mauro[a,*], Deanna McCarthy[a], Dror Rom[b], Edward B. Nelson[a], Alan S. Ryan[a], Andrew Blackwell[c], Norman Salem, Jr.[a], Mary Stedman[d]; on behalf of the MIDAS Investigators

[a]Clinical Research Department, Martek Biosciences Corporation, Columbia, MD, USA
[b]Prosoft Software, Inc, Wayne, PA, USA
[c]Cambridge Cognition Ltd, Cambridge United Kingdom
[d]Stedman Clinical Trials, Tampa, FL, USA

Los pacientes se asignaron al azar a recibir 900mg al día de DHA o placebo durante 24 semanas.

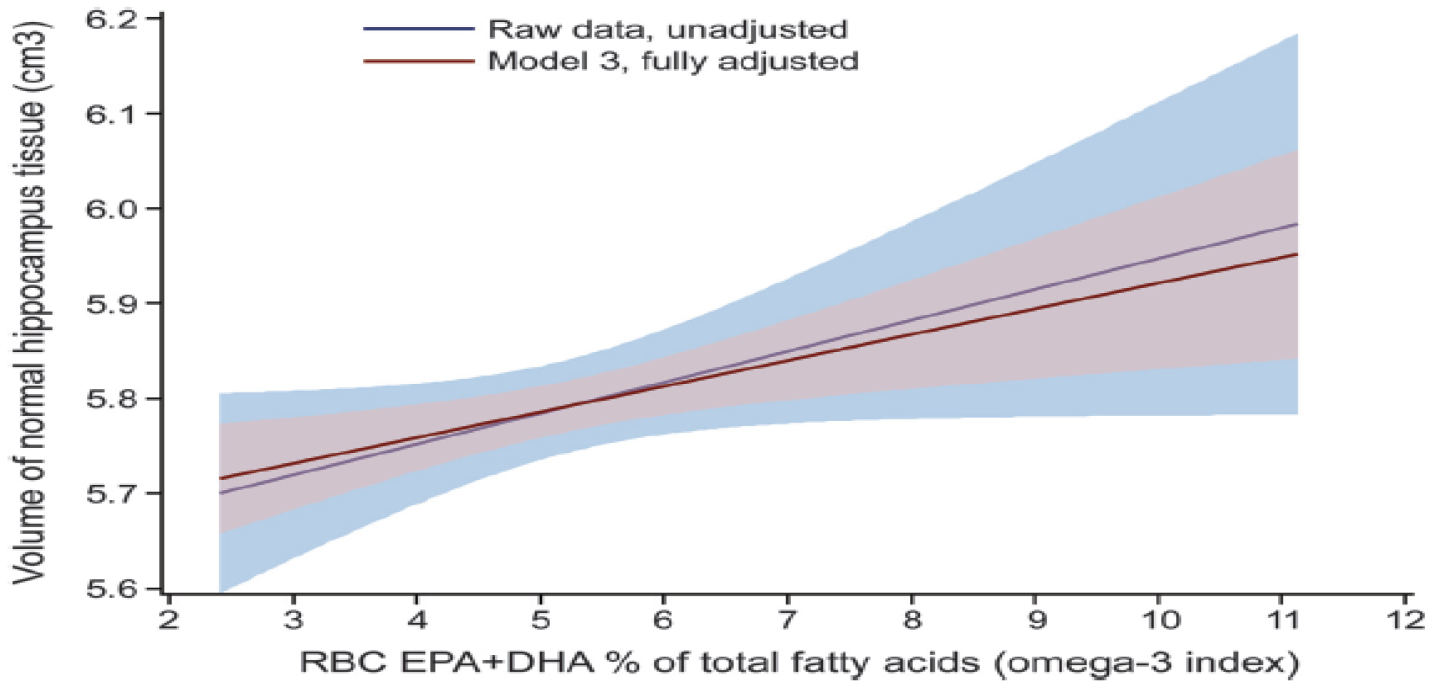
Se evaluaron mediante CANTAB Paired Associate Learning (PAL) que es una Prueba que mide memoria episódica y aprendizaje visuoespacial

Resultados

Objetivo primario. Se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la memoria y en la capacidad de aprendizaje ya que hubo una diferencia ajustada estadísticamente de 1,63 (3,1 – 0,14; IC 95%) errores menos en el nivel 6 del test CANTAB PAL, entre los individuos a los que se administró DHA 900 mg/día durante 6 meses y los individuos a los que se administró placebo

OMEGA 3 y volumen hipocampal

Figure 2 **Mean normal hippocampal brain volume in cubic centimeters by omega-3 index using linear regression with 95% confidence bands**



Estudio de la relación entre las concentraciones de Omega3 en los glóbulos rojos y que correlaciona con los volúmenes encefálicos después de 8 años en un subgrupo de mujeres del estudio WHI (Women Health Initiative- MS).

El índice de Omega 3 en glóbulos rojos es un marcador estable de la ingesta de Omega 3 y se relacionó con mayor volúmen de la sustancia gris en el hipocampo.

Neurology® 2014;82:435–442

ORIGINAL CONTRIBUTION

ω-3 Fatty Acid Treatment in 174 Patients With Mild to Moderate Alzheimer Disease: OmegAD Study

A Randomized Double-blind Trial

Yvonne Freund-Levi, MD; Maria Eriksdotter-Jönhagen, MD, PhD; Tommy Cederholm, MD, PhD; Hans Basun, MD, PhD; Gerd Faxén-Irving, PhD; Anita Garlind, MD, PhD; Inger Vedin, MSci; Bengt Vessby, MD, PhD; Lars-Olof Wahlund, MD, PhD; Jan Palmblad, MD, PhD

Arch Neurol. 2006;63:1402-1408

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar los efectos cognitivos y la seguridad de la suplementación con ácidos grasos omega-3 durante 12 meses en pacientes con EA de leve a moderada. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de EA según criterios del DSM-IV, con puntuación en la escala MMSE entre 15 y 30 puntos

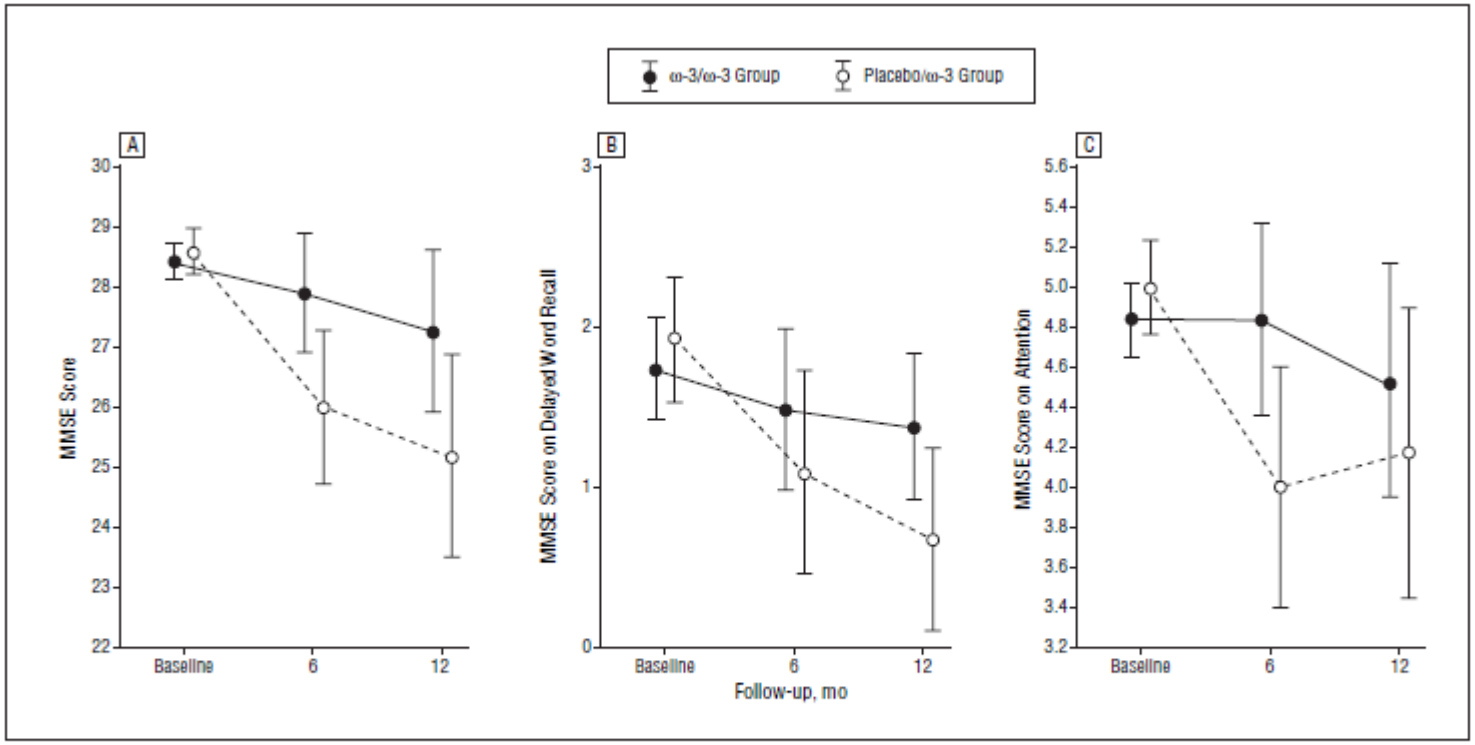


Figure 3. Cognitive tests in patients with very mild Alzheimer disease (Mini-Mental State Examination [MMSE] score >27 points). A, Changes in MMSE score. B and C, Results for the MMSE subitems "Delayed word recall" and "Attention," respectively. The ω-3/ω-3 group received 1.7 g of docosahexaenoic acid and 0.6 g of eicosapentaenoic acid; the placebo/ω-3 group received a placebo containing 1 g of corn oil, including 0.6 g of linoleic acid and between 6 and 12 months of the ω-3 fatty acid supplement.

En subgrupo con Mini-mental de 27 puntos hubo una significativa menor reducción en declinación cognitiva comparado con el grupo placebo.

Clinical Review & Education

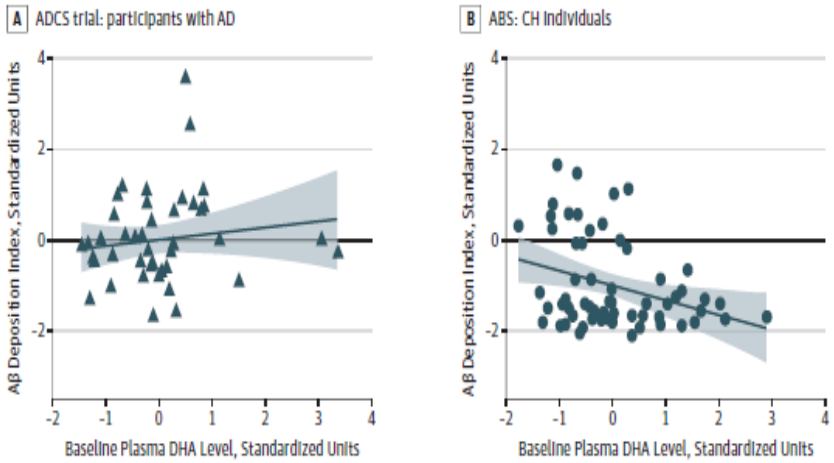
JAMA Neurology | Review

Association of Docosahexaenoic Acid Supplementation With Alzheimer Disease Stage in Apolipoprotein E ε4 Carriers
A Review

Hussein N. Yassine, MD; Meredith N. Braskie, PhD; Wendy J. Mack, PhD; Katherine J. Castor, PhD; Alfred N. Fonteh, PhD; Lon S. Schneider, MD; Michael G. Harrington, MB, ChB; Helena C. Chui, MD

- En fase de predemencia, los estudios observacionales y randomizados orientan a que la suplementacion de DHA puede disminuir el riesgo o retardar el inicio de demencia especialmente en aquellos portadores del Genotipo Apo*E4*

Figure 3. Association of Plasma Docosahexaenoic Acid (DHA) Level With Brain Amyloid Deposition by Disease Stage



In the Alzheimer Disease Cooperative Study (ADCS)-sponsored DHA trial (A), 43 participants with dementia underwent lumbar puncture before randomization to placebo or DHA supplementation for 18 months. In contrast, the Aging Brain Study (ABS) (B) recruited cognitively healthy (CH) individuals to gain an understanding of risk factors for Alzheimer disease (AD). Sixty-one participants underwent Pittsburgh Compound B positron emission tomography to assess cerebral amyloidosis (including 13 apolipoprotein E ε4 [*APOE4*] carriers). Given the different methods of DHA level measurements and amyloid deposition indices in both studies, the units were scaled from −2 to 4 arbitrary scale units. Cerebrospinal fluid β-amyloid (Aβ) 42 peptide levels were inverted. Plasma DHA levels were not associated with amyloid deposition in the ADCS but were inversely associated with amyloid deposition in carriers and noncarriers of the *APOE4* allele, which supports the timing hypothesis for DHA intervention in *APOE4* carriers. Regression lines illustrate a significant inverse association between plasma DHA levels and brain amyloid deposition in the ABS and a nonsignificant association between baseline plasma DHA levels with brain amyloid deposition in the ADCS-sponsored DHA clinical trial.

JAMA Neurol. 2017;74(3):339-347. doi:10.1001/jamaneurol.2016.4899
Published online January 17, 2017.

DHA Y DEPRESION

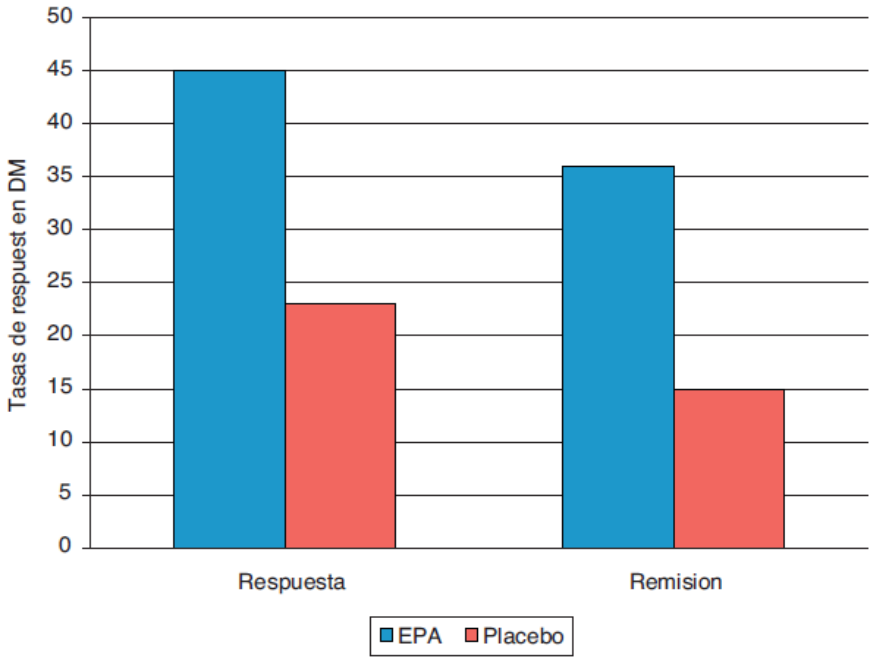


Figura 5 Tasas de respuesta en depresión mayor (DM) al tratamiento con EPA vs. placebo en monoterapia.

Prog Obstet Ginecol. 2014;**57(1)**:45—51

Rescue of IL-1b-induced reduction of human neurogenesis by omega-3 fatty acids

- We have previously described how interleukin-1 (IL-1) b, a pro-inflammatory cytokine increased in depressed patients, decreases neurogenesis in human hippocampal progenitor cells.

- Our results show common effects of omega-3 fatty acids on the reduction of neurogenesis caused by IL-1b,

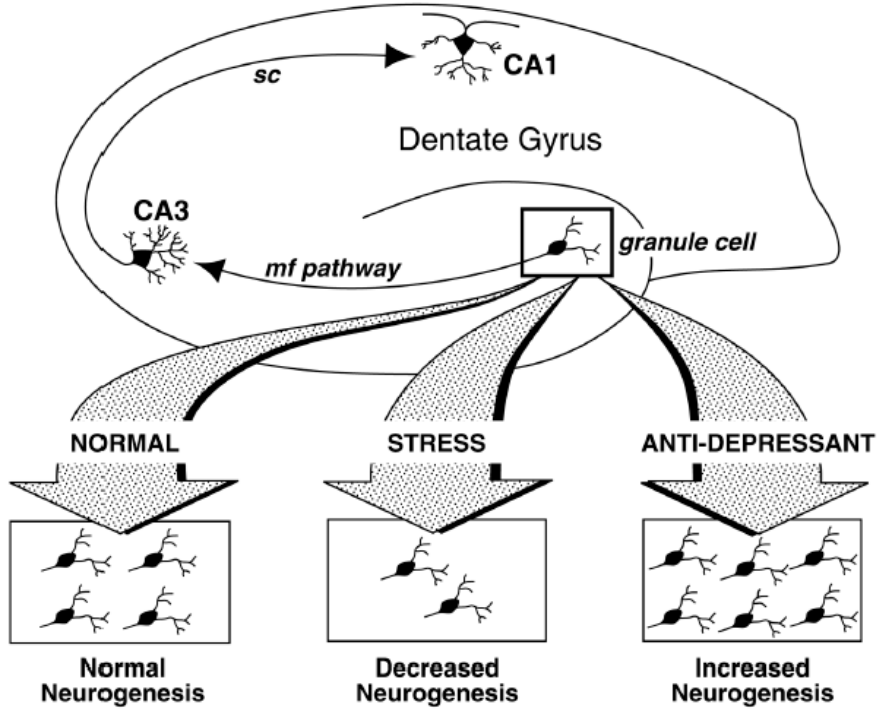


Fig. 1 Schematic model of hippocampus and regulation of adult neurogenesis. The major circuit in the hippocampus consists of granule cells in the dentate gyrus sending projections to the CA3 pyramidal neurons via the mossy fiber (mf) pathway, and CA3 neurons projecting to CA1 neurons via Schaffer collaterals (sc). Stress is reported to influence the cellular components of this pathway in the hippocampus of adult rodent or nonhuman primate. This includes down-regulation of adult neurogenesis by exposure to social or psychological stress. In addition, stress decreases the dendritic arborization of CA3 pyramidal neurons (not shown). These results demonstrate that stress can lead to structural alterations in the adult brain that could contribute to atrophy of hippocampus observed in clinical studies of patients with mood disorders. In contrast to the effects of stress, antidepressant administration increases neurogenesis in the hippocampus of the adult rodent. This effect could block or reverse the actions of stress on hippocampal atrophy.

A. Borsini et al. / Brain, Behavior, and Immunity 65 (2017) 230–238

DHA y efectos cardiovasculares

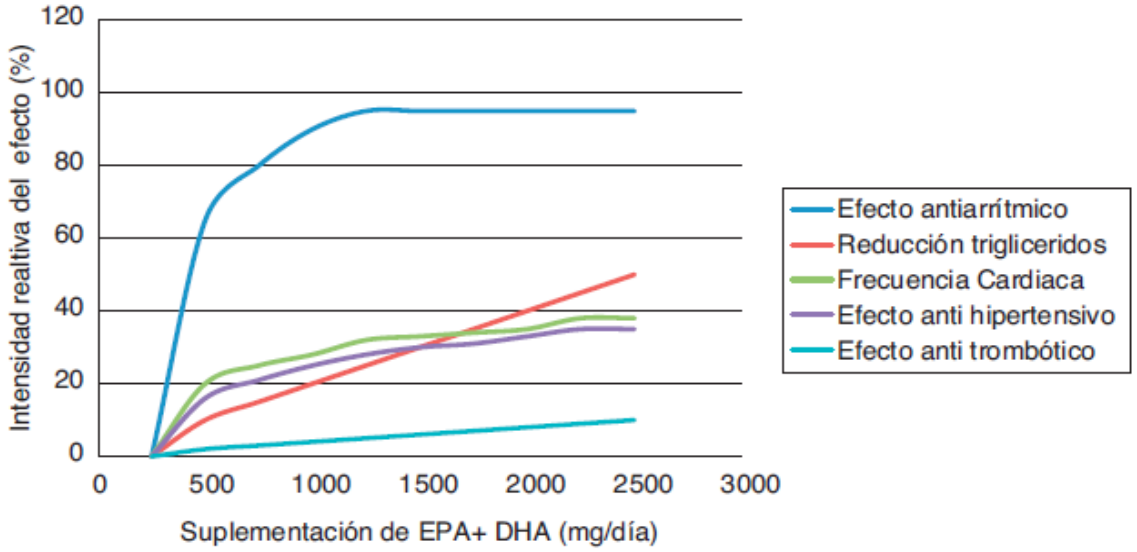


Figura 1 Efectos cardiovasculares de los AGO3 en relación con las dosificaciones utilizadas.

DHA Y BENEFICIO CARDIOVASCULAR

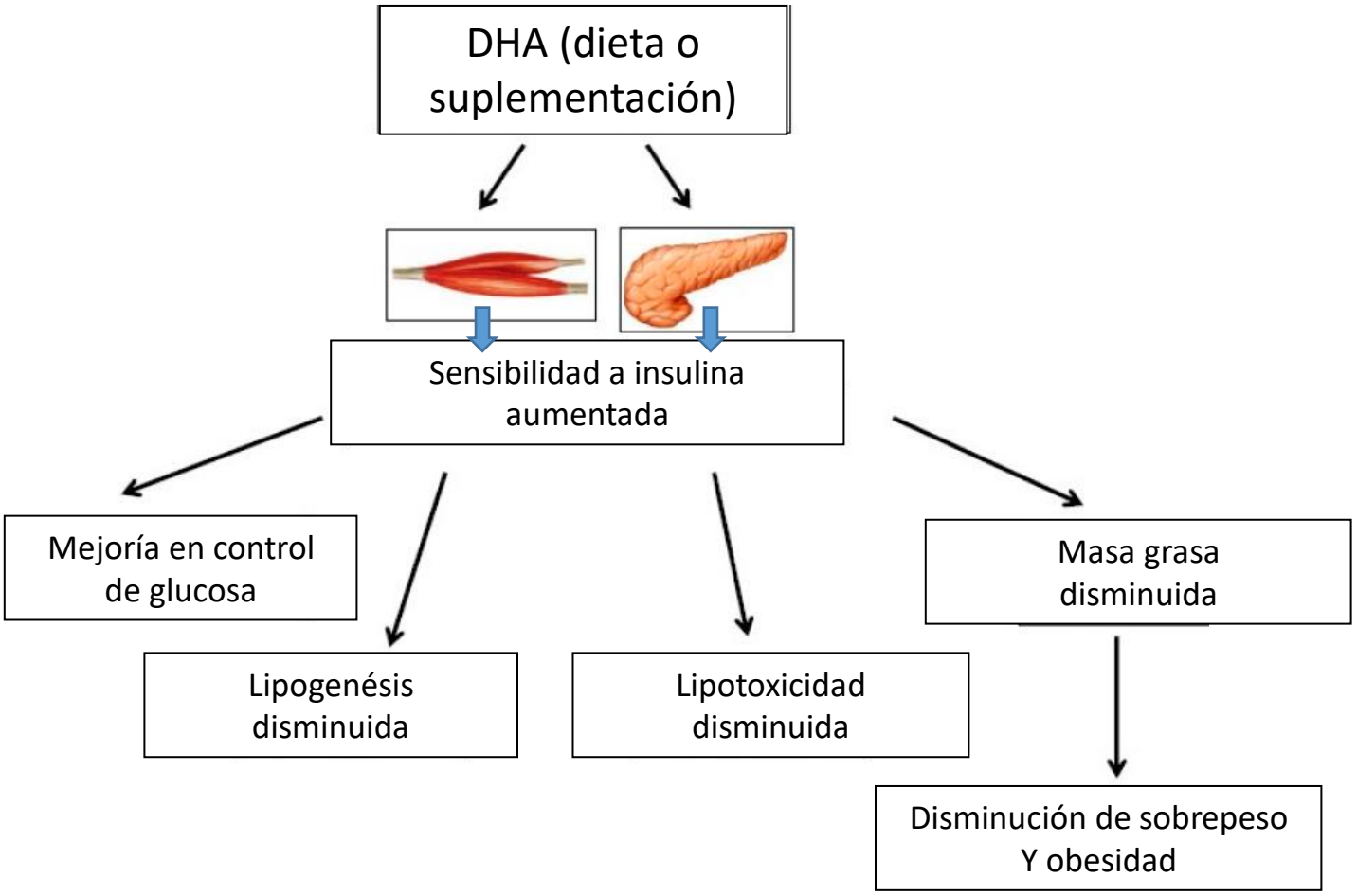
- American Heart Association (Recomendaciones)

- Pacientes con enfermedad coronaria: 1 gr EPA y DHA al día
- Pacientes con hipertrigliceridemia 2-4 gr EPA y DHA al día

Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. Circulation. 2002;106(21):2747-57.

Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. Circulation. 2006;114(1):82–96.

Rol de DHA en metabolismo de insulina y glucosa



Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acids Attenuate Progression of Albuminuria in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease

- Two-hundred sixty-two subjects with stable coronary artery disease were randomized to either Lovaza (1.86 g of EPA and 1.5 g of DHA daily) or no Lovaza (control) for 1 year.
- Percent change in urine albumin-to-creatinine ratio (ACR) was compared.
- Mean (SD) age was 63.3 (7.6) years

- EPA and DHA supplementation attenuated progression of albuminuria in subjects with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease, most of whom were on an angiotensin-converting enzyme-inhibitor or angiotensin-receptor blocker.

EPA and DHAsupplementation should be considered as additional therapy to an angiotensin-converting enzyme-inhibitor or angiotensin-receptor blocker in subjects with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease

Journal of the American Heart Association. 2017;6:e004740
Originally published July 14, 2017

Omega 3 y cáncer

Cuadro 4. Efecto de los omega-3 en la inflamación.

Factor	Función	Efecto
Ácido araquidónico	Precursores de eicosanoides, agregación plaquetaria, estimulación de leucocitos.	↓
Tromboxano	Agregación plaquetaria, vasoconstricción, incremento intracelular de cáncer.	↓
PGI2/3	Previene la agregación plaquetaria, vasodilatación, incremento del AMPc.	↑
LTB4	Incremento del cáncer intracelular.	↓
Fibrinógeno	Miembro de la respuesta de fase aguda.	↓
Activador tisular del plasminógeno (PAF)	Incrementa la fibrinólisis endógena.	↑
Factor de crecimiento derivado plaquetario (PDGF)	Mitógeno en músculo liso y macrófagos.	↓
Radicales libres	Daño celular, incremento LDL, estimulación del metabolismo del ácido araquidónico.	↓
IL-1 y TNF	Formación de radicales libres, estimula la proliferación linfocítica, estimula PAF, procoagulante.	↓
IL-6	Estimula la síntesis de proteínas de fase aguda	↓

Existen estudios en donde la suplementación con omega-3 parece estabilizar el peso y disminuir la pérdida de éste en pacientes con cáncer, mostrando un leve incremento de la masa muscular, además de un efecto sobre la síntesis de prostaglandinas e inhibir COX-2 con reducción de la citocinas proinflamatorias.

Rev Hosp Jua Mex 2013; 80(1): 20-27

Omega 3 y dolor

Effect of ω-3 polyunsaturated fatty acids on arthritic pain: A systematic review

Eighteen RCTs published between 1985 and 2013 involving 1143 patients were included. Dosage of ω-3 PUFAs used was 2.1 to 9.1 g/d, with study durations of 12 to 52 wk. Ten studies supported the hypothesis that there is a reduction in patient or physician assessment of pain associated with RA after intake of ω-3 PUFAs.

Nutrition. 2017 Jul - Aug;39-40:57-66.

ÚNICO complemento con **900 mg de DHA** especialmente formulado para contribuir al normal funcionamiento del cerebro en adultos

2 cápsulas al día

Información nutricional	Por dosis diaria (2 cápsulas)	%VRN*
Ácido fólico	200 µg	100%
Vitamina B12	2,5 µg	100%
Vitamina B6	1,4 mg	100%
DHA	900 mg	-
EPA	180 mg	-

*VRN= Valores de referencia de nutrientes

Muchas gracias por su atención