



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

TRABAJO FIN DE GRADO

TITULO:

***INFLUENCIA DE LA INGESTA DE ÁCIDO
DOCOSAHEXAENOICO (DHA) EN EL CONTROL
DE LA NEURODEGENERACIÓN EN LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER***

Autor: Rafael Ruiz-Roso Guerra

Tutor: Baltasar Ruiz-Roso Calvo de
Mora Convocatoria: Junio de 2018

ÍNDICE

1. Resumen.....	2
2. Palabras clave	3
3. Introducción y antecedentes.....	3
4. Objetivo.....	6
5. Metodología.....	6
6. Resultados y discusión.....	6
6.1 El ácido docosahexaenoico (DHA) en el cerebro.....	6
6.2 El DHA y su papel en la enfermedad de Alzheimer.....	8
6.3. El DHA y su protección frente a la inflamación y estrés oxidativo.....	9
6.4. El DHA y la función cognitiva.....	12
6.5. El DHA y las alteraciones cerebrovasculares.....	13
7. Conclusiones.....	14
8. Bibliografía.....	14

1. Resumen

A lo largo del último siglo, la población en los países desarrollados ha sufrido un notable envejecimiento debido al aumento de la esperanza de vida al nacer y a la reducción de la natalidad. Junto a esta evidencia, se ha observado además un gran incremento en la morbi-mortalidad debida a las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), especialmente a la enfermedad de Alzheimer (EA). Existe una evidencia creciente de que muchos factores relacionados con el estilo de vida tienen un papel relevante en la aparición de la EA, entre ellos destaca la dieta. La ingesta de ácido docosohexaenóico (DHA), por su papel en la composición y función cerebrales, es uno de los factores dietarios más importantes, ya que una disminución en los niveles de DHA cerebrales se asocian con el desarrollo de la EA, y la mayoría de la población no consume una cantidad suficiente de DHA. Mientras que la investigación básica ha comprobado el efecto protector del DHA en la neurodegeneración, los ensayos clínicos aleatorizados con suplementos de DHA, tanto en la prevención como el tratamiento de la EA, son menos concluyentes. Sin embargo, el papel del DHA en el envejecimiento, la demencia y en concreto la EA, es un área de investigación emergente y que necesita más trabajos clínicos, dados los resultados limitados pero prometedores obtenidos hasta ahora.

2. Palabras clave: Ácidos grasos ω -3, ácido docosahexaenóico, enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración.

3. Introducción y antecedentes

A lo largo del siglo XX, en un breve periodo de cien años, se ha duplicado la esperanza de vida en las sociedades avanzadas. Los continuos avances científicos y técnicos, junto con una mejora en la alimentación, las condiciones higiénicas, el acceso al agua potable y el control de las enfermedades infecciosas, entre otros, han permitido ese avance espectacular en la esperanza de vida en todo el mundo y principalmente en los países industrializados (Garcés y col., 2016). Así, es interesante comprobar como la tendencia de algunas causas históricas de mortalidad ha empezado a descender, mientras que la debida a algunas enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), está aumentando significativamente (García González, 2014).

Entre las ECNT con una morbi-mortalidad creciente a nivel mundial, tienen mayor relevancia las neurodegenerativas, entre las que se encuentran: la enfermedad de Alzheimer, Parkinson, Esclerosis Múltiple, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedades neuromusculares. La mayor parte de ellas siguen siendo incurables, por ello, el objetivo terapéutico está centrado actualmente en prevenir o retrasar su aparición y en alargar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes tras su diagnóstico (Garcés y col., 2016). Este problema debe ser abordado sin demora, debido a motivos tanto humanos como sociales y económicos (WHO, 2013).

Entre las ECNT la enfermedad de Alzheimer (EA) es la de mayor morbilidad. No cabe duda, de que la genética de la persona influye de manera importante en el riesgo de desarrollar la EA u otras demencias consecuencia de procesos neurodegenerativos. En los estudios con el genoma humano se han buscado *loci* que tengan una asociación significativa con la EA y se han identificado más de 20. Estos *loci* se corresponden con genes reguladores del sistema inmune, la respuesta inflamatoria, el metabolismo lipídico, especialmente del colesterol, y del reciclado de vesículas endosómicas. Entre ellos, el principal factor genético relacionado con la EA, es homocigosis del alelo ϵ 4 de la apolipoproteína E4 (Guerreiro R. Hardy, 2014; Karch y Goate, 2015). El riesgo de padecer EA a lo largo de la vida aumenta más de un 50% en los individuos homocigotos de apoE4 y el 30% en heterocigotos de apoE4 y apoE3 (Genin y col., 2011).

No obstante, existe una evidencia creciente de que muchos factores relacionados con el estilo de vida tienen un papel relevante en aparición de la demencia, entre ellos se incluyen: la dieta, la diabetes, la obesidad, la inactividad física y mental, la depresión, el tabaquismo y el bajo nivel educativo. Por lo que el potencial en la prevención primaria relacionado con la modificación de dichos factores de riesgo, es enorme; sin embargo, la influencia de estos factores en la demencia no han sido aun suficientemente explorados (Norton y col., 2014). En este sentido, en el estudio de Rotterdam (deBruijn y col., 2015), se hizo una simulación estadística de la eliminación de los siete factores de riesgo antes indicados, concluyendo que se reduciría más del 30% la incidencia de la demencia. Este espectacular hallazgo nos apunta el enorme potencial en la prevención de la reducción de los factores de riesgo, así como la necesidad de otras estrategias terapéuticas para el restante 70% de los casos.

En relación a la dieta, los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs: *polyunsaturated fatty acids*) omega-3 (n-3) de cadena larga son uno de los factores más relevantes del estilo de vida que se relaciona con la demencia, composición y función cerebrales. Más de la mitad del peso seco del cerebro humano está constituido por lípidos, con un contenido muy elevado de PUFAs n-3, que sugiere un papel importante de estas moléculas en el desarrollo, maduración y envejecimiento de las estructuras y redes neurales. Entre los PUFAs n-3 que forman parte de las membranas neuronales, el ácido docosahexaenoico (DHA) es mayoritario. Constituye más del 90% de los PUFAs n-3 cerebrales, y entre el 10% y el 20% de los lípidos totales, concentrándose principalmente en la materia gris (Weiser y col., 2016).

El DHA es un ácido graso poliinsaturado de cadena larga presente en los alimentos de origen marino, incluyendo aceites de algas microscópicas y pescados grasos como el salmón, la caballa, las sardinas, el arenque, etc. (Weiser y col., 2016).

La serie completa de PUFAs n-3 se puede producir a partir del ácido α -linolénico (ALA, 18:3 n-3), a través de una serie de reacciones de desaturación, elongación y, en última instancia, reacciones de β -oxidación (Dyall, 2015). El ALA se considera un ácido graso esencial, porque los seres humanos carecen de la enzima n-3 desaturasa, requerida para su producción. En este sentido, se podría argumentar que el DHA es también un nutriente esencial, debido a la escasa actividad de los enzimas Δ 5-desaturasa y Δ 6-desaturasa, necesarios para su biosíntesis, y la competencia con el ácido linolénico (LA, 18:2 n6) en la actividad de estas enzimas. El LA, presente en elevadas cantidades en los aceites de girasol y soja, se consume normalmente en cantidades muy altas en las dietas

actuales, al igual que el ácido araquidónico (AA, 20:4 n6), lo que incrementa la concentración de PUFAs n6 en los tejidos periféricos y neurales, en detrimento de los PUFAs n-3 (Emken y col., 1994). Esto se debe a que, como han revelado numerosos estudios, existe una competición entre los diferentes ácidos grasos procedentes de la dieta por formar parte de los fosfolípidos de las membranas celulares del sistema nervioso central (SNC) (Cribb y col., 2017; Chilton y col., 2017). La relación óptima de PUFAs n6/n-3 en la dieta es de 2:1 o 1:1, mientras que en la dieta occidental actual esta relación está normalmente en el rango de entre 10:1 y 25:1 (Simopoulos, 2011).

La síntesis endógena cerebral de ácido eicosapentanoico (EPA, 20:5 n-3), docosapentanoico (DPA, 22:5 n-3) y DHA es baja comparada con su incorporación al SNC a partir de ácidos grasos libres plasmáticos. Esto sugiere que el cerebro mantiene principalmente los niveles de estos ácidos grasos mediante la absorción de los PUFA n-3 procedentes de la dieta. Los EPA, DPA y DHA entran en el cerebro con la misma facilidad desde el plasma, y parecen atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) por difusión simple (Ouellet y col., 2009). No obstante, se mantienen niveles cerebrales muy reducidos de EPA y DPA. Esto se debe a que el EPA en cerebro se oxida rápidamente o es elongado a DPA, que a su vez actúa como un precursor de DHA. El DPA sufre la β -oxidación rápidamente, disminuyendo su incorporación a los fosfolípidos de membrana y su concentración en tejido cerebral (Chen y col., 2013). Sin embargo, la biosíntesis de DHA a partir de EPA y DPA no es una fuente significativa cerebral de DHA (Chen y Bazinet, 2015). En la actualidad no está claro por qué los fosfolípidos cerebrales necesitan estar específicamente enriquecidos en DHA y contienen bajos niveles de DPA y EPA. Como hemos dicho antes, la biosíntesis de DHA implica procesos de elongación y desaturación, seguidos de una translocalización al peroxisoma para la β -oxidación. Esto no sólo es energéticamente costoso, sino que también introduce PUFAs en la membrana con un elevado potencial de oxidación. Por tanto, este enriquecimiento específico de DHA debe suponer una necesidad en los lípidos de la membrana para una correcta función neuronal y cognitiva (Dyall, 2015). El cerebro humano metaboliza aproximadamente 4 mg de DHA por día, con una vida media en este tejido de 2,5 años, mucho más larga que en los tejidos periféricos. Es importante destacar que, aunque el EPA tiene también efectos antiinflamatorios significativos en el tejido neural y la absorción de EPA y DHA en el cerebro son similares, los niveles de EPA, son extremadamente bajos en este tejido. Esta circunstancia se produce porque el EPA

Actualmente se recomienda un consumo de entre 250 y 500 mg de EPA y DHA al día (Aranceta y Pérez-Rodrigo, 2012). Sin embargo, la mayoría de la población no consume suficientes PUFAs n-3, estando la ingesta diaria occidental de DHA aproximadamente en 100 mg por día (Salem y Eggersdorfer, 2015). Muchos investigadores concluyen que es necesario aumentar la ingesta de DHA en la dieta, para alcanzar y mantener sus concentraciones cerebrales ideales y las funciones neurológicas relacionadas con este ácido graso (Salem y Eggersdorfer, 2015), además de prevenir el envejecimiento cerebral y el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como la EA (Grimm y col., 2017).

4. Objetivo

El objetivo del presente trabajo fue realizar una revisión de los datos publicados de los estudios más recientes sobre la relación de la ingesta de DHA, un ácido graso de la serie ω 3, con la función cerebral, la prevención de los procesos neurodegenerativos y la pérdida de la función cognitiva, característicos de la enfermedad de Alzheimer.

5. Metodología

Este trabajo se fundamenta en una revisión bibliográfica de los artículos científicos publicados sobre la relación de la ingesta de DHA con la función cerebral, la neurodegeneración y la enfermedad de Alzheimer. Hemos utilizado el sistema de búsqueda *Pubmed* que da libre acceso a bases de datos como MEDLINE; utilizando como palabras clave “DHA”, “neurodegeneration” y “Alzheimer disease” Así mismo, se han revisado algunos trabajos publicados de Tesis Doctorales realizadas sobre este tema en la UCM en este año.

6. Resultados y discusión

6.1.El ácido docosahexaenoico (DHA) en el cerebro

Existen evidencias del papel crucial de la nutrición en el desarrollo cerebral y, por lo tanto, en la función del SNC y el rendimiento mental de los seres humanos. La conservación de una función cerebral adecuada depende de forma significativa del mantenimiento de su composición lipídica óptima (Bryan y col., 2004). El DHA probablemente, jugó un papel importante en la evolución humana, con posibles cambios

estructurales en el encéfalo y el incremento consecuente en las habilidades cognitivas, que coincidieron con el aporte de la pesca a la dieta de los seres humanos. Los hábitats cercanos a lagos, ríos y el mar, proporcionaron fuentes dietéticas ricas en DHA, puesto que el DHA está presente en los alimentos procedentes del medio acuático. Por ello, el cambio en las dietas modernas hacia la reducción de la ingesta de PUFAs n-3 y el aumento del consumo de PUFAs n6 por el uso de aceites de girasol, soja y otras semillas, combinado con menor actividad física, ha tenido un impacto perjudicial en el desarrollo y el envejecimiento cerebrales, especialmente con respecto a la función cognitiva y el aumento de la prevalencia e incidencia de la EA (Weiser y col., 2016).

Después de la digestión de la grasa de estos alimentos de origen marino, el DHA desde el intestino pasa al plasma, principalmente como triglicérido, formando parte de los quilomicrones. Estos triglicéridos se hidrolizan en la barrera BHE a través de procesos tanto activos como pasivos en los que están implicadas lipasas endoteliales, proteínas de unión a ácidos grasos (FABP) y la apolipoproteína E (ApoE) (Chen y Subbaiah, 2013). La mayor parte de DHA presente en el SNC procede del DHA no esterificado plasmático procedente de la dieta, que atraviesa la BHE libremente. Dentro del SNC, el DHA se transporta principalmente a través de apoE producida por astrocitos, y posteriormente se incorpora a los fosfolípidos de membrana. Se almacena principalmente en los fosfolípidos fosfatidiletanolamina y fosfatidilserina, y en cantidades más pequeñas también se encuentra en la fosfatidilcolina. El contenido de DHA es mayor en las membrana de las terminales sinápticas, en el hipocampo y en la corteza cerebral, áreas asociadas a la cognición y la memoria. Por tanto, el contenido de DHA en estas estructuras puede afectar a diversos procesos fisiológicos como la memoria (Weiser y col., 2016).

Durante el desarrollo fetal, el DHA se adquiere a través de la placenta, y de la leche materna durante la lactancia. Los niveles de DHA en la leche materna pueden ser muy altos, hasta del 1,4% de los ácidos grasos totales, con un promedio de 0,32%. Estas variaciones dependen de la dieta de la madre y el número de embarazos (Brenna y col., 2007). La síntesis *de novo* de DHA puede producirse en el hígado, sin embargo, en humanos la ingesta del precursor de DHA, el ALA, no incrementa el DHA plasmático (<0.1% de eficiencia de conversión en humanos). De hecho, ni ALA ni EPA son una fuente dietética eficaz de DHA, debido a la síntesis mínima de DHA en humanos a partir de estos precursores, lo que indica que, el DHA preformado, es decir el DHA

ingerido con la dieta, es más eficaz para mantener unos depósitos tisulares óptimos (Brenna y col., 2009).

6.2.El DHA y su papel en la enfermedad de Alzheimer

La EA es la primera causa de demencia en el mundo y sus efectos fisiopatológicos están caracterizados por una atrofia irreversible del volumen cerebral (Du H. Y col., 2012). Actualmente no se conoce con certeza el inicio de este proceso neurodegenerativo, sin embargo, está completamente descrito que se asocia a la aparición de depósitos insolubles extracelulares (placas amiloideas), así como intracelulares (ovillos neurofibrilares) (Evin y Weidemann, 2002). El cerebro de pacientes con la EA presenta una marcada disminución del contenido de DHA en las balsas lipídicas de las membranas neuronales lo que favorece la formación de las placas amiloideas (Hashimoto y col., 2015).

Además, el volumen total de materia gris disminuye con la edad, coincidiendo con una disminución paralela en el contenido de DHA en los fosfolípidos de las membranas neuronales. Esta disminución del DHA cerebral puede deberse en parte a los cambios en las enzimas responsables de la acumulación de DHA en los fosfolípidos, a los cambios en su metabolismo o una reducción de la ingesta de este PUFAs n-3 en la dieta (Giusto y col., 2002). Es importante destacar que la ingesta de PUFAs n-3 en los adultos está positivamente correlacionada con el mantenimiento del volumen de la sustancia gris y en los ancianos sanos, con una correcta función cognitiva. Durante el proceso normal de envejecimiento, hay una pérdida gradual de entre el 10 y el 15% de las sinapsis neuronales totales, dando lugar a un declive cognitivo progresivo y un creciente riesgo de demencia y de la EA. Ésta pérdida de volumen cerebral es insignificante antes de los 60 años, y comienza a ser detectable normalmente a partir de los 65 años; aunque los procesos que conducen a la pérdida neuronal y al deterioro de las funciones cerebrales, pueden iniciarse en edades mucho más jóvenes (Mohajeri y col., 2015).

Muchos estudios revelan que el DHA en el SNC está implicado en procesos de neurogénesis, neurotransmisión y supervivencia celular (Belkouch y col., 2016). Una parte de estos efectos beneficiosos del DHA en el SNC son producidos porque al ser un ácido graso tan insaturado y formar parte de los fosfolípidos de membrana, confiere una gran fluidez a las membranas neuronales, manteniendo una correcta mielinización y conservando la integridad de las membranas neuronales. También influye en el

crecimiento de las neuritas del hipocampo, ya que el DHA ayuda a organizar las balsas lipídicas de la membrana (Belkouch y col., 2016). Todos estos efectos se traducen en una mejora de la capacidad de aprendizaje y la conservación del volumen cerebral y la memoria, tanto en sujetos sanos como en pacientes con la EA. De hecho, varios estudios en diferentes modelos animales han demostrado que la deficiencia de DHA en la dieta produce un deterioro en las capacidades cognitivas, como el aprendizaje y la memoria, tan característico en el envejecimiento y en la EA (Cao y col. 2009; Champoux y col., 2002). El DHA también mitiga la pérdida de estructuras intracelulares en los modelos de neurodegeneración, ayudando a mantener los axones sanos y la integridad de estructuras sinápticas necesarias para la función cognitiva (Calon y col., 2005). Los modelos animales proporcionan pruebas sólidas de que la deficiencia de DHA en la dieta produce un aumento en la relación de PUFAs n-6/n-3 en cerebro y la pérdida de memoria y capacidad de aprendizaje (Moriguchi y col. 2000, Ruiz-Roso, 2018).

6.3.El DHA y su protección frente a la inflamación y el estrés oxidativo

El envejecimiento del cerebro, y especialmente el envejecimiento patológico, se considera como una consecuencia de un proceso de inflamación crónico sostenido en el tiempo. En el cerebro de pacientes con EA son evidentes los procesos de inflamación exacerbada (Wyss-Coray T. Y col., 2006) y de estrés oxidativo (Sayre LM y col., 2007). Los pacientes con la EA, una elevada concentración de placas amiloideas, y que no muestran signos de demencia (controles de alta patología), tienen muy pocos signos de neuroinflamación y neurodegeneración (Janssen y Kiliaan, 2014; Scheltens y col., 2016), lo que sugiere que el componente inflamatorio de la EA es al menos parcialmente responsable de los signos y síntomas de la neurodegeneración y la demencia. Los cerebros de los pacientes con EA muestran altos niveles de microglía activada (células estimuladas del sistema inmunitario residentes en el SNC), y el grado de deterioro cognitivo está inversamente correlacionado con el alcance de la activación microglial, que conlleva un aumento de la inflamación y citoquinas pro-inflamatorias (Yokokura y col., 2011). Por otra parte, numerosos estudios indican que el DHA puede ayudar a prevenir o mitigar el estrés oxidativo y la neuroinflamación características de los procesos neurodegenerativos en el envejecimiento y la EA (Weiser y col., 2016). Además, el DHA aumenta la expresión proteica del factor neurotrófico BDNF (*brain-*

derived neurotrophic factor) en el cerebro, (Ruiz-Roso MB y col., 2018) que promueve la plasticidad neuronal, crítica para el aprendizaje y la memoria (Gururajan y van den Buuse, 2014).

Este potente efecto antiinflamatorio del DHA se debe a que este ácido graso es capaz de liberarse de los fosfolípidos de membrana dando lugar a productos activos llamados “mediadores especializados pro-resolución de la inflamación” (SPMs), cuya concentración se encuentra reducida en el SNC de los enfermos con EA (Wang y col., 2015). Es importante para el control de la inflamación, la formación de derivados de PUFAs n-3, mediadores especializados pro-resolución de la inflamación (SPMs) y que se ven reducidos en los enfermos de EA, donde la inflamación cerebral aumenta (Wang y col., 2015). Los SPMs, derivan todos del DHA vía ciclooxigenasa (COX) y lipoxigenasa (LOX), tienen características anti-inflamatorias y pro-resolución del proceso inflamatorio, e incluyen: protectinas, resolvinas serie-D y maresinas (Serhan y col. 2015, Ruiz-Roso 2018). Los recientes resultados del ensayo OmegAD (Wang y col. 2015), indican que los cultivos de células mononucleares de sangre periférica de pacientes con AD, que recibieron la suplementación de n-3 PUFA, mantienen los niveles de los SPMs: lipoxina A4 y resolvina D1, incluso cuando se agregan con péptido beta amiloide, mientras que los cultivos de células de los individuos controles no los mantienen. Los SPMs, como protectinas, resolvinas y maresinas, pueden promover la reparación y el crecimiento de las neuronas activando PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) y a través de su efecto activador sobre sintaxina-3 (STX-3), un receptor celular de transporte de vesículas con importante papel en el crecimiento de las neuritas (Darios y Davletov, 2006).

Se han identificado citoquinas pro-inflamatorias elevadas en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con la EA, y se ha demostrado que el propio péptido beta amiloide que forma las placas amiloideas, induce la formación de citoquinas proinflamatorias (Salminen y col., 2008). El DHA puede contrarrestar los efectos de las placas amiloideas, ya que el DHA aumenta la capacidad de la microglía de fagocitar a las proteínas que forman las placas seniles (Hjorth y col., 2013).

El DHA y sus metabolitos también pueden reducir la inflamación por la activación de PPARs, inhibición NF κ B, y activación del receptor transmembrana acoplado a proteína G (GPR120). Esto se ha confirmado por estudios observacionales que muestran que los niveles sanguíneos de PUFAs n-3 se asocian con niveles más bajos de citoquinas proinflamatorias (Kiecolt-Glaser y col., 2011). También en una cohorte de ancianos, la

suplementación con aceite de pescado durante 26 semanas, mejora el perfil de la expresión génica antiinflamatoria de células mononucleares de sangre periférica (Bouwens y col. 2010). Además, la suplementación diaria con DHA (1700 mg de DHA y 600 mg de EPA), durante seis meses, de pacientes con AD (Wang y col. 2015), en relación con los niveles basales intrahospitalarios, redujo en cultivos de sus células mononucleares de sangre periférica los niveles de citoquinas (IL-1B, IL-6) inducidas por lipopolisacáridos (LPS).

Durante el proceso de envejecimiento patológico del cerebro e incluso en algunos ancianos cognitivamente normales, la inflamación produce ovillos neurofibrilares de proteína tau que causan alteraciones en la estabilidad citoesquelética, el transporte axonal y la pérdida de contactos sinápticos. Esto puede afectar a mecanismos de extrusión de proteínas y el metabolismo energético axonal, lo que produce hiperfosforilación en tau, fugas y bloqueo axonal y finalmente la muerte celular. El DHA puede reducir los niveles de tau fosforilada, probablemente por la inhibición de de JNK1 (c-jun N-terminal quinasa 1) o Akt a través de la GSK3 β (glucógeno sintetasa quinasa-3 β) (Green y col. 2007), y ayudar a estabilizar la sustancia blanca (Janssen y Kiliaan, 2014). La activación de la vía Akt promueve la supervivencia celular a través de la inhibición de la caspasa-3, salvando las neuronas durante el estrés metabólico de la neurodegeneración.

Datos recientes que apuntan a que la fisiopatología de la EA está, al menos parcialmente, mediada por deficiencias cerebrales en la sensibilidad a la insulina y en el metabolismo de la glucosa, que conducen al estrés oxidativo y a la inflamación (De la Monte y Tong, 2014). En consecuencia, los pacientes con diabetes también son más propensos a desarrollar demencia (Velayudhan y col. 2010). Es importante señalar que en los estudios *in vitro* y en animales se ha comprobado los efectos positivos de DHA en los niveles endoteliales y gliales del receptor GLUT1 y por tanto en la captación de glucosa por el cerebro (Pifferi y col. 2010).

En la AD, los agregados extraneuronales de A β limitan la plasticidad neuronal, promueven la pérdida de memoria y aumentan la inflamación activando la microglia. El DHA puede inhibir la actividad de la β -secretasa, y por lo tanto la formación de agregados y estimular *in vitro* a la microglia para fagocitar péptido β A (Hjorth y col. 2013). La producción de β A, a partir de la proteína precursora (APP) vía β -secretasa, se reduce cuando las balsas lipídicas de la membrana están inalteradas y pueden actuar para separar la APP de la enzima. Curiosamente, hay una disminución en el contenido

de DHA en las balsas lipídicas de las células de la corteza de los pacientes con AD. Esta disminución en DHA, mejora la interacción entre la APP y la β -secretasa, lo que fomenta la amiloidogénesis en estos sujetos (Fabelo y col. 2014).

6.4.El DHA y la función cognitiva

Los lóbulos frontales del cerebro son particularmente sensibles a la disponibilidad de DHA durante su desarrollo. Estas áreas cerebrales intervienen en las funciones cognitivas de orden superior, incluida la atención sostenida, la planificación y la resolución de problemas. El lóbulo prefrontal en particular participa en el desarrollo social, emocional y conductual. Por lo tanto, es esencial mantener una composición lipídica óptima en estas regiones cerebrales, y específicamente de los niveles de DHA, durante el desarrollo y maduración del cerebro, desde la gestación hasta la infancia y adolescencia; pero tal mantenimiento es también crítico en el envejecimiento del cerebro adulto (Salem y col., 2015).

No obstante, un reciente meta análisis de Abubakari y col. (2014), de intervenciones en adultos aleatorizadas controladas, no encontraron efecto significativo de los PUFAs n-3 en las pruebas de función cognitiva. Sin embargo, los ensayos seleccionados fueron realizados con sujetos que presentaron muy diferentes condiciones cognitivas basales y/o sujetos diagnosticados con afecciones psiquiátricas, tales como depresión y esquizofrenia, que probablemente nublaron cualquier efecto medible de los PUFA n-3. Otro meta análisis reciente de Jiao y col. (2014), de 34 de intervenciones en adultos aleatorizadas controladas, concluye que la suplementación con PUFAs n-3 no produjo mejoras significativas en el rendimiento cognitivo, pero los investigadores combinaron los ensayos realizados con niños, adultos y ancianos, sin realizar ningún análisis por subgrupos en los que se considerara la edad de los sujetos o la dosis de PUFAs n-3 utilizada. Esto probablemente limitó sus conclusiones, pues la evaluación de la función cognitiva es altamente dependiente de la edad. Por el contrario, otro meta análisis realizado por Yurko-Mauro y col. en 2015, reveló que la suplementación de DHA y EPA en adultos con déficits leves de memoria, mejora los resultados de la memoria episódica, un efecto principalmente atribuible a dosis diarias de DHA por encima de 580 mg.

Los estudios observacionales sugieren una correlación en adultos sanos entre los niveles sanguíneos de DHA y la función cognitiva. Por ejemplo, en personas de 35 a 54 años

sin trastornos neuropsiquiátricos y sin uso suplementario de aceite de pescado, los niveles séricos más altos de DHA se asociaron con un mejor razonamiento no verbal, flexibilidad mental, memoria y vocabulario (Janssen y Kiliaan, 2014). Las intervenciones en adultos aleatorizadas controladas, en general encuentran diferentes resultados sobre el efecto en la cognición de los suplementos de DHA y otros PUFAs n-3. Por ejemplo, la suplementación diaria durante 12 semanas de adultos sanos de 18 a 70 años de edad con 850 mg de DHA y 630 mg de EPA, no tuvo efecto apreciable sobre la cognición (Rogers y col., 2008). Del mismo modo, la suplementación de adultos jóvenes (de 18 a 35 años) con 1000 mg de DHA y 200 mg de EPA durante 12 semanas no tuvo efectos cognitivos significativos (Jackson y col., 2012). Por el contrario, Stonehouse y col. (2013) describen una mejoría frente a placebo de la memoria episódica y la memoria de trabajo (capacidad de manipulación de la memoria a corto plazo), en adultos de 18 a 35 años a los que suministraron diariamente, durante seis meses, un suplemento elevado de DHA (1160 mg de DHA y 170 mg de EPA). En su excelente revisión de este tema, Weiser y col. (2016) indican que la detección significativa de los efectos cognitivos en adultos del DHA, requiere niveles sustanciales de DHA suministrados en períodos de tratamiento prolongado y utilizar una cohorte experimental con un rango de edad relativamente estrecho.

6.5.El DHA y las alteraciones cerebrovasculares

El cerebro es el órgano más perfundido del cuerpo humano y las enfermedades cardiovasculares, asociadas con el envejecimiento, aumentan el riesgo de desarrollar demencia (Roher y col., 2012). La demencia vascular es la segunda forma más común de demencia, detrás de la demencia tipo Alzheimer. Además, las reducciones en el flujo sanguíneo cerebral y las patologías vasculares también se encuentran normalmente en los pacientes enfermos con la EA (Roher y col., 2012). En este sentido, los conocidos beneficios cardiovasculares del DHA conducen a lo largo de la edad adulta a una mejor perfusión del cerebro. Estos beneficios incluyen: una presión arterial más baja, una mayor vasoreactividad, disminución de la síntesis hepática de triglicéridos y reducción de la agregación plaquetaria (Mozaffarian y Wu, 2012).

Jackson y col. (2012) suministraron diariamente a adultos jóvenes suplementos de un aceite rico en DHA, un aceite rico en EPA o placebo durante 12 semanas y comprobaron en el grupo de DHA, frente a placebo, un aumento del flujo sanguíneo

cerebral, medido por los niveles de oxígeno en la hemoglobina. Por el contrario, no hubo ningún efecto con el suplemento de EPA sobre este parámetro. Esto está en línea con los resultados Beydoun y col. (2007), que observaron en individuos de mediana edad hipertensos y dislipidémicos, una correlación positiva entre los niveles plasmáticos de PUFAs n-3 y el rendimiento cognitivo. Además, esta correlación fue más fuerte que la observada en los individuos sanos. Por último, Baierle y col. (2014) encuentran que, tanto el aumento de los niveles sanguíneos de homocisteína (la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo de arteriosclerosis coronaria), como la reducción de los niveles séricos de DHA, se asociaban con un menor rendimiento cognitivo en ancianos sanos.

7. Conclusión

Aunque en investigación básica se ha comprobado el papel neuroprotector del DHA en el envejecimiento y la demencia, este es un área de trabajo emergente y que necesita más ensayos clínicos, dados los resultados limitados, pero prometedores, obtenidos hasta ahora. En los estudios de intervención, se debería tener en cuenta la elevada vida media cerebral del DHA y la alta variabilidad interindividual de su consumo por la población, así como otros factores de riesgo de demencia y EA, por ejemplo homocigosis apoE4, proteína C reactiva e IL6 elevadas, etc. Por ello, estos estudios requieren un número muy elevado de participantes.

Teniendo en cuenta que el envejecimiento del cerebro se produce durante décadas antes de que aparezcan los primeros síntomas de neurodegeneración, parece apropiada la recomendación general de mantener un consumo adecuado de DHA en toda la edad adulta, independientemente del deterioro cognitivo o la discapacidad, dada la información sustancial existente sobre su efecto beneficioso en la prevención de los procesos degenerativos. Las etapas finales de la EA son en gran medida intratables, por lo que debe hacerse hincapié en los usos terapéuticos profilácticos y precoces del DHA, así como el aumento de la ingesta de pescado y derivados en la dieta occidental.

8. Bibliografía

Abubakari A.R. Naderali M.M. Naderali E.K. Omega-3 fatty acid supplementation and cognitive function: Are smaller dosages more beneficial? *Int. J. Gen. Med.* 2014; 7: 463–473.

Aranceta J. Pérez-Rodrigo C. Recommended dietary reference intakes, nutritional goals and dietary guidelines for fat and fatty acids: A systematic review. *Br. J. Nutr.* 2012; 107: S8–S22.

Baierle M. Vencato P. Oldenburg L. Bordignon S. Zibetti M. Trentini C. Duarte M. Veit J. Somacal S. Emanuelli T. Fatty acid status and its relationship to cognitive decline and homocysteine levels in the elderly. *Nutrients.* 2014; 6: 3624–3640.

Beydoun M.A. Kaufman J.S. Satia J.A. Rosamond W. Folsom A.R. Plasma n-3 fatty acids and the risk of cognitive decline in older adults: The atherosclerosis risk in communities study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85: 1103–1111.

Belkouch M. Hachem M. Elgot A. Van A.L. Picq M. Guichardant M. Lagarde M. Bernoud-Hubac N. The pleiotropic effects of omega-3 docosahexaenoic acid on the hallmarks of Alzheimer's disease. *J Nutr Biochem.* 2016; 38: 1-11.

Bouwens M. Bromhaar M.G. Jansen J. Muller M. Afman, L.A. Postprandial dietary lipid-specific effects on human peripheral blood mononuclear cell gene expression profiles. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 91: 208–217.

Brenna J.T. Varamini B. Jensen R.G. Diersen-Schade D.A. Boettcher J.A. Arterburn L.M. Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85: 1457–1464.

Brenna J.T. Salem N. Jr. Sinclair A.J. Cunnane S.C. Alpha-linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids.* 2009; 80: 85–91.

Bryan J. Osendarp S. Hughes D. Calvaresi E. Baghurst K. van Klinken J.W. Nutrients for cognitive development in school-aged children. *Nutr. Rev.* 2004; 62: 295–306.

Calon F. Lim G.P. Morihara T. Yang F. Ubeda O. Salem N. Frautschy S.A. Cole G.M. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acid depletion activates caspases and decreases

NMDA receptors in the brain of a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Eur. J. Neurosci.* 2005; 22: 617–626.

Champoux M. Hibbeln JR. Shannon C. Majchrzak S. Suomi SJ. Salem N. Fatty acid formula supplementation and neuromotor development in rhesus monkey neonates. *Pediatr. Res.* 2002; 51: 273-281.

Chen C.T. Domenichiello A.F. Trépanier M.O. Liu,Z. Masoodi M. Bazinet R.P. The low levels of eicosapentaenoic acid in rat brain phospholipids are maintained via multiple redundant mechanisms. *J. Lipid Res.* 2013; 54: 2410–2422.

Chen C.T. Bazinet R.P. Beta-oxidation and rapid metabolism, but not uptake regulate brain eicosapentaenoic acid levels. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids.* 2015; 92: 33–40.

Darios F. Davletov B. Omega-3 and omega-6 fatty acids stimulate cell membrane expansion by acting on syntaxin 3. *Nature.* 2006; 440: 813–817.

De Bruijn R.F. Bos M.J. Portegies M.L. Hofman A. Franco O.H. Koudstaal P.J. Ikram M.A. The potential for prevention of dementia across two decades: the prospective, population-based Rotterdam Study. *BMC Med.* 2015; 13: 132.

De la Monte S.M. Tong M. Brain metabolic dysfunction at the core of Alzheimer's disease. *Biochem. Pharmacol.* 2014; 88: 548–559.

Dyall S.C. Michael G.J. Michael-Titus A.T. Omega-3 fatty acids reverse age-related decreases in nuclear receptors and increase neurogenesis in old rats. *J. Neurosci. Res.* 2010; 88: 2091–2102.

Dyall S.C. Long-chain omega-3 fatty acids and the brain: a review of the independent and shared effects of EPA, DPA and DHA. *Front Aging Neurosci.* 2015; 21 (7): 52.

Emken E.A. Adlof R.O. Gulley R.M. Dietary linoleic acid influences desaturation and acylation of deuterium-labeled linoleic and linolenic acids in young adult males. *Biochim. Biophys. Acta* 1994; 1213: 277–288.

Fabelo N. Martin V. Marin R. Moreno D. Ferrer I. Diaz M. Altered lipid composition in cortical lipid rafts occurs at early stages of sporadic Alzheimer's disease and facilitates APP/BACE1 interactions. *Neurobiol. Aging*. 2014. 35: 1801–1812.

Garcés M. Crespo C. Finkel L. y Arroyo M. Estudio sobre las enfermedades neurodegenerativas en España y su impacto económico y social. Ed: UCM y Alianza Española de Enfermedades Neurodegenerativas. Madrid. 2016. 1-175.

García González J. M. ¿Por qué vivimos más? Descomposición por causa de la esperanza de vida española de 1980 a 2009. *Revista Española de Investigaciones Sociológicas*. 2014; 51. <http://doi.org/10.5477/cis/reis.148.39>.

Genin E. Hannequin D. Wallon D. Sleegers K. Hiltunen M. Combarros O. Bullido M.J. Engelborghs S. De Deyn P. Berr C. Pasquier F. Dubois B. Tognoni G. Fiévet N. Brouwers N. y col. APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. *Mol Psychiatry* 2011; 16: 903-07.

Green K.N. Martinez-Coria H. Khashwji H. Hall E.B. Yurko-Mauro K.A. Ellis L. LaFerla F.M. Dietary docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid ameliorate amyloid-beta and tau pathology via a mechanism involving presenilin 1 levels. *J. Neurosci*. 2007; 27: 4385–4395.

Guerreiro R. Hardy J. Genetics of Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*. 2014; 11: 732–37.

Gururajan A. van den Buuse M. Is the mtor-signalling cascade disrupted in schizophrenia? *J. Neurochem*. 2014; 129: 377–387.

Hjorth E. Zhu M. Toro V.C. Vedin I.; Palmblad J. Cederholm T. Freund-Levi Y.; Faxen-Irving G.; Wahlund L.O. Basun H. Omega-3 fatty acids enhance phagocytosis of Alzheimer's disease-related amyloid- β 42 by human microglia and decrease inflammatory markers. *J. Alzheimer's Dis*. 2013; 35: 697–713.

Janssen C.I. Kiliaan A.J. Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) from genesis to senescence: the influence of LCPUFA on neural development, aging, and neurodegeneration. *Prog Lipid Res*. 2014; 53:1-17.

Jackson P.A. Reay J.L. Scholey A.B. Kennedy D.O. DHA-rich oil modulates the cerebral haemodynamic response to cognitive tasks in healthy young adults: A near infrared spectroscopy pilot study. *Br. J. Nutr.* 2012; 107: 1093–1098.

Jiao J. Li Q. Chu J. Zeng W. Yang M. Zhu S. Effect of n-3 PUFA supplementation on cognitive function throughout the life span from infancy to old age: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014; 100: 1422–1436.

Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol Psychiatry* 2015; 77: 43-51.

Kiecolt-Glaser J.K. Belury M.A. Andridge R. Malarkey W.B. Glaser R. Omega-3 supplementation lowers inflammation and anxiety in medical students: A randomized controlled trial. *Brain Behav. Immun.* 2011; 25: 1725–1734

Mohajeri M.H. Troesch B. Weber P. Inadequate supply of vitamins and DHA in the elderly: Implications for brain aging and Alzheimer-type dementia. *Nutrition.* 2015; 31: 261–275.

Moriguchi T. Greiner R.S. Salem N. Jr. Behavioral deficits associated with dietary induction of decreased brain docosahexaenoic acid concentration. *J. Neurochem.* 2000; 75: 2563–2573.

Mozaffarian D. Wu J.H. (n-3) fatty acids and cardiovascular health: are effects of EPA and DHA shared or complementary? *J Nutr.* 2012; 142(3):614S-625S.

Norton S. Matthews F.E. Barnes D.E. Yaff E.K. Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 788-94.

Novak E.M. Dyer R.A. Innis S.M. High dietary omega-6 fatty acids contribute to reduced docosahexaenoic acid in the developing brain and inhibit secondary neurite growth. *Brain Res.* 2008; 1237: 136–145.

Ouellet M. Emond V. Chen C.T. Julien C. Bourasset F. Oddo S. LaFerla,F.;Bazinet,R.P. Calon F. Diffusion of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids through the blood-brain barrier: an *in situ* cerebral perfusion study. *Neurochem. Int.* 2009; 55: 476–482.

Pifferi F. Jouin M. Alessandri J.M. Roux F. Perriere, N. Langelier B. Lavalie M. Cunnane S. Guesnet P. n-3 long-chain fatty acids and regulation of glucose transport in two models of rat brain endothelial cells. *Neurochem. Int.* 2010; 56: 703–710.

Rogers P.J. Appleton K.M. Kessler D. Peters T.J. Gunnell D. Hayward R.C. Heatherley S.V. Christian L.M. McNaughton S.A. Ness A.R. No effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid (EPA and DHA) supplementation on depressed mood and cognitive function: A randomised controlled trial. *Br. J. Nutr.* 2008; 99: 421–431.

Roher A.E. Debbins J.P. Malek-Ahmadi M. Chen K. Pipe J.G. Maze S. Belden C. Maarouf C.L. Thiyyagura P. Mo H. Cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Vasc. Health Risk Manag.* 2012; 8: 599–611.

Ruiz-Roso MB. Efectos del DHA con baja concentración de ácido fitánico en un modelo experimental de la enfermedad de Alzheimer. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina UCM. 2018. Madrid.

Salem, N. Eggersdorfer M. Is the world supply of omega-3 fatty acids adequate for optimal human nutrition? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2015; 18: 147–154.

Salminen A. Ojala J. Suuronen T. Kaarniranta K. Kauppinen A. Amyloid-beta oligomers set fire to inflammasomes and induce Alzheimer's pathology. *J. Cell. Mol. Med.* 2008; 12: 2255–2262.

Serhan C.N. Dalli J. Colas R.A. Winkler J.W. Chiang N. Protectins and maresins: New pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1851: 397–413.

Scheltens P. Blennow K. Breteler M.M. de Strooper B. Frisoni G.B. Salloway S. Van der Flier W.M. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2016; 388(10043):505-17.

Simopoulos A.P. Evolutionary aspects of diet: The omega-6/omega-3 ratio and the brain. *Mol. Neurobiol.* 2011; 44: 203–215.

Stonehouse W. Conlon C.A. Podd J. Hill S.R. Minihane A.M. Haskell C. Kennedy D. DHA supplementation improved both memory and reaction time in healthy young adults: A randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013; 94: 1134–1143.

Velayudhan L. Poppe M. Archer N. Proitsi P. Brown R.G. Lovestone S. Risk of developing dementia in people with diabetes and mild cognitive impairment. *Br. J. Psychiatry.* 2010; 196: 36–40.

Vermeer S.E. Prins N.D. den Heijer T. Hofman A. Koudstaal P.J. Breteler M.M. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1215–1222.

Virtanen J.K. Siscovick D.S. Lemaitre R.N. Longstreth W.T. Spiegelman D. Rimm E.B. King I.B. Mozaffarian D. Circulating omega-3 polyunsaturated fatty acids and subclinical brain abnormalities on MRI in older adults: The Cardiovascular Health Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2013; 2(5): e000305-2.

Wang X. Hjorth E. Vedin I. Eriksdotter M. Freund-Levi Y. Wahlund L.O. Cederholm T. Palmblad J. Schultzberg M. Effects of n-3 FA supplementation on the release of proresolving lipid mediators by blood mononuclear cells: The OmegAD study. *J. Lipid Res.* 2015; 56: 674–681.

Weiser M.J. Butt C.M. Mohajeri M.H. Docosahexaenoic Acid and Cognition throughout the Lifespan. *Nutrients.* 2016; 8(2): 99-139.

World Health Organization; WHO. Mental health action plan 2013-2020. World Health Organization. 2013.

Yokokura M. Mori N. Yagi S. Yoshikawa E. Kikuchi M. Yoshihara Y. Wakuda T. Sugihara G. Takebayashi K. Suda S. In vivo changes in microglial activation and amyloid deposits in brain regions with hypometabolism in Alzheimer's disease. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2011; 38: 343–351.

Yurko-Mauro K. McCarthy D. Rom D. Nelson E.B. Ryan A.S. Blackwell A. Salem N. Stedman, M. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimer's Dement.* 2010; 6: 456–464.