UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Endocrinologìa Experimental

DOCTORADO DE NEUROCIENCIAS

Juan Ariel Jara Guerrero



Àcidos Grasos Omega-3

Como Generadores de una Buena Plasticidad Cerebral Y mantenimiento de una Òptima Salud Mental

EL Daño irreversible Cerebral de las Grasas Industriales y Saturadas

Las Implicancias en la Salud Pública

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

Dr. Juan Ariel Jara Guerrero
Doctorando en Neurociencia
Universidad Complutense de Madrid

Bajo la Direcciòn de los Doctores:
Dr. D. Jesùs Trezguerres
Dra. Marina Diaz Marsà

Madrid, 2013

MEJORÍA DE LA SALUD MENTAL CON GRASAS MARINAS OMEGA-3

EL Daño irreversible Cerebral de las Grasas Industriales y Saturadas

Las Implicancias en la Salud Pública

Dr. Juan Ariel Jara Guerrero
Doctorando en Neurociencia
Universidad Complutense de Madrid
Junio-2011

TRABAJO CONCURSANTE EN EL PREMIO CARLOS IV DE INVESTIGACIÓN EN MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA (2da. Edición; Julio 2010).

ABSTRACT

Abdominal obesity and depression–anxiety show similar neuroendocrine abnormalities. Diets with high *n*-6:*n*-3 PUFA ratios may enhance the risk for both depression and inflammatory diseases. Changes in erythrocyte and brain concentrations of Omega-3 PUFA are positively associated with changes in cognitive or behavioral performance. The synergistic interaction of environmental and genetic factors likely contributes to the etiology of mental diseases. Higher blood (n-3) fatty acids were associated with reduced cognitive decline and an epidemiological studies associating increased fish consumption with reduced risk for dementia, including Alzheimer and mental disorders.

Omega (n)-3 and n-6 fatty acids are important membrane components of neurons and immune cells, and related to psychiatric and inflammatory diseases. Increased ratio of n-6/n-3 in the blood has been reported in depressed patients and in students following stress exposure. If depression may precede dementia, DHA may help suppress insulin/neurotrophic factor signaling deficits, neuroinflammation, and oxidative damage that contribute to synaptic loss and neuronal dysfunction in dementia.

DHA increases brain levels of neuroprotective brain-derived neurotrophic factor and reduces the Omega-3 fatty acids that have been implicated in promoting neuroinflammation, neurodegeneration and mental diseases. Lower concentrations of n−3 PUFAs have been reported to be associated with cognitive impairment and dementia, but also with depression.
The Omega-3 fatty acids, particularly eicosapentaenoic acid (ethyl-EPA) suppresses inflammation and has antidepressant properties (Song, 2004).

The epidemic character of depressive disorders has prompted further research into dietary habits that could make an etiological contribution. One clear change in the diet of the population in developed countries has been the replacement of omega-3 polyunsaturated fatty acids by saturated fats and trans-fats as well as by omega-6 polyunsaturated fatty acids. Omega-3 and omega-6 fatty acids are essential fatty acids, and are crucial for

human brain health. Total erythrocyte n−3 PUFA concentrations are positively associated with cognitive function, particularly in older people with depression. Causal relations exist between micronutrient deficiencies and brain function and may be preventable as soon as possible in the concern of world public health.

Epidemiological studies have demonstrated a positive association between omega-3 deficits and mood disorders. As for treatment, there is convincing evidence that add-on omega-3 fatty acids to standard antidepressant pharmacotherapy results in improved mood. On the contrary, a higher dietary intake of Trans fatty acids results in the proinflammatory effect with numerous pathological cardiac and mental consequences.

Depressive symptoms and *n*-6:*n*-3 ratios worked together to enhance proinflammatory cytokines: nutrition and anxiety can have both independent and interactive negative impacts on health: Strongly in sedentary and Insulin resistant subjects, diet regulate anxiety and depression (Murphy, Int J Endocrinol. 2013). Depression—itself is a potential risk factor for cognitive decline, irritability mood and violence, in a vicious cyrcle.

The brain is one of the organs with the highest level of lipids.. Brain lipids, formed of fatty acids, participate in the structure of membranes, for instance 50 % fatty acids are polyunsaturated in the gray matter, 1/3 are of the omega-3 family, and are thus of dietary origin. The omega-3 participated in one of the first experimental demonstration of the effect of dietary substances (nutrients) on the structure and function of the brain. Polyunsaturated fatty acid content of the brain could be involved in psychiatric diseases and in the cognitive decline of ageing.

Omega-3 fatty acids appear effective in the prevention of stress, however their role as regulator of mood is recently demonstrated. Indeed, they play a role in the prevention of some disorders including depression (especially post partum), as well as in dementia, particularly Alzheimer's disease, and the role in major depression and bipolar disorder is now documented.

Major depressive disorder and diabetes mellitus type II are two of the major health challenges of our time, and it has been shown that both disorders are highly co-morbid with a bi-directional connection between the diseases, because a chronic high fat diet, that is, an obesogenic western diet.

Brain insulin resistance alters dopamine turnover and induces anxiety and depressive-like behaviors. It has been demonstrate a potential molecular link between central insulin resistance and behavioral disorders. Improving central insulin signaling could lead to new therapeutic approaches for treatment of mood disorders (Kleinridders, Proc Natl Acad Sci U S A. 2015). Evidence for central synthesis of insulin is now substantial and improving insulin resistance is urgent in the reduction of cognitive and mental disorders.

HIPOTESIS:

Demostrar que el incremento exògeno de los ácidos grasos poli-insaturados PUFA Omega-3 mejora la Salud Mental, en particular por mejorar la sensibilidad de la Insulina cerebral, la hormona que regula la neurofisiología humana; y sobre todo en el síndrome de Resistencia a la Insulina, la epidemia actual que predispone a la patología afectiva y psiquiátrica, particularmente por alterar la captación cerebral de glucosa, sustrato fisiopatológico precoz (y que precede a la neuroinflamación excitotóxica) para la generación de modelos experimentales de demencia (García-Bueno, 2007; Weinstock, 2004); pues existe sólida evidencia de la insulina es un factor clave trófico en la supervivencia neuronal, y que su alteración central y la alteración precoz en la regulación metabólica de la glucosa cerebral ea la causa de los desórdenes neurodegenerativos (Blum-Degen, 1995, rev); y **ante la evidencia substancial de la síntesis cerebral de insulina en humanos** (McNay, 2011, rev), es posible y perentorio corregir ahora el daño cognitivo y mental de la humanidad.

OBJETIVOS:

1- Difundir la evidencia demostrada: que el mayor aporte nutricional de los PUFA Omega-3 mejora la Salud Mental en la población general, sobretodo porque mejora la acción fisiológica y sensibilidad de la insulina a nivel central y periférico.
2- Difundir y demostrar que las grasas PUFA Omega-3 pueden optimizar la salud mental del individuo, en especial de aquel paciente ambulatorio con alto grado permanente de estrés
3- Demostrar y difundir que las grasas PUFA Omega-3 potencialmente reducen la gravedad de la patología psiquiátrica.
4- Difundir que las grasas Omega-3 potencialmente pueden disminuir la extensión y gravedad de la ansiedad /irritabilidad y violencia en el sujeto ambulatorio.
5- Difundir las bases biológicas de la Psiquiatría Moderna (ya demostradas y evidenciadas desde hace tres lustros en Europa): la Psicoendocrinoinmunología se consolida extensamente y sienta las bases de las ciencias biológicas y de la medicina actual (Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF y Glaser R Psychoneuroimmunology and Psychosomatic Medicine: Back to the Future: Psychosomatic Medicine 2002; 64)(ver en justificación).

6- Difundir la Psico-Neuro-Endocrinología como ciencia emergente en el ejemplo de cómo la mejoría en la acción integral de la Insulina (con la nutrición clínica y reducción importante del sedentarismo) mejora la gravedad y extensión de la Ansiedad en la población actual.
7- Enfatizar cómo los Nutrientes son cruciales para la aparición de cambios agudos en la función mental (Delirio; Demencia Aguda) algo muy antiguo; y que hoy, más que nunca, es una patente expresión actual de la integración de las Neurociencias, en particular la Nutrición Molecular y la Psico-Neuro-inmuno-endocrinología (Sanford, Clinical Nutrition and Metabolic Care 2014; 17(1):45-50)(ver al final).
8- Difundir ante la población médica que la Insulina tiene una acción cerebral determinante: modula la neurotransmisión, regulando la neurogénesis (que existe en el adulto) en el hipocampo, determinante en la consecución y mantenimiento de la regulación de los desórdenes del afecto (Becker, Trends Cogn Sci 2007; 11 (2):70-69).
9- Difundir la estrecha interrelación (biológica, metabólica e inflamatoria) bidireccional (y de comorbilidad) entra la enfermedad depresiva y la diabetes tipo 2.
10-Difundir la evidencia apabullante: el deterioro cognitivo / emocional global depende sustancial y de manera determinante del estilo de vida; particularmente de la nutrición actual inflamatoria, que dañan invariablemente la plasticidad cerebral (adaptación permanente al cambio /estrés).
11-Establecer entre la comunidad médica general el concepto demostrado de que: la modulación nutricional de la insulina, y su señalización integral (periférica y central) influye decisivamente en el establecimiento o no de una óptima salud mental; dado que el deterioro en su acción a nivel cerebral juega un papel determinante en la aparición de la neuropatología mental (Holden RJ: The role of Brain Insulin in The Neurophysiology of Serious Mental Disorders: Review: Medical Hipotheses 1999; 52(3):193-200).
12-Señalar ante la comunidad médica y el público en general que el consumo crónico de alimentos altos en grasas "agradables" en presencia de sobrepeso u obesidad abdominal altera la plasticidad cerebral y los circuitos de recompensa, promoviendo estados emocionales negativos y alterando el estado de saciedad (Sharma S, Fulton S Diet-induced obesity promotes depressive-like behaviour that is associated with neural adaptations in brain reward circuitry *International Journal of Obesity 2012* (ver al final, ref.194).
13-Divulgar la evidencia epidemiológica establecida en 27 años: la Obesidad mantenida durante los años medios de la vida incrementa el riesgo de demencia futura y de manera independiente de las condiciones comórbidas (Whitmer; BMJ 2005; 330:1360). Nosotros afirmamos que este riesgo será en extremo elevado en población por completo sedentaria y diabética; pues la diabetes por sí misma es un factor muy

importante de riesgo para demencia.

14- Reducir el alarmante incremento, en particular en España y el resto de Europa, de los desórdenes neurocognitivos del niño, como el desórden de hiper-actividad y déficit de atención (y su sintomatología depresiva); el cual, está asociado significativamente a un imbalance en la ingesta Omega-6/Omega-3 (Schuchardt JP, Huss M, Stauss-Grabo M, Hahn A Significance of Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids (PUFAs)for the Development and Behaviour in Children Eur J Pediatr 2010; 169:149-164

15- Que la opinión pública comprenda que la Malnutrición por Exceso o por Defecto (exceso de macronutrientes y defecto en micronutrientes) es una situación estresante especial, donde el sistema nervioso es suceptible a desequilibrarse a causa de los desequilibrios hormonales fisiológicos alterados (Fazaa and Gharbi: SYSTÈME SYMPATHIQUE ET DÉNUTRITION. Méd et Nutr 1996; 32 (3).

JUSTIFICACIÓN:

1- Como lo ha demostrado un elegante estudio español, los lípidos dietéticos son potenciales reguladores de la función de la célula, particulamente de los acinos pancreáticos (Yago, 2003), lo que una vez comprueba la profunda modificación que las grasas ingeridas ejercen sobre la estructura y función de las membranas lipídicas de todas las células (Clandinin, 1992).

2- Las concentraciones de ácidos grasos poli-insaturados (PUFA) séricos predicen la respuesta inflamatoria citokina-dependiente al estrés psicológico en humanos (Maes, 2000).

3- La deficiente acción biológica de la insulina (Insulinoresistencia) es el eslabón metabólico entre la patología depresiva y las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas; ella contribuye poderosamente a la fisiopatología de los desórdenes depresivos (Ramasubbu, 2002, rev).

4- Modelos de depresión experimental –ratas bulbectomizadas del tracto olfatorio- revierten sus cambios inflamatorios centrales y periféricos, además de su conducta, con suplementos del ácido Omega-3 Eicosapentanoico- EPA (Song, 2009).

5- La evidencia demostrada: el ácido graso Docosa-hexanoico –DHA- ácido de cadena larga Omega-3 (con mayor acción central y cerebral) promueve y refuerza directamente la Diferenciación neuronal (Katakura, 2009).

6- Una dieta deficiente en ácido graso PUFA Omega-3 DHA (Docosahexanoico) causa transtornos de conducta en roedores por inducir un déficit cerebral de Omega-3 (y alteraciones en la neurotransmisión central) (Géraldine, 2010).

7- Existe una neurobiología de la Agresión, en concreto promovidas por las proteínas inmunológicas denominadas citokinas (Zalcman, 2006), incrementadas profundamente por el tejido adiposo, un tejido inmuno/endocrino inflamatorio (Orban, 1999; Fontana, rev. 2008).
8- La Hostilidad y la Agresión en el hombre "sano" está asociada a una mayor expresión Del Tumor Necrosis Factor (TNF) (Suarez, 2000), estimulada por endotoxina; y un aumento de interleukina-6 sérica, todo lo cual expresa una inflamación sistémica oculta.
9- Una deficiencia crónica dietética de ácidos grasos PUFA Omega-3 origina modificaciones en la función cerebral frontal y pre-frontal (dependientes de la neurotransmisión dopaminérgica, afectando el sistema mesocórticolímbico (Zimmer, 1998, Zimmer, 2002), lo cual afecta fisiológicamente la motivación y regulación de los afectos en el ser humano.
10-La deficiencia cerebral del ácido PUFA Omega-3 Docosahexanoico DHA, causada por una equívoca dieta actual, pobre en Omega-3, daña la adecuada neurotransmisión especialmente noradrenérgica (Géraldine, 2010).
11-La Resistencia a la Insulina, expresada como Obesidad visceral (o abdominal oculta, e independientemente del peso total) es el síndrome epidémico de la civilización actual (Bjorntorp, 1993), y profundamente anxiogènico.
12-Los hombres con obesidad abdominal tienen síntomas compatibles con Ansiedad y Depresión (Ahlberg, 2002); y a la inversa: la esquizofrenia y la patología bipolar presentan una altísima prevalencia de sobrepeso, hiperglicemias, dislipidemias y diabetes(síndrome metabólico)(Newcomer, 2007, rev.)
13-Este síndrome inflamatorio también llamado Síndrome de Resistencia a la Insulina está difusamente extendido en los niños, agravado permanentemente por el sedentarismo y la nutrición actual, claramente inflamatoria (Warnberg, 2008).
14-In vivo, en humanos, las grasas Omega-3 han demostrado fehacientemente reducir la demencia inicial (Palmbland, 2007), gradualmente, y de manera particular, por elevar la sensibilidad a la insulina en sujetos con Insulinoresistencia (Kuda, 2009).
15-La insuficiente acción de la insulina central – ó la resistencia a sus efectos neuroprotectores - bloquea la función cognitiva: altos niveles centrales de insulina mejora la performance y las capacidades de la memoria y la modulación emocional en humanos (Nichols, 2001).
16-Adicionalmente, los ácidos grasos Omega-3 previenen la inflamación del tejido adiposo inducida por una dieta rica en grasas (Todoric, 2006).
17-Los ácidos grasos poli-insaturados PUFA (Omega-6 y Omega-3), (los cuales compiten por su acción biológica y molecular celular) son reguladores de la acción y expresión de genes (Sessler, 1998), y por ello - y por la mejoría integral de la sensiblidad a la insulina- poderosos moduladores fisiológicos

y fisiopatológicos de la función inmune (Stulnig, 2003).

18-Las manifestaciones psicóticas –y los desórdenes neurodegenerativos emergen hoy ante la agresión profunda de la alimentación moderna, la cual minimiza los probados efectos de las grasas Omega-3, las cuales pueden prevenir y tratar la mayoría de episodios psicóticos y la demencia por neurodegeneración (Saugstad, 2006)

19-Una dieta rica en grasas Omega-3 (particularmente el ácido Eicosapentanoico- EPA-) revierte el aumento central neuroinflamatorio de la Interleukina-1 (en roedores), la misma que es ansiogénica debido a su estimulación poderosa de la Corticosterona (cortisol en humanos); confirmando su efecto anti-inflamatorio y antidepresivo (Song, 2004).

20-La enfermedad depresiva presenta una excesiva respuesta inflamatoria mediada por las proteínas inmunes llamadas citokinas, las cuales se secretan excesivamente en respuesta a las endotoxinas intestinales (Maes, 2008).

21-Un aumento en la proporción de Omega-6 /Omega-3 en sangre es reiteradamente confirmada en estudiantes normales sometidos a estrés intenso (y en pacientes deprimidos); y a la inversa: una reducción significativa del radio sanguíneo Omega-6/Omega-3, por un aumento drástico en las grasas dietéticas Omega-3 (Pescado marino) reduce los cambios en la conducta y los síntomas depresivos en jóvenes normales y pacientes depresivos (Song, 2004).

22-El riesgo de padecer enfermedades inflamatorias crónicas (desde la diabetes, cáncer, pudiendo alcanzar a la patología mental) depende poderosamente del tipo de grasas exógenas consumidas: existe la evidencia molecular que los ácidos grasos saturados son poderosamente inflamatorios (Lee, 2006).

23-Los ácidos grasos tienen un importante efecto sobre el performance cognitivo como en el metabolismo del hipocampo, responsable inicial de la cognición y de la modulación de los afectos: mientras las grasas saturadas dañan el metabolismo cerebral del hipocampo, la memoria y la cognición, las grasas insaturadas, particularmente los PUFA Omega-3 los mejoran (Cotero, 2010).

24-Ante la dieta occidental, naturalmente rica en grasas inflamatorias Omega-6 (ácido araquidónico y derivados), es necesario incrementar drásticamente el radio Omega-3/Omega-6 en sangre para revertir las anormalidades conductuales y cognitivas (aprendizaje, memoria) inducidas por el significativo déficit de las grasas Omega-3 (Ikemoto, 2001, Song, 2004), profundamente anti-inflamatorias (Calder, 2006).

25-La Insulina es un importante neuromodulador, actuando como un neurotransmisor basal y controlando particularmente la excitotoxicidad en situaciones de estrés (Gerozissis, 2003). Su mejora se produce progresivamente con la dieta rica en grasas poli-insaturadas Omega-3.

26-En modelos genéticos de depresión (roedores),se ha confirmado recientemente que una dieta alta en grasas (o diabetogénica) predispone y/o exacerba conductas depresivas por el alto

estrés metabólico e inflamatorio originado (Abilgaard, 2011).

27-Recientemente se ha confirmado el determinante rol que cumple la nutrición en la permeabilidad intestinal y en la disfunción específica del sistema endocrino-inmune el cual afecta al Eje Cerebro-Intestino (Brain - Gut Axis): así la mal nutrición, al modular poderosamente la microbiota e inmunidad intestinal sería el eslabón entre el eje Intestino –Cerebro y los desórdenes neuropsiquiátricos (Fetissov, 2011).

28-Las capacidades cognitivas (aprendizaje, memoria), así como la conducta afectiva y emocional ("Mood") son moduladas profundamente por la nutrición, la cual, desde el útero materno regula la neurogénesis.

29-A la fecha, una acumulativa evidencia interrelaciona la conducta emocional y la cognición con la neurogénesis, que ocurre permanentemente en el hipocampo(Zainuddin, 2012, rev). Y la neurogénesis es sensible a la deficiencia relativa o absoluta de los ácidos grasos PUFA Omega-3 (n-3).

30-Si los carbohidratos influyen en el humor y la conducta, (Whurtman, 1995, Klaassen, 1998, Argyropoulos, 2004, Markus, 2007), (particularmente mediante alteraciones en el transporte del triptófano dependientes de la insulina), en mayor grado lo harán los ácidos grasos PUFA Omega-3, quienes modulan la expresión de genes cerebrales, modificando la plasticidad sináptica (Puskas, 2004, Kitajka, 2004), y cuya deficiencia altera integridad de la barrera hemátoencefálica (Ziylan, 1992), reguladora potencial del metabolismo neurotransmisor.

31-Una alterada proporción de nutrientes altera los precursores de los neurotransmisores aminérgicos y la síntesis de aminas (Curzon, 1985).

32-La nutrición afecta biológicamente la cognición y puede predisponer a la Depresión clínica (Benton, 2003; Saljoughian, 2009, resp.).

33-La hipernutrición actual controla negativamente los afectos, contribuyendo profundamente al desequilibrio emocional actual, particularmente a la epidemia de ansiedad, depresión; y obesidad (Whurtman, 1995)abdominal u oculta.

34-Los ácidos grasos componentes de nuestra dieta grasa tienen, la más poderosa influencia directa sobre los eventos moleculares que gobiernan la expresión y transcripción de genes, y la fisiología (diferenciación, crecimiento y metabolismo) celular y tisular (Clarke, 2002, rev).

35-Acaba de demostrarse que las grasas Omega-3 ejercen un efecto profiláctico sobre la depresión perinatal; y que pueden mejorar el estado emocional (mood-elevating effect) de la depresión infantil (Pawels, 2008).

36-Por el contrario, un hecho biológico irrefutable demuestra la evidencia histológica preclínica: Las grasas saturadas e hidrogenadas (TRANS) alteran profundamente la morfología hipocámpica, al originar inflamación cerebral, vale decir, una sobre-activación de la microglia (Granholm, 2008).

37-La nutrición impacta poderosamente sobre la salud mental: ello se comprueba otra vez, y de manera categórica con la demostración que la neurogénesis en el hipocampo adulto es modulada por nuestra dieta (Stangl, 2009).
38-Actualmente se considera que la neurogénesis en el cerebro adulto juega un rol determinante en la regulación del humor y los afectos ("mood"), y participa poderosamente en la etiología de la depresión mayor (Becker, 2007; Vollmayr, 2007).
39-Bajas concentraciones en sangre de Omega-3 (DHA) pueden incrementar el riesgo de suicidio, incluso en poblaciones activas susceptibles (Lewis, 2011); y su reposición exógena ha demostrado una significativa reducción en la depresión suicida (estudio placebo randomizado /2gr, diarios de Omega-3)(Hallahan, 2007).
40-Los ácidos grasos Omega-3 han probado en estudios preclínicos y clínicos, ser neuroprotectores y neurogénicos promotores de los factores de crecimiento cerebral (como la insulina y el factor de crecimiento cerebral BDGF) en la Depresión Unipolar y Bipolar (Balanzá-Martinez, 2011).
41-Los ácidos grasos Omega-3 -desde los dietéticos hasta los celulares- están profundamente comprometidos con las respuestas emocionales y la sintomatología hiperactiva en los animales y en el ser humano, provocando su actual deficiencia (incluso relativa) cambios profundos en la neurotransmisión dopaminérgica, originando su hiperactividad (estriatal) mediante el eje melatonina (Lavialle, 2010) /Insulina.
42-En un amplio estudio (randomizado a doble ciego controlado con placebo) realizado en el Hospital Público de Viena (2004-2007) con elevado porcentaje de problemas mentales, se comprobó que los ácidos PUFA Omega-3 redujeron la progresión de los desórdenes psicóticos (incluyendo esquizofrenia) en adolescentes de riesgo (1.2gr/día de Omega-3 durante 12 meses)(Aamineger, 2010).
43-Una dieta alta en grasas agrava severamente el curso de la patología mental, en particular de la esquizofrenia, como lo ha demostrado la Organización Mundial de la Salud, y ello por deteriorar aún más el metabolismo glucídico alterado (Christensen, 1988; Christensen, 2007; Henderson,2010).
44-La acumulativa evidencia de una deficiencia relativa en los ácidos grasos de membrana en personas con desórdenes afectivos, como la depresión y el trastorno bipolar, ha quedado evidenciada por el mayor radio Omega-6/Omega-3 encontrada en los tejidos cerebrales post-mortem (Conklin, 2010).
45-Existe una comprobada y significativa correlación negativa entre las concentraciones plasmáticas del ácido PUFA Omega-3 Eicosapentanoico –EPA- y el grado de impulsividad en suicidas fallidos (Hibbeln, 2000).
46-Existe suficiente evidencia epidemiológica: el sobrepeso y la obesidad incrementan el riesgo de depresión y trastornos afectivos (Bjerkeset , 2008; Simon, 2006; Strine, 2008; Zhao,

2009).

47-Los disturbios metabólicos participan decisivamente en la fisiopatología y el agravamiento de la patología depresiva; precipitándola y precediéndola. (McIntyre, 2007; Davis, 2010).

48-Este síndrome Metabólico (Síndrome Inflamatorio, Síndrome de Resistencia a la Insulina, como lo denominaremos aquí) es precedido por la alimentación refinada excesiva actual (Barnard, 1998).

49-La Conexión fisiopatológica entre la patología depresiva y la demencia tipo Alzheimer es la Resistencia Cerebral a la Insulina (Rasgo, 2005); un factor precedente, concomitante y agravante; si no lo combatimos frontalmente, no mejoraremos la patología cognitiva y mental.

50-Las citokinas (interleukinas) sistémicas (IL-1beta, TNF-alfa, IL-2)influencian profundamente los sistemas monoaminérgicos cerebrales de neurotrasmisión, y, en su conjunto son generadoras de ansiedad antes de que causen enfermedad (Anisman, 1999) ("sikness behavior").

51-La evidencia preclínica es apabullante: cuanto mejor sea el estatus de los PUFA Omega-3 cerebrales y sistémicos, mejor será el metabolismo neurotrasmisor y la regulación en la neurotrasmisión cerebral; la deficiencia de los ácidos Omega-3 altera severamente los sistemas de neurotrasmisión, particularmente, serotoninérgica y dopaminérgica (Chalon, 2006)

52-Para mejorar la salud integral y en particular reducir la patología cardiovascular y mental, es imprescindible mejorar los procesos inflamatorios sistémicos que conducen a la demencia y a las enfermedades crónicas del envejecimiento (Savage, 2005; Chung, 2006).

53-A día de hoy, la evidencia es inequívoca: la obesidad y la patología afectiva/psiquiátrica ("mood disorders") son estados crónicos pro-inflamatorios de bajo grado,que coexisten y se refuerzan mutuamente (Soczinska, 2011).

54-Un disbalance Omaga-6/Omega-3 en la sangre periférica causa una sobreproducción de citokinas proinflamatorias; y la evidencia es creciente: estos cambios en la composición de ácidos grasos están comprometidos en la fisiopatología de la Depresión Mayor (Simopoulos, 2002, rev).

55-Una Adecuado aporte exógeno de ácidos grasos de cadena larga Omega-3, en particular el DHA (ácido docosaxesanoico)reduce el desarrollo de Depresión y patologías relacionadas al cambio afectivo; justamente, como los Omega-3 han probado reducir la enfermedad arterial coronaria (Hibbeln, 1995, rev).

56-En una de las mas extensas casuísticas realizadas en el Reino Unido y en Australia se ha probado que un cambio radical en los pacientes con desórdenes mentales más graves (síndromes esquizofrénicos) y resistentes a la terapia convencional, experimenta notables mejoras sintomatológicas y en la gravedad de la enfermedad (Geary, 2001, Thorsons Publisher;

Peet, 2004).

57-Está demostrado por la Organización Mundial de la Salud (World Health Organisation, 1979, y confirmado repetidamente que una dieta alta en azúcares y grasas (saturadas) reducen la expresión central de los factores de crecimiento cerebral (Brain-derivad-growth-factor BDGF e insulina), y esta nutrición perjudicial (junto con baja proporción de grasas PUFA Omega-3) incrementa marcadamente la extensión y gravedad de la sintomatología esquizofrénica (Peet, 2004, rev: Christensen, 1988).

58-La utilización de la glucosa cerebral está alterada en muchos desórdenes neurodegenerativos, particularmente en la psicopatología inducida por estrés y sin antecedentes de deprivación psicosocial (Raine, 1998),y en donde los ácidos Omega-3, agonistas naturales de los receptores de proliferación peroximal PPARs (Minogue, 2007) mejoran significativamente el metabolismo glucídico, particularmente la captación de glucosa cerebral en el endotelio y en la glía(Pifferi, 2007; Dello Russo, 2003; García-Bueno, 2007); Y es la glía la célula neural que tiene una poderosa función endocrina (García-Segura, 1996): mejorando la captación neuronal de glucosa (y el metabolismo glucídico cerebral, evento precoz en la neurodegeneración (Hoyer,1988, Pettegrew, 1994, Reiman, 1996, García-Bueno, 2007) se podrá reducir la gravedad de la psicopatología y prevenirla (McDermott, 2005; García-Bueno, 2005).

59-El investigador pionero de la neurotoxicidad por estrés glucocorticoide-dependiente, Sapolsky y col. demostraron reducir el daño excitotóxico al mejorar el transporte cerebral de glucosa a través de vectores virales; es decir, incorporando en ellos, glucotransportadores (Ozawa, 2000, McEwen, 2000, rev).

60-Las células de los islotes del páncreas y neuronales presentan características comunes como la de ser excitables y de poseer proteínas especializadas para la transmisión sináptica (los neurotransmisores Glutamato y GABA están presentes y son secretados por los islotes de Langerhans) (Satin, 1998; Brice, 2002). No podemos continuar tratando la patología mental sin siquiera evaluar la función pancreática endócrina alterada por la actual hipernutrición.

61-Claramente, **los disbalances nutricionales se han constituído en la fuente de los desórdenes neuropsicológicos**: es *la composición de nuestra dieta el factor relevante las respuestas emocionales límbicas* (en Valladolid-Acebes, 2011).

62-Los estados de gratificación post-prandial "reward nutricional" son modulados exquisitamente por el tejido adiposo y sus señalización óptima; y no podrán acompañarse de una saciedad y estado de bienestar pleno en sujetos con resistencia cerebral hipotalámica /amigdalar a la insulina (Figlewicz, 2001).

63-De manera particular en la primera infancia, la dieta actual daña profundamente la neurotransmisión cerebral, pudiendo

alterar en forma irreversible sus patrones conductuales, de sueño, su cognición y la integridad de su salud mental (Ziesel, 1986); ello se sabe (y se mantiene oculto) desde hace más de 35 años.

64-Los ácidos Omega-3 siempre han formado parte de nuestra dieta desde el comienzo de los tiempos: es sólo desde hace 150 años que ellos han decrecido enormemente en su aporte (Simopoulos, 2002, rev), coincidiendo con los cambios marcados en la patología conductual, mental y cardiovascular (ver figura 1).

65-Con toda la evidencia experimental preclínica y epidemiológica, se ha demostrado recientemente una dieta rica en grasas comunes materna programa una neuroinflamación microglial en los críos (manifestada en la adultez), sugiriendo sólidamente que la obesidad en la madre causa un incremento en la ansiedad de sus hijos, y nó a la inversa: los fetos expuestos a una dieta grasa de sus madres son mucho mas suceptibles a desarrollar enfermedad mental (Bilbo, 2010, Sullivan, 2014).

66-Con recientes bases fisiológicas y fisiopatológicas, hoy se conoce que el ser humano no podrá tener un buen metabolismo dopaminérgico cerebral si la acción /señalización central de la insulina está alterada (Speed, 2008; Figlewicz, 2007, Figlewicz, 2004).

67-Independientemente de otras variables, desde hace más de cuatro lustros se evidencia, específicamente, que las variaciones en la composición de los macronutrientes en la dieta afecta el estado de anímo (para un momento particular)("mood") y la respuesta neuroendocrina al estrés –su grado de tolerancia- (Markus, 1998; Kamara, 1998, Markus, 2007); y ello adquiere mayor relevancia ante el deficiencia --absoluta o relativa- de los ácidos grasoa Omega-3 (Karakula, 2009, Kiecolt-Glaser,2002).

68-La deficiente acción de la insulina a nivel cerebral –insulinoresistencia cerebral- induce ansiedad y conductas depresivas, lo cual demuestra la potencial conexión molecular entre los desórdenes conductuales y la insulinoresistencia a nivel central. Es más; las conductad depresivas y ansiosas (depressive-like behavior)serían una consecuencia directa de la insulinoresistencia cerebral (Kleinridders, 2015) en particular en la extensa patología diabética

69-Con una óptima sensibilización, PERIFÉRICA Y CEREBRAL de la Insulina, se garantiza una mejoría rápida del estado anímico (Lee SH, 2016, rev) adicionalmente al efecto neurotrófico, neuroprotector y antiinflamatorio de la insulina (Gerozissis, 2003; Gerozissis, 2004, rev), la hormona máster que mejora la neuroplasticidad cerebral.

70-**Está completamente demostrado que el campo de la Psiquiatría y en particular, el extenso campo de la Psicopatía tiene sólidas bases neurobiológicas** (Blair, 2003) neuro-inmuno-endocrinas, las cuales son molecularmente regulados por los ácidos grasos Omega-3, especialmente la neurotransmisión excitatoria promovida por el estés crónico (Prior, 2012,

Hennebelle, 2014).

71-**Los Nutrientes, La Conducta alimenticia y el equilibrio de nuestra nutrición, además deL Arte de Comer, modulan y establecen una adecuada plasticidad Cerebral, y determinan potencial y finalmente una óptima Salud Mental -Emocional y Cognitiva –(Gómez-Pinilla, 2008, 2013, rev).**

Abildgaard A, Solskov L, Volke V, Harvey BH, Lund S, Wegener G A high-fat diet exacerbates depressive-like behavior in the Flinders Sensitive Line (FSL) rat, a genetic model of depression Psychoneuroendocrinology. 2011 Jun;36(5):623-33.

Ahlberg A-C, Ljung T, Rosmond R, McEwen B, Holm G, Akesson HO, Bjo¨rntorp P Depression and anxiety symptoms in relation to anthropometry and metabolism in men Psychiatry Research 112 (2002) 101–110

Amminger GP, Schafer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, Mackinnon A, McGorry PD, Berger GE Long Chain Omega-3 Fatty Acids for Indicative Prevention of Psychotic Disorders: A Randomized, Placebo-Controlled Trial *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(2):146-154

Anisman H, Merali Z Anhedonic and Anxiogenic Effects of Cytokine Exposure Adv Exp Med Biol. 1999;461:199-233

Argyropoulos SV, Hood SD, Adrover M, Bell CJ, Rich AS, Nash JR, Rich NC, Witchel HJ, Nutt DJ. Tryptophan depletion reverses the therapeutic effect of selective serotonin reuptake inhibitors in social anxiety disorder. Biological Psychiatry. 2004;56:503–509

Balanzá-Martinez V, Fries GR, Colpo GD, Silveira PP, Portella AQ, Tabarés-Seisdedos R, Kapczinski F Therapeutic Use of Omega-3 Fatty Acids in Bipolar Disorder Expert Review of Neurotherapeutics 2011; 11; 7: 1029-1047

Barnard RJ, Roberts CK, Varon SM, Berger JJ Diet-Induced Insulin-Resistance Precedes Other Aspects of The Metabolic Syndrome J Appl Physiol 1998; 84: 1311-1315

Becker S, Wojtowicz JM A model of hippocampal neurogenesis in memory and mood disorders. Trends Cogn Sci 2007; 11:70–76

Benton D, Ruffin MP, Lassel T, Nabb S, Messaoudi M, Vinoy S, Desor D, Lang V. The delivery rate of dietary carbohydrates affects cognitive performance in both rats and humans. Psychopharmacology. 2003;166:86–90

Bilbo SD, Tsang V. Enduring consequences of maternal obesity for brain inflammation and behavior of offspring FASEB J. 2010 Jun;24(6):2104-15

Bjerkeset O, Romundstad P, Evans J, Gunnell D Association of adult body mass index and height with Anxiety, Depression and Suicide in the general population.*Am J Epidemiol* 2008; 167:193-202

Björntorp P. Visceral Obesity: a "Civilization syndrome" Obes Res. 1993 May;1(3):203-5.

Blair R James R Neurobiological basis of psychopathy The British Journal of Psychiatry Jan 2003, 182 (1) 5-7; DOI: 10.1192/bjp.182.1.5

Blum-Degen D, Frölich L, Hoyer S, Riederer P Altered Regulation of Brain Glucose Metabolism as a Cause of Neurodegenerative Disorders? J Neural Transm Suppl 1995; 46: 139-147 (abstract).

Brice NL, Varadi A, Ashcroft SJH, Molnar E Metabotropic glutamate and GABA-b receptors contribute to the modulation of glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic beta cells Diabetologia 2002; 45: 242-252

Calder PC Polyunsaturated Fatty Acids and Inflammation Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 2006; 75: 197-202

Chalon S Omega-3 Fatty Acids and Monoaminergic Neurotrasmission Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 2006; 75: 259–269

Clandinin MT, Cheema S, Field CJ, Garg ML, Venkatraman J, Clandinin TR Dietary fat: exogenous determination of membrane structure and cell function. FASEB J 1991; 5, 2761–2769

Clarke SD, Gasperikova D, Nelson C, Lapillonne A, Heird WC. Fatty acid regulation of gene expression: a genomic explanation for the benefits of the mediterranean diet Ann N Y Acad Sci. 2002 Jun;967:283-98.

Cotero VE, McNay EC Saturated fatty acids impair, while unsaturated fatty acids enhance hippocampal memory and metabolic processes. Society for Neuroscience annual meeting; San Diego, CA. 2010.

Christensen O, Christensen E Fat consumption and schizophrenia Acta Psychiatr Scand. 1988 Nov;78(5):587-91

Christensen O, Christensen E Fat Consumption and Schizophrenia Acta Psychiatrica Scandinavica 2007; 78(5): 587-591

Chung HY, Sung B, Jin-Jun K, Zou Y, You BP The Molecular Inflammatory Process in Aging ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING 2006; 8:572-581

Curzon G Effects on Food Intake on Brain Transmitter Amine Precursors and Amine Synthesis Psychopharmacology and food. 1985. pp. 59–70

Dello Russo C, Gavrilyuk V, Weinberg G, Almeida A, Bolanos JP, Palmer J, Pelligrino D, Galea E, Feinstein DL. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma thiazolidinedione agonists increase glucose metabolism in astrocytes. J Biol Chem. 2003 Feb 21; 278(8):5828-36

Fetissov SO, Déchelotte P. The new link between gut-brain axis and neuropsychiatric disorders Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2011 Sep;14(5):477-82.

Figlewicz DP, Bennett J, Evans SB, Kaiyala K, Sipols AJ, Benoit SC Intraventricular Insulin and Leptin Reverse Place Preference Conditioned With High-Fat Diet in Rats Behavioral Neuroscience. 2004 Jun Vol 118(3) 479-487

Figlewicz DP, MacDonald Naleid A, Sipols AJ Modulation of Food Reward by Adiposity Signals Physiol. Behav. 2007; 91: 473-478

Fontana L Neuroendocrine factors in the regulation of inflammation: Excessive adiposity and calorie restriction Exp Gerontol 2008; doi:10,1016/j.exger, 2008,04,005

García-Bueno B, Madrigal JL, Lizasoain I, Moro MA, Lorenzo P, Leza JC Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation decreases neuroinflammation in brain after stress in rats. Biol Psychiatry 2005; 57: 885–894

García-Bueno B, Caso JR, Pérez-Nievas BG, Lorenzo P, Leza JC Effect of Peroxisome Proliferation-Activated Receptor Gamma Agonists on Brain Glucose and Glutamate Transporters after Stress in Rats Neuropsychopharmacology 2007; 32: 1251-1260

García-Segura LM, Chowen JA, Naftolin F Endocrin Glia: Roles of Glial Cells in the Brain Actions of Steroids and Thyroid Hormones and in the Regulation of Hormone Secretion FRONTIERS IN NEUROENDOCRINOLOGY 1996; 17: 180-211

Granholm A CH, Bimonte-Nelson HA, Moore AB, Nelson ME, Freeman LR, Sambamurti K Effect of a Saturated Fat and High Cholesterol Diet on Memory and Hippocampal Morphology in the Middle-Aged Rat *J Alzheimers Dis*. 2008 June ; 14(2): 133–145.

Geary A The FOOD AND MOOD HANDBOOK. Thorsons Publisher, London 2001

Géraldine M, Stéphanie D, Bénédicte L, Isabelle D, Monique L, Sylvie V. DHA enhances the noradrenaline release by SH-SY5Y cells Neurochem Int. 2010 Jan;56(1):94-100

Gerozissis K. Brain insulin: regulation, mechanisms of action and functions Cellular and Molecular Neurobiology. 2003; 23(1):1–25

Gerozissis K. Brain insulin and feeding: a bi-directional communication Eur J Pharmacol. 2004; 490(1-3):59–70

Gómez-Pinilla F Brain foods: the effects of nutrients on brain function. Nat Rev Neurosci. 2008 Jul;9(7):568-78

Gomez-Pinilla F, Tyagi E Diet and cognition: interplay between cell metabolism and neuronal plasticity Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2013 Nov;16(6):726-33

Hallahan B, Hibbeln JR, Davis JM, Garland MR. Omega-3 fatty acid supplementation in patients with recurrent self-harm. Single-centre double-blind randomised controlled trial. Br J Psychiatry. 2007 Feb.190:118–122.

Henderson DC, Sharma B, Fan X, Copeland PM, Borba CP, Freudenreich O, Cather C, Evins AE, Goff DC Dietary saturated fat intake and glucose metabolism impairments in nondiabetic, nonobese patients with schizophrenia on clozapine or risperidone Ann Clin Psychiatry. 2010 Feb;22(1):33-42.

Hennebelle M, Champeil-Potokar G, Lavialle M, Vancassel S, Denis I. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and chronic stress-induced modulations of glutamatergic neurotransmission in the hippocampus Nutr Rev. 2014 Feb;72(2):99-112

Hibbeln JR, Salem Jr N Dietary Polyunsaturated Fatty Acids and Depression: When cholesterol does no satisfy Am J Clin Nutr 1995; 62: 1-9

Hibbeln JR, Enstrom G, Majchrzak S, Salem Jr N, Traskman-Benz L. Suicide attempters and PUFAs: lower plasma eicosapentaenoic acid alone predicts greater psychopathology. In: Hamazaki T, editor. 4th Congress of the International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids 2000; Tsukuba, 49 June, p. 191 [Abstract].

Hoyer S, Oesterreich K, Wagner O Glucose metabolism as the site of the primary abnormality in early-onset dementia of Alzheimer type? J Neurol 1988; 235: 143–148

Ikemoto, A., M. Ohishi, Y. Sato, N. Hata, Y. Misawa, Y. Fujii, H. Okuyama. Reversibility of n-3 fatty acid deficiency-induced alterations of learning behavior in the rat: level of n-6 fatty acids as another critical factor. *J. Lipid Res.* 2001; 42: 1655–1663

Kamara K, Eskay R, Castonguay T Higher Fat Diets and Stress Responsivity *Physiol Behav* 1998; 64: 1-6

Katakura M, Hashimoto M, Md Shahdat H, Gamoh S, Okui T, Matsuzaki K, Shido O Docosahexaenoic acid promotes neuronal differentiation by regulating basic helix-loop-helix transcription factors and cell cycle in neural stem cells Neuroscience. 2009 Mar 6

Karakuła H, Opolska A, Kowal A, Domański M, Płotka A, Perzyński J Does diet affect our mood? The significance of folic acid and homocysteine Pol Merkur Lekarski. 2009; 26(152):136-41.

Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF y Glaser Psychoneuroimmunology and Psychosomatic Medicine:Back to the Future: Psychosomatic Medicine 2002; 64: 15-28

Kitajka K, Sinclair AJ, Weisinger RS, Weisinger HS, Mathai M, Jayasooriya P, Halver JE, Puskas LG Effects of Dietary Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Brain Gene Expression PNAS 2004; 101(30): 10931-10936

Klaassen T, Klumperbeek J, Deutz NEP, van Praag HM, Griez E. Effects of tryptophan depletion on anxiety and on panic provoked by carbon dioxide challenge. Psychiatry research. 1998;77:167–174.

Kleinridders A, Cai W, Cappellucci L, Ghazarian A, Collins WR, Vienberg SG, Pothos EN, Kahn CR Insulin resistance in brain alters dopamine turnover and causes behavioral disorders Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Mar 17;112(11):3463-8

Kuda O, Jelenik T, Jilkova Z, Flachs P, Rossmeisl M, Hensler M, Kazdova L, Ogston N, Baranowski M, Gorski J, Janovska P, Kus V, Polak J, Mohamed-Ali V, Burcelin R, Cinti S, Bryhn M, Kopecky J n-3 fatty acids and rosiglitazone improve insulin sensitivity through additive stimulatory effects on muscle glycogen synthesis in mice fed a high-fat diet Diabetologia. 2009 May;52(5):941-51

Lavialle M, Denis I, Guesnet P, Vancassel S Involvement of Omega-3 Fatty Acids in Emotional Responses and Hyperactive Symptoms Jour Nutr Biochemistry 2010 April, in press.

Lee JY, Hwang DH The Modulation of Inflammatory Gene Expression by Lipids: Mediation trough Toll-Like-Receptors Moll Cells 2006; 21 (2): 174-185

Lee SH, Zabolotny JM, Huang H, Lee H, Kim YB Insulin in the nervous system and the mind: Functions in metabolism, memory, and mood. Mol Metab. 2016 Jun 29;5(8):589-601. doi: 10.1016/j.molmet.2016.06.011. eCollection 2016.

Lewis MD, Hibbeln JN, Johnson JE, Lin YH, Hyun DY, Loewe JD Suicide Deaths of Active Duty U.S Military and Omega-3 Fatty Acid Status: A Case-Control Comparison J Clin Psychiatry. 2011 December ; 72(12): 1585–1590

McDermott E, de Silva P Impaired neuronal glucose uptake in pathogenesis of schizophreniaFcan GLUT 1 and GLUT-3 deficits explain imaging, post-mortem and pharmacological findings? Med Hypotheses 2005; 65: 1076–1081

McNay EC, Recknagel AK Brain insulin signaling: a key component of cognitive processes and a potential basis for cognitive impairment in type 2 diabetes Neurobiol Learn Mem. 2011; 96(3): 432–442

Maes M, Christophe A, Bosmans E, Lin A, Neels H In Humans, Serum Polyunsaturated Fatty Acids Levels Predict the Response of Proinflammatory Cytokines to Psychologic Stress Biol Psychiatry 2000; 47: 910-920

Maes M The cytokine hypothesis of depression: inflammation, oxidative & nitrosative stress (IO&NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression Neuro Endocrinol Lett. 2008 Jun;29(3):287-91

Markus CR, Panhuysen G, Tuiten A, Koppeschaar H, Fekkes D, Peters ML Does Carbohydrate-rich, Protein-poor Food Prevent a Deterioration of Mood and Cognitive Performance of Stress-prone Subjects when Subjected to a Stressful Task? *Appetite* 1998; 31:49-65

Markus CR Effects of carbohydrates on brain tryptophan availability and stress performance Biological Psychology 2007; 76: 86-90

McEwen BS The Neurobiology of Stress: From Serendipity to Clinical Relevance Brain Research 2000; 886:172-189

McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Woldeyohannes HO, Law CW, Miranda A,Fulgosi D, Kennedy SH. Should Depressive Syndromes Be Reclassified as "Metabolic Syndrome Type II"? Ann Clin Psychiatry. 2007 Oct-Dec;19(4):257-64

Minogue AM, Lynch AM, Loane DJ, Herron CE, Lynch MA Modulation of amyloid-B-induced and age-associated changes in rat hypoccampus by eicosapentaenoic acid *Journal of Neurochemistry* 2007; 103: 914-926

Modrego PJ, Ferrandez J Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study Arch Neurol. 2005 Mar;62(3):505

Newcomer JW Metabolic Syndrome and Mental Illness Am J Manag Care 2007; 13: S170-S177

Nichols S Improving Influence of Insulin on Cognitive Functions in Humans Neuroendocrinology 2001; 74 (4): 270280

Orban Z, Remaley AT, Sampson M, Trajanosky Z, Chrousos GP J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 2126-2133

Ozawa CR, Ho JJ, Tsai DJ, Ho DH, Sapolsky RM Neuroprotective potential of a viral vector system induced by a neurologic insult Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 9270-9275

Palmblad J, Eriksdotter-Jönhagen M, Freund-Levi Y, Cederholm T. Omega-3 fatty acids protect against dementia. Also early symptoms of mild Alzheimer Disease seems

to be inhibited Lakartidningen. 2007 Oct 31-Nov 6;104(44):3268-71

Pawels EK, Volterrani D FATTY ACID FACTS: Part 1. Essencial Fatty Acids as Treatment for Depression or Food for Mood? Drug News Perspect. 2008 Oct;21(8):446-51

Peet M. Nutrition and schizophrenia: beyond omega-3 fatty acids. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2004 Apr;70(4):417-22

Pettegrew JW, Panchalingam K, Klunk WE, McClure RJ, Muenz LR Alterations of cerebral metabolism in probable Alzheimer's disease: a preliminary study. Neurobiol Aging 1994; 15:117–132.

Pifferi F, Jouin M, Alessandri JM, Haedke U, Roux F, Perrière N, Denis I, Lavialle M, Guesnet P N-3 Fatty Acids Modulate Brain Glucose Transport in Endothelial Cells of the Blood-Brain-Barrier Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 2007; 77: 279-286

Prior PL, Galduróz JC (N-3) Fatty acids: molecular role and clinical uses in psychiatric disorders Adv Nutr. 2012 May 1;3(3):257-65

Raine A, Phil D, Stoddard J, Bihrle S, Buchsbaum M Prefrontal glucose deficits in murderers lacking psychosocial deprivation *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1998; 11:1-7

Ramasubbu R Insulin resistance: A Metabolic Link between Depressive Disorder and Atherosclerotic Vascular Diseases Med Hypotheses 2002; 59 (5): 537-551

Rasgon NL, Kenna HA Insulin resistance in depressive disorders and Alzheimer's disease: revisiting the missing link hypothesis. Neurobiol Aging. 2005 Dec;26 Suppl 1:103-7

Reiman EM, Caselli RJ, Yun LS, Chen K, Bandy D, Minoshima S Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apo E. N Engl J Med 1996; 334: 752–758

Saljoughian M. Nutrition and Clinical Depression. US Pharm. 2009;11:19

Satin LS, Kinard TA Neurotransmitters and their Receptors in the Islets of Langerhans of the Pancreas Endocrine 1998; 8: 213-223

Saugstad LF. Are neurodegenerative disorder and psychotic manifestations avoidable brain dysfunctions with adequate dietary omega-3? Nutr Health. 2006;18(2):89-101

Savage DB, Petersen KF, Shulman GI Mechanisms of insulin resistance in humans and possible links with inflammation. *Hypertension* 45: 823–833, 2005.

Sessler AM, Ntambi JM Polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression. J Nutr 1998; 128:923–926

Simon GE, Von Korff M, Saunders K, Miglioretti D, Crane P, van Belle G, Kessler R. Association between obesity and psychiatric disorders in the adult US population *Arch Gen Psychiatry* 2006; 7:824-30

Simopoulos AP Omega-3 Fatty Acids in Inflammation and Autoimmune Diseases Journal of American College Nutrition 2002; 21(6): 495-505

Soczynska JK, Kennedy SH, Woldeyohanness HO, Liauw SS, Alsuwaidan M, Yim CY, McIntyre RS Mood Disorders and Obesity: Understanding Inflammation as a Pathophysiological Nexus Neuromol Med 2011; 13: 93-116

Song C, Zhang XY Increased phospholipase A2 activity and inflammatory response but decrease nerve growth factor expression in the olfactory bulbectomized rat model of depression: effect of chronic ethyl-eicosapentanoate treatment J Neurosci 2009; 29 (1):14-22

Suarez EC, Lewis JG, Kuhn C The Relation of Aggression, Hostility and Anger to lipopolysaccharide-stimulated Tumor Necrosis Factor (TNF)-x by Blood Monocytes from Normal Men Brain, Behavior, and Immunity 2002; 16: 675–684

Sullivan EL, Nousen L, Chamlou K Maternal High Fat Diet Consumption during the Perinatal Period Programs Offspring Behavior Physiol Behav. 2014 Jan 17; 123: 10.1016/j.physbeh.2012.07.014

Stangl D, Thuret S Impact of Diet on Adult Hippocampal Neurogenesis Genes Nutr 2009; 4: 271-282

Strine TW, Mokdad AH, Dube SR, Balluz LS, Gonzalez O, Berry JT, Manderscheid R, Kroenke K. The association of depression and anxiety with obesity and unhealthy behaviors among community-dwelling US adults. Gen Hosp Psychiatry 2008; 30:127-37

Stulnig TM Immunomodulation by polyunsaturated fatty acids: mechanisms and effects. Int Arch Allergy Immunol 2003; 132:310–321

Song C, Leonard BE, Horrobin DF. Dietary ethyl-eicosapentaenoic acid but not soybean oil reverses central interleukin-1-induced changes in behavior, corticosterone and immune response in rats Stress. 2004 Mar;7(1):43-54

Speed N, Saunders C, Galli A Insulin regulation of the human dopamine transporter activity: A GSK-3 dependent pathway *The FASEB Journal*. 2008;22:714.11

Todoric J, Loffler M, Huber J, Bilban M, Reimers M, Kadl A, Zeida M, Waldhausl W, Stulning TM Adipose tissue inflammation induced by high-fat diet in obese diabetic mice is prevented by *n*−3 polyunsaturated fatty acids Diabetol 2006; 49 (9):2109-2119

Valladolid-Acebes I, Merino B, Principato A, Fole A, Barbas C, Lorenzo MP, García A, Del Olmo N, Ruiz-Gayo M, Cano V High-Fat Diets induce changes in hippocampal glutamate metabolism and neurotransmission *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 302: E396–E402

Wärnberg J, Marcos A Low-grade inflammation and the metabolic syndrome in children and adolescents Curr Opin Lipidol. 2008 Feb;19(1):11-5

World Health Organisation. Schizophrenia: An International Follow-up Study. Wiley, New York, 1979.

Vollmayr B, Mahlstedt MM, Henn FA Neurogenesis and depression: what animal models tell us about the link Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2007; 257:300–303

Wurtman RJ, Wurtman JJ. Brain serotonin, carbohydrate-craving, obesity and depression Obes Res. 1995 Nov;3 Suppl 4:477S-480S

Yago MD, Diaz RJ, Ramirez R, Martinez MA, Mañas M, Martínez-Victoria E Dietary-induced changes in the fatty acid profile of rat pancreatic membranes are associated with modifications in acinar cell function and signaling British Journal of Nutrition (2004), 91, 227–234

Zainuddin M S A, Thuret S Nutrition, adult hippocampal neurogenesis and mental health *Br Med Bull 2012; 103 (1): 89-114*

Zalcman SS, Steven S. Siegel A The neurobiology of aggression and rage: Role of cytokines Brain, Behavior, and Immunity 20 (2006) 507–514

Zeisel SH DIETARY INFLUENCES ON NEUROTRANSMISSION Adv Pediatr 1986;33: 23-47

Zhao G, Ford ES, Dhingra S, Li C, Strine TW, Mokdad AH. Depression and anxiety among US adults: associations with body mass index *Int J Obes* 2009; 33:257-66

Ziylan ZY, Bernard GC, Lefauconnier JMA, Durand GA, Bourre JME. Effect of dietary n-3 fatty acid deficiency on blood-to-brain transfer of sucrose,[alpha]-aminoisobutyric acid and phenylalanine in the rat. Neuroscience letters. 1992;137:9–13

Zimmer, L., Hembert, S., Durand, G, Breton, P., Guilloteau, D, Besnard, J.-C, Chalon, S. Chronic n-3 polyunsaturated fatty acid diet-deficiency acts on dopamine metabolism in the rat frontal cortex: A microdialysis study Neuroscience Letters 1998 January; 240 (3): 177-181

Zimmer L, Vancassel S, Cantagrel S, Breton P, Delamanche S, Guilloteau D, Durand G, Chalon S The dopamine mesocorticolimbic pathway is affected by deficiency in n-3 polyunsaturated fatty acids. Am J Clin Nutr. 2002 Apr;75(4):662-7

Introducción

La Obesidad y los desórdenes del afecto son dos de las condiciones de mayor prevalencia en la condición humana, lo cual no es conicidencia (ver en justificación); ello cobra epidémica importancia dado el sedentarismo en crecimiento y la malnutrición –por exceso y por defecto- del hombre moderno. y el síndrome de la civilización, común hoy en día, hasta en la población infantil, el síndrome de Resistencia a la Insulina (Síndrome Inflamatorio, Síndrome Metabólico) es un poderoso predisponente y agravante de la patología afectiva. Y lo que antecede a esta Resistencia a la Insulina y sus componentes (Hipertensión Arterial, Hipertrigliceridemia, Hiperuricemia) es la nutrición actual (Barnard, 1998; ver previamente).

La Nutrición tiene un poder inimaginable para modular la Salud Mental, directa e indirectamente, mediante la regulación de la neurotransmisión, la formación constante de nuevas neuronas (neurogénesis) y de nuevos factores de crecimiento cerebral, como la insulina, los cuales son un poderoso factor de supervivencia neuronal, pero siempre y cuando su acción y señalización sea la fisiológica. Pero, el ambiente altera la señalización de la Insulina y otras hormonas (Cortisol, Leptina, Ghrelina…), originando resistencia a sus efectos; así, La Resistencia muscular, adiposa y cerebral a la insulina se produce por ingerir excesivas calorías: **el exceso de consumo calórico un factor determinante en reducir la adaptación cerebral al estrés**; pues, a nivel central, reduce (p.ej.) los factores de crecimiento neuronal (BGF, Insulina); puede alterar severamente la plasticidad cerebral (adaptación cerebral y mental al cambio); y ello se torna irreversible en presencia de un estilo de vida sedentario; ello tiene una grave implicancia en la salud mental (1), máxime en presencia de un estrés intenso o crónico, el cual por sí mismo reduce el metabolismo y utilización cerebral de la glucosa y lo predispone a una inflamación excitotóxica, a no ser que exista un fuerte aporte "energético" de los ácidos Grasos Omega-3, los cuales pueden mejorar la utilización del ATP neuronal, según se ha comprobado recientemente (Bolaños, 2004; García-Bueno, Neuropsychopharmacology 2007; 32: 1251-1260) (ver al inicio en Justificación, y al final).

La Salud Mental tiene profundas bases biológicas, y la psiquiatría "clásica" debe reinventarse: los cambios en la composición lipídica de las membranas celulares cerebrales (neurona y glía) regulan profunda y finamente el equilibrio y balance neurotransmisor y los circuitos cerebrales cortico-subcorticales que regulan el equilibrio emocional, como el control /inhibición de los impulsos (lóbulo frontal, prefrontal, amígdala). Cuanto mayor

proporción de grasas poli-insaturadas Omega-6 exista en los fosfolípidos de membrana, en relación a aquellos ácidos Omega-3; mayor será la rigidez de la membrana celular, y menor será la fina modulación del balance neurotransmisor (excitatorio-inhibitorio); por mencionar sólo un evento fisiológico cerebral. Y todo ello depende, inicial y finalmente de nuestro balance nutricional.
Así, la nutrición, sea a través de modificaciones en la homeostasis hormonal, o directamente mediante su influencia en la actividad y expresión de genes, modifica la estructura y función celular, particularmente a nivel cerebral (1-A; 1, 2; 3), donde los ácidos grasos poli-insaturados regulan profundamente la plasticidad de membrana y la plasticidad sináptica, siendo importantes anti-inflamatorios sistémicos, al igual que la insulina ideal; en presencia de un estilo de vida, inflamatorio (estrés, adiposidad, nutrición, sedentarismo), no debe sorprendernos el que los conflictos sociales e interpersonales (interpersonal stress) están altamente asociados a una inflamación oculta (ver al final).

Estrés, Neuroinflamación y Neurotransmisión

Numerosos estudios preclínicos y epidemiológicos confirman que ***la alimentación occidental actual es profundamente pronflamatoria*** (1A), *sistémica y centralmente; alterando gravemente la actividad o supresión de muchos genes sistémicos, y a nivel cerebral* (1).

Está demostrado (en animales y humanos) que la deficiencia nutricional de los ácidos poli-insaturados PUFA Omega-3 alteran profundamente la estructura y la función de la membrana; induciendo disfunciones cerebrales "inapreciadas": Literalmente, el cerebro, el órgano más rico en lípidos (luego del tejido adiposo) es elaborado casi en exclusiva por sustancias presentes en la alimentación (2); es increíble que por mucho tiempo no se haya aceptado que determinados nutrientes pueden determinar y determinan la estructura del cerebro, al igual que su función (rev. 2).

La proporción de los ácidos grasos PUFA Omega-6/Omega-3 en la membrana celular es potencialmente modulada por la dieta (2). Y en lugar de ser el radio celular Omega-6/Omega-3: de uno, hoy en día es mayor a 15, con la dieta occidental (3); lo cual es muy deletéreo para la salud mental y cardiovascular, especialmente.

La ingesta dietética de los ácidos grasos PUFA afecta la composición de los fosfolípidos de membrana: modifican su estructura y la adecuada función celular, alterando los sistemas de neurotransmisores, de tal forma que una alta concentración de los ácidos PUFA Omega-3 mejora el transporte de serotonina (3) y dopamina (al aumentar la fluidez de membrana), entre otras numerosas acciones moleculares, porque estimula poderosamente la sensibilidad tisular, y la acción neuroprotectora de la insulina a nivel central (4).

Por ej. La resistencia cerebral a la insulina, encontrada en la neuroinflamación (e inducida por la dieta equivoca actual) (1), y la neurodegeneración de la E. De Alzheimer, -en donde se pierde el rol neuroprotector y neurotrófico fisiológico de la insulina-, mejora

sustancialmente con una dieta rica en pescado marino, vale decir Omega-3 (4).

La nutrición actual moderna es claramente inflamatoria tanto sistémica como cerebralmente (3,4) en particular en un sujeto sometido a estrés; y peor si es sedentario: además de generar una respuesta inflamatoria sistémica (reflejada como una resistencia periférica a la insulina), las grasas saturadas producen una clara respuesta inflamatoria en el hipotálamo (resistencia hipotalámica a la insulina) (5).

El estrés es fisiológica y fisiopatológicamente inflamatorio cerebral; inclusive el estrés denominado antes "puramente psicológico" (6), al estimular la secreción de Interleukina-6 por el Eje hormonal hipotálamico-Pituitario-Adrenal (HPA) , el cual se activa profundamente para iniciar la reacción Lucha-Huída. Es decir, todo estrés origina reacciones fisiológicas/ bioquímicas/celulares que pueden alterar la normal homeostasis del organismo, si las reacciones son desproporcionadas al estímulo (estresor).
Los ácidos Omega-3 dietéticos tienen claramente un efecto anti-estrés y se oponen a la ansiedad inducida por estresores nutricionales fisiológicos, traumáticos o infecciosos, (5, 7): reducen el incremento inflamatorio de la Interleukina-1 y de la hiper-activación del eje HPA inducido por interleukinas, todo lo cual afecta la neurogénesis, ejercitando así un poderoso efecto supresor de la neuroinflamación (estrés-inducida): Por tanto, experimental y clínicamente demuestran tener las grasas omega-3 propiedades antidepresivas (7).

Amplios estudios experimentales y clínicos confirman actualmente que la patología psiquiátrica tiene complejas bases biológicas (8) en niños y adolescentes, en particular. *Existe una relación inversa entre la proporción de Omega 3 en los hematíes y la declinación cognitiva en hombres y mujeres mayores de 63 años* (9), lo cual explica en gran medida el por qué pobres ingestas en forma crónica de los ácidos grasos Omega-3 aumentarían la susceptibilidad a padecer patología neuroinflamatoria (neuropsiquiátrica y neurodegenerativa).

El ácido Docosahexanoico (DHA) -22:6 n-3- es imprescindible en grandes cantidades durante el desarrollo y crecimiento cerebral: existe clara evidencia funcional que el DHA es determinante para un adecuado metabolismo de la dopamina en el SNC (10, 11): así, la neurotransmisión dopaminérgica cambia paralelamente a la composición lípídica de las membranas cerebrales (11), de tal manera que hay una reducción en la actividad dopaminérgica cerebral durante una dieta pobre en el ácido linolénico (Acido graso esencial precursor de los Omega-3); ello es más llamativo cuando estas dietas son deficientes particularmente en el Omega-3 DHA (12). Aún más: estudios observacionales y experimentales concluyen que la dieta de ácidos grasos esenciales regula la concentración de neuro-transmisores (10, 13) en humanos, pudiendo predecir el grado de susceptibilidad a las conductas violentas.

En sujetos con depresión mayor existe una menor disponibilidad cerebral de los Omega-3 debido a la reducida conversión a partir de su progenitor el ácido graso esencial Alfalinolénico (ALA) (14), lo cual sumado a la pobrísima ingesta natural de estos ácidos grasos en la dieta occidental, explica la epidemia de la depresión mayor en la población actual. **Adecuadas proporciones de PUFAs de cadena larga, particularmente DHA reducen la frecuencia y el desarrollo de la Depresión Mayor** (14,15) en adultos, de

acuerdo a evidencias epidemiológicas; y es que, además del metabolismo alterado de estos ácidos grasos Omega-3, su deficiencia se correlaciona directamente con el grado de inflamación en la enfermedad (14).

El hecho que los eritrocitos de pacientes con depresión mayor tengan depleciones de Omega 3 (16) se explica poderosamente con esta respuesta inflamatoria: hoy hay numerosos estudios clínicos que revelan un claro beneficio terapéutico de los ácidos grasos Omega 3 tanto en la esquizofrenia (17) como en la depresión unipolar (18,17). Así, la reposición exógena de Omega-3 marino (pescado) aumenta los niveles de dopamina y serotonina cortical frontal (10), deprimidos en estos pacientes.

Omega 3 en Embarazo.

Fisiológicamente, las membranas neurales necesitan niveles óptimos de grasas insaturadas PUFA para mantener su adecuada estructura, fluidez y función (12); puesto que una deficiencia de los ácidos Omega-3 conllevará a una inestabilidad de la célula cerebral y alterará el fino balance de la neurotransmisión (inestabilidad de membrana).

El suplemento dietético de Omega-3 ácido DHA ha demostrado revertir la neurotrasmisión alterada por estrés- fisiológico o psicosocial- (restaurando la expresión de genes antiinflamatorios y suprimiendo aquellos proinflamatorios apoptóticos) en numerosa patología neuropsiquiátrica y neurodegenerativa, incluyendo la demencia tipo Alzheimer (12, 10). Estos cambios en la salud mental son particularmente más evidentes en la mujer gestante; y su conducta depresiva ha probado mejorar sustancialmente con las grasas exógenas Omega-3 (19).

La gestante, por efecto de los cambios hormonales de las hormonas esteroides sexuales (balance dinámico Estrógenos /Progesterona; y de la Resistencia Fisiológica a la Insulina que ocurre en el Embarazo (20), tiende con más facilidad a la Depresión; y ello ocurre por dos razones fundamentales: 1) por su marcada inactividad física y su concomitante acumulación excesiva de grasa visceral, y 2) por existir un consumo tisular de sus ácidos grasos esenciales; de tal manera que, globalmente, el status de ácidos grasos esenciales declina poderosamente durante la gestación (21); pero de manera particular, ocurre una depleción –relativa o absoluta- del Omega 3 DHA (21); y ello tiende a incrementarse con cada gestación, si no se incrementa paralelamente su aporte exógeno nutricional.

Y es especialmente en la población dislipémica donde *los Omega-3 plasmáticos se han correlacionado estrechamente con las variaciones en la conducta y en los afectos* (22). Las grasas Omega-3 de fuente marina modulan la neurotrasmisión serotoninérgica,

noradrenérgica y colinérgica (10), incrementando poderosamente la resistencia celular cerebral contra el daño excitotóxico (12).

La mujer con menor tenor estrogènico –como aquellas que presentan previamente a su embarazo una considerable Insulino-Resistencia (obesidad abdominal) – aquellas que desarrollan Toxemia de la Gestación (20), tienen muchísima mayor facilidad para sufrir de Depresión Post-parto, debido al elevado consumo de los ácidos PUFA por la unidad fetoplacentaria (21). **El efecto modulador del afecto de los estrógenos, se debería a que ellos incrementan los niveles de ácido DHA** (23): la caída de aquellos a final del ciclo ovárico -en la mujer no grávida- explicaría el Síndrome Depresivo y la inflamación e irritabilidad pre-menstrual.

De sumo interés es la demostrada modulación nutricional de los estrógenos durante la gravidez, la cual se consigue de forma óptima con elevada ingesta de ácidos Omega-3 (24). Tan sólo 14 días de terapia con Omega-3 han demostrado mejorar el sentimiento de culpa y mejorar el sueño en la depresión unipolar (18).

En palabras sencillas, un óptimo equilibrio entre los numerosos sistemas de neurotransmisión cerebral que mantengan, basal y dinámicamente un adecuado balance inhibitorio-excitatorio (GABA – Glutamato) ante el estrés agudo y acumulativo – potencialmente inflamatorio cerebral – garantizará una adecuado control emocional y preservará la salud mental; y ello depende del balance óptimo Omega-3/Omega-6 en las membranas celulares, grasas constituyentes de la estructura, y determinantes fisiológicos de un buen metabolismo de la glucosa y de la neurotransmisores; todo lo cual garantizará una eficaz neuroplasticidad. Y ello adquiere, mayor relevancia en la mujer grávida, mucho más susceptible de cambios emocionales agudos en el post-parto: puntualmente, la menor biodisponibilidad tisular de los ácidos PUFA Omega-3 reducen la captación cerebral de glucosa, alterando el metabolismo energético de la célula cerebral y predisponiendo a su inflamación excitotóxica (García-Bueno B, Caso JR, Pérez-Nievas BG, Lorenzo P y Leza JC, Neuropsychopharmacology 2007; 32: 1251-1260. Universidad Complutense) (ver al final).

De manera particular, la depresión bipolar que ocurre en el post-parto se debería a la profundización (al cesar la producción elevada de estrógenos) del disbalance fosfolípidico de membrana directamente relacionada con la mayor alteración glucometabólica (aumento de la insulinemia y reducción del pool tiroideo); todo ello acrecentado por la Resistencia a la Leptina, la hormona citokina adiposo-dependiente que interviene profundamente en el circuito dopaminérgico mesolímbico (ventromedial,); y cuya signalización intacta atenúa eficazmente la hipercortisolemia, y es capaz de inhibir el aumento en la respuesta al estrés (Davis, ADIPOSTATIC REGULATION OF MOTIVATION AND EMOTION; 2010; ver al final). Así, toda gestante sedentaria y/o con exceso de adiposidad visceral tendrá falta de motivación, ansiedad y algún grado importante de depresión al momento posterior a su alumbramiento.

Azúcares, Inflamación y Salud Mental

Además de su múltiples efecto metabólicos, la insulina es una hormona poderosamente antioxidante y anti-inflamatoria (25): *La adecuada calidad y respuesta tisular a esta hormona- sensibilidad a la Insulina- juega un papel determinante para el mantenimiento de una óptima salud mental y cardiovascular: es la Insulinoresistencia el síndrome existente detrás de toda enfermedad crónica* (26), y que subyace en la etiología de la patología cardiaca aterosclerótica y coronaria (26, 27).

Al ser la insulina "perse" una clara hormona antioxidante y anti-inflamatoria sistémica (25), cuanto mayor su sensibilidad periférica mejor será la calidad integral de salud del humano, puesto que la insulina fisiológica controla la transcripción de genes inflamatorios de las proteínas de fase aguda (27). Cuanto mayor sea el consumo de carbohidratos simples (hasta 5% de las calorías totales para que no se altere la sensibilidad insulínica), mayor será la actividad catecolaminérgica y la actividad del sistema nervioso central; induciendo en un individuo sedentario, aumento de la frecuencia cardiaca y conductas hiperquinéticas en un adolescente no diabético : esta conducta hiperactiva se acompañará con una menor atención y sueño alterado sólo en individuos con dieta deficiente en ácidos grasos Omega-3: ellos han demostrado afectar positivamente la función de la glándula pineal (Lavialle, J. Nutr. 138:1719-1724, 2008) y mejorar el ritmo circadiano Melatonina/Insulina.

Ahora bien, se sabe hoy con sólida evidencia experimental que ***los azúcares simples pueden provocar dependencia opioide*** (28, 29), particularmente cuando se ingieren en forma aguda en un contexto de cronicidad (29); y cuanto éstos se acompañan de grasas saturadas, se amplifica la resistencia muscular a la insulina, la hiperinsulinemia, (debido a una elevación aguda de ácidos graos libres, potentes insulinotrópicos); y la respuesta inflamatoria (5, 1, 6).

Fisiopatológicamente, *todo proceso inflamatorio agudo puede potencialmente inducir depresión en el hombre* (particularmente en el varón) (30), y ello de manera independiente de la acumulación adiposa corporal predisponerte para la inflamación subclínica (obesidad abdominal) (27) (ver más adelante).
A la inversa: sujetos deprimidos mayores de historial reciente muestran poderosos parámetros inflamatorios sistémicos –reflejados en la Proteína C Reactiva- (30); entonces, **la inflamación sistémica causa depresión, y la depresión (no resuelta) aumenta más la inflamación**, en un círculo viciosos que, si no se controlan los agentes exógenos (psicológicos y nutricionales desencadenantes), se incrementará progresivamente.

Por ejemplo, *a la ingesta elevada de grasas y azucares, sobretodo sucrosa, se activa el sistema opiode* (y mesolimbico) (31), provocando un aumento del apetito (32) lo cual, ante una situacion de dependencia dopaminérgica, originará ansiedad ("craving"), y mayor conducta depresiva (31,32); todo ello cobra particular relevancia ante el exceso crónico de leptina (Resistencia a la Leptina) en el sobrepeso /obesidad abdominal (o en el sujeto sedentario), en donde habrá una excesiva y descontrolada ingesta calórica por la pérdida de señalización fisiológica cerebral de la leptina ; la hormona de la saciedad.

En concordancia con todo lo expuesto, *ante todo estado inflamatorio crónico –como La Resistencia a la Insulina- (26), los ácidos grasos Omega 3 podrían y pueden minimizar la depresión conductual y social* (33). Ante la evidencia epidemiológica, clínica, corroborada en numerosos meta-análisis, los ácidos grasos PUFA Omega-3 aparecen sólidamente, como el eslabón biológico entre la patología depresiva y las enfermedades cardiovasculares (34); expresiones ambas del síndrome inflamatorio de insulinoresistencia (26, 27).

Está comprobada la adicción para los azúcares simples (29, 28) del sujeto con depresión mayor o patología dual (patología esquizofrénica y adicciones a drogas). La ansiedad, que antecede casi siempre a la depresión, es un signo de abstinencia de muchas drogas: así, la ausencia de alimento –periodo interprandial- seguida de excesiva ingestión de glucosa –y/o excesivo volumen de la ración alimenticia- puede alterar el sistema nervioso central, produciendo ansiedad, disforia, aversion o conductas depresivas (28); y todo ello es especialmente relevante en las personas con acumulación adiposa superior o central; puesto que el tejido adiposo así distribuido es claramente inflamatorio al producir excesivas cantidades de leptina, reducir la generación de saciedad, y generar hiperfagia y depresión, por el disturbio en la señalización dopaminérgica mesolímbica ventromedial e hipocámpica (35, rev). Por supuesto, ello también ocurre, aunque parece ser con menor rapidez, pero más profundamente para las grasas saturadas y trans; ahora, la combinación azucares-grasas, es inmensamente más deletéreo en su generación de inflamación y pérdida de la "gratificación" post-alimento ("reward").
La buena señalización central de la insulina inhibe la excesiva actividad del sistema opioide (desencadenada por los azúcares simples); así, la Insulina central, como una óptima insulinosensibilidad demuestran su capacidad de restringir el exceso consumo calórico sacarosa-dependiente (32).

Deficiencia de Omega-3: la conexión metabólica-Inflamatoria entre la Patología Cardiovascular y la Depresión

El eslabón perdido fisiopatológico que une la patología afectiva, especialmente depresiva y las enfermedades cardiovasculares isquémicas es la Inflamación de sistémica de bajo grado, expresada por el aumento de la proteína C- Reactiva (36); y ello tiene una interrelación con el metabolismo gluco-lipídico alterado presente en la Insulino-Resistencia.
Así, una baja utilización de glucosa se encuentra en la mayoría de sujetos con patología depresiva (psicótica, endógena, melancólica) y desórdenes bipolares; en comparación con la depresión reactiva (37); y es la mejoría en la sensibilidad insulínica la que se relaciona con una recuperación completa de la patología psiquiátrica, antes que la medicación antidepresiva (37).
La hipótesis de que es la resistencia insulínica la que contribuye crucialmente a la fisiopatología de la depresión, y el eslabón que las relaciona con la patología cardiovascular isquémica /aterosclerótica (37, rev), se comprueba cada vez más. Y, cuando hablamos de Insulino Resistencia, hablamos de menor biodisponibilidad tisular periférica de ácidos grasos Omega-3 (ver antes).

Entonces, mejorando la inflamación de bajo grado existente con el aumento dietético de los Omega-3 (y reduciendo paralelamente el aporte del los PUFA Omega-6) se logra reducir la gravedad en la enfermedad mental, y ello es clínica y epidemiológicamente significativo, especialmente en la patología bipolar (38).

En un amplio estudio transversal que comprendió hombres y mujeres "sanos", aquellos que mostraron mayores índices de miedo, hostilidad y sintomatología depresiva tuvieron mayor riesgo de sufrir futura patología cardiovascular, enfermedad arterial periférica y accidentes cerebrales agudos "Strokes"; y como señalamos, coincidiendo con mayores niveles basales de Proteína-C-Reactiva; todo ello fue confirmado en análisis multivariado estadísticamente ajustado (36). Esta conexión fisiopatológica también ocurre, pero a nivel central (resistencia central a la insulina) entre la Depresión Mayor y la demencia tipo Alzheimer (Rasgon, 2005, ver en justificación).

Es concluyente la relación de ingestas bajas de Omega-3 y patología cardiovascular, resistencia a la insulina (hipertrigliceridemia) y diabetes tipo 2 (39,40). Coincidentemente, niveles muy reducidos de Omega-3 se encuentran en sujetos psicóticos (41) y esquizofrénicos (42).
Está reportado el menor nivel plasmático en los fosfolípidos totales, de ácidos PUFA Omega-3 en varones con mayores problemas de conducta, dificultades de aprendizaje y problemas de salud, comparados con adolescentes control (43): los primeros, con diagnóstico del desórden de hiperactividad y déficit atencional serán muy proclives a patología cardiovascular, hostilidad, miedo y depresión; y este trastorno de atención/hiperactividad es un claro factor de riesgo para problemas psiquiátricos severos.

Y es que, en concreto, está probado que los Omega-3 de fuente animal DHA y EPA minimizan la respuesta excesiva ante el estrés (rev. 3), en animales y humanos: y es el estrés crónico en especial, el condicionante para la aparición de una hiperactividad inmunológica (27) subyacente a la resistencia a la insulina y la diabetes, así como, en la Depresión Mayor (15) (ver adelante).

No debe sorprender entonces que el Síndrome Metabólico (Síndrome X, de Resistencia a la Insulina) sea extremadamente frecuente en sujetos esquizofrénicos, en comparación con la población general (44). Toda esta evidencia en aumento sugiere un clara alteración metabólica de los ácidos grasos PUFA en sujetos con Síndrome de Insulino-resistencia (establecida) y síndrome esquizofrénico (44); es más: extensos estudios controlados con placebo continúan señalando que el Omega-3 ácido Eicosapentanóico- EPA- es efectivo en trastornos depresivos (18,44), desórdenes leves (limítrofes) de personalidad (45,44), y esquizofrenia (46), y transtornos de hiperactividad y atención (en especial éste último, el cual precedería a numerosa patología psiquiátrica, de acuerdos a estudios muy recientes, Dra. Marina Diaz Marsá, 2008, personal comunication).

La población mundial se torna cada vez más sedentaria; y el problema de desórdenes mentales y patología cardiovascular van paralelamente en un desconcertado incremento en su prevalencia, presentación precoz y gravedad. El nexo lo podemos encontrar en la Inflamación sistémica de bajo grado, profundo nexo fisiopatológico entre la obesidad y los desórdenes del afecto (ver después).

En concordancia con lo señalado líneas arriba, es muy significativo el hecho que los sujetos con depresión mayor en su recuperación, mejoran su baja utilización cerebral de la glucosa, pudiendo normalizar "transitoriamente" su insulinoresistencia; pero en aquellos resistentes al tratamiento antidepresivo convencional, ello no ocurre, ni se observa una mejoría en la utilización tisular glucídica (Okamura, 2000; ver en referencia 37, rev).

Omega-3 Marino como Preventivo de la Neuro-Degeneración
La Evidencia Fisiológica y Clínica Ignorada

La epidemia de diabetes y enfermedades cardiovasculares- síndrome metabólico- se acompaña, actualmente, también de sintomatología esquizofrénica, en una gran proporción de sujetos (44), y, ello cobra especial relevancia en la mujer debido a la oscilación marcada del efecto antioxidante y neuro-protector estrogénico: ello explica, en parte, una marcada y significativa reducción de las conductas agresivas e impulsivas con suplementos de Omega-3 en mujeres jóvenes borde-line (45) y esquizofrénicas (46), pues, como señalamos antes, la mayor biodisponibilidad de los ácidos Omega-3 es potenciada por el mayor tenor estrogénico.

Los ácidos grasos Omega-3 pueden prevenir la psicopatología (47), al incrementar la plasticidad de la células cerebrales (1) y mejorar el metabolismo, interacción y equilibrio entre los diferentes sistemas de neurotransmisión monoaminérgica;; y en particular, al actuar la acción ansiolítica de la insulina cerebral (ver adelante). Además, pueden restaurar la reducida utilización cerebral de la glucosa, optimizando su metabolismo (aumentando su captación endotelial y glial por medio de los receptores GLUTs), el cual se compromete rápidamente por el estrés. Y tanto la patología neurodegenerativa, pero especialmente aquella neuropsiquiátrica presenta precozmente una reducción en la utilización cerebral de glucosa (ver al final).

Existe la evidencia experimental en animales y humanos: menores niveles séricos de ácidos grasos PUFA n-3 son un significativo factor de riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo y mental (48, 49, 41,42,43), pues se correlacionan directamente con su biodisponibilidad cerebral. Así, se ha demostrado que el frecuente consumo de ácidos grasos Omega-3 en el pescado reduce el riesgo de demencia (48), de acuerdo a un amplio estudio de cohortes de más de ocho mil pacientes. La composición lipídica de las membranas cerebrales y la neuro-transmisión colinérgica, serotoninérgica y dopaminérgica (12, 49) se alteran durante una dieta deficiente en ácidos PUFA Omega-3, resultando en una rigidez de membrana y un disturbio excitatorio (mayor tono glutamatérgico) aminérgico (mayor catabolismo serotoninérgico); si ello ocurre de manera continuada durante la lactación, el cerebro sufrirá daños irreversibles (49).

Ante la evidencia de que los ácidos Omega-3 de pescado pueden prevenir los depósitos amiloides edad-dependientes y en la demencia tipo Alzheimer (48, 12); y de que además, la

mayor reducción cerebral de éstos (Ácido Docosahexanoico DHA) es paralela a la declinación cognitiva,se ha reportado repetidamente que, actualmente, el más poderoso factor biológico predisponente para la demencia es la disminución tisular y sérica del ácido Omega-3 más activo a nivel central: el ácido DHA (50).

Las grasas poliinsaturadas Omega-3 son poderosamente anti-inflamatorias sistémicas y pueden reducir rápidamente la neuroinflamación, en especial por su conversión a metabolitos con propiedades anti-inflamatorias a nivel cerebral: así un derivado del DHA disminuye la expresión del TNF-x, la Interleukina-1b, y en especial la enzima COX-2 (Ciclo-oxigenasa-2) (51); y en particular, han demostrado ser capaces de aumentar las citokinas anti-inflamatorias (IL-4, IL-10) frente a la inflamación hipotalámica inducida por endotoxinas lipopolisacáridas (52). Así, el mayor pool endógeno de los PUFA Omega-3 mejoran la sensibilidad y la acción cerebral anti-ansiogénica de la insulina (53). Justamente, los disturbios del afecto y la ansiedad, en sus diversos matices son mas frecuentes y de mayor intensidad en hombres y mujeres con mayor adiposidad superior o central (54, 55), adquiriendo mayor relevancia en la fémina sedentaria: toda mujer con fenotipo de obesidad abdominal tiene una hiperreactividad periférica y central del eje HPA, inclusive en ausencia de depresión evidente.

No sorprende entonces conocer que la obesidad abdominal en la edad media de la vida confiere mayor riesgo de neurodegeneración y demencia (56). La obesidad central puede incrementar el riesgo de demencia debido al exceso ó al déficit severo de insulina, y ello se demuestra en varones (57); y justamente, en varones jóvenes con un reciente episodio de depresión mayor se ha encontrado una sustancial elevación de la Proteina C Reactiva (58); marcador inflamatorio sistémico del síndrome metabólico (low-grade-inflammation); y el cual está también aumentado en sujetos con desórdenes psicológicos (59) y resistencia oculta a la insulina –en apariencia sanos-. Otra vez. Los mecanismos fisiopatológicos generados por la insulinoresistencia –inflamación crónica de bajo grado- explican la ligazón entre depresión y cardiopatías (58). Es la resistencia a la insulina la que explica, por ejemplo, el porqué de la mayor reactividad plaquetaria en la depresión (60), y el estado procoagulante que acompaña silenciosamente al deterioro cognitivo (61); pues todo sujeto insulinoresistente, en especial el varón y la mujer post-menopaúsica tiene mayor probabilidad de tener menores habilidades cognitivas, mentales y emocionales; en especial si es sedentario.

La depleción en la cantidad de ácidos Omega-3 en los eritrocitos de pacientes depresivos mayores (16) es sólo una demostración palpable de que la menor biodisponibilidad y acción de estos ácidos grasos PUFA n-3 es determinante en la fisiopatogénesis de la patología psiquiátrica (47, 62, 44,38). Un concepto completamente comprobado: los ácidos grasos PUFA Omega-3 (DHA) son indispensables para un óptimo desarrollo cerebral, cognitivo y conductual (63), debiendo estar en una proporción ideal 1.1 en los fosfolípidos de la membrana celular con los ácidos Omega-6 (ácido Araquidónico) (2,3) potencialmente inflamatorios, y con los cuales compiten enzimáticamente (en desventaja los Omega-3) para la producción de eicosanoides.

El elevado estrés oxidativo y la liperoxidación lipídica juegan un rol fundamental para el desarrollo de demencia aguda y crónica (63, 1, 3), agresiones de las cuales el cerebro es

pobremente protegido (1); y que por supuesto participa en la fisiopatología molecular de la patología cardiovascular, la diabetes tipo 2 (26, 27) y la patología hipertensiva del embarazo (20), además de agravar poderosamente la patología crónica degenerativa.

Finalmente, una buena nutrición antioxidante, alta en flavonoides y micronutrientes (64), al igual que el ejercicio aeróbico suave regular (65) previenen la neurodegeneración y la demencia (y por supuesto la neuroinflamación inicial; y posterior agravante –vale decir patología psiquiátrica (1); puesto que la neuroinflamación existente en la depresión (66): la depresión mayor predispone a la demencia (66, 67); y el síndrome de Resistencia a la Insulina precede a la Depresión Mayor y a la patología depresiva psiquiátrica (68). (la pérdida neuronal y el depósito betaamiloide ocurre en la depresión crónica en ausencia de demencia; siendo progresiva en el proceso de neuroinflamación hacia la neurodegeneración establecida) (66.67).

Tampoco debe sorprender el tratamiento efectivo de la depresión mayor con los antidiabéticos antihiperglicemiantes Glitazonas (tiazolidinedionas) (69): los Omega-3, al igual (pero de manera mas eficaz) que las glitazonas –ambos agonistas de los receptores nucleares PPARs – mejoran sustancialmente el metabolismo cerebral de la glucosa (70), muy frecuentemente alterado en la patología psiquiátrica (71-73).

La composición de membrana de los ácidos PUFA es determinada y modulada por la dieta: y el radio Omega-3/Omega-6 de la membrana neural es crucial para una óptima neurotransmisión (10) y para mantener una adecuada función cerebral (3), amenazada permanente por el estrés.

En humanos, los niveles plasmáticos de ácidos grasos modulan el humor, probablemente por que regulan el metabolismo cerebral de la glucosa, según se ha demostrado recientemente: Sublette y col. demuestran, en un magnífico estudio piloto (74), que la utilización cerebral temporal/parietal de la glucosa se correlaciona directamente con la cantidad de ácidos PUFA: en sujetos con depresión resistente, la severidad de la sintomatología depresiva se correlacionó inversamente con el metabolismo de la glucosa regional cerebral (75). La menor biodisponibilidad de los ácidos Omega-3 participa potencialmente en la etiología de la patología Bipolar y de la Depresión Mayor (76). Justamente, no es coincidencia que la mayoría de sujetos con desórden bipolar tenga una diabetes latente (77) (ver antes).

Hay evidencia creciente, tanto epidemiológica (13, 62) como clínica (78) que sugiere que la insuficiencia cerebral de las ácidos grasos Omega-3 es decisiva en la fisiopatología y en la etiología de la patología Depresiva y los desórdenes bipolares (76), según se confirma en los hallazgos deficitarios de Omega-3 en sangre periférica de la mayoría de pacientes psiquiátricos (74).

El ácido Omega-3 DHA y sus derivados lipídicos, en particular, previenen o controlan la excesiva neuroinflamación (79) (inhibiendo el factor de transcripción inflamatorio NFkB y las cascadas citokínicas y celulares de inflamación) (51, rev) -de manera idéntica a la acción antiinflamatoria endotelial de la insulina exógena aguda (25, 80); hormona protectora de la salud, pero que cada día, se torna en nuestra enemiga, al estar

crónicamente aumentada, y alterada en su acción, en presencia de una resistencia tisular inflamatoria (resistencia hepática, muscular y adiposa a la insulina).

La evidencia preclínica, experimental y epidemiológica queda confirmada en humanos (78,79,74): existe en humanos in vivo una correlación entre la alteración plasmática de los ácidos grasos PUFA (exceso de Omega-6 con deficiencia de Omega-3, absoluta o relativa) (74) y la patología afectiva; corroborada esta abnormal relación de los ácidos grasos con las alteraciones del metabolismo glucídico cerebral durante los episodios agudos depresivos: Ante todo ello, se han consensuado los efectos protectores de las grasas PUFA Omega-3 sobre los disturbios de la Salud Mental, comprobados recientemente de acuerdo a varios meta-análisis (78).

Depresión Clínica y Salud Mental;: Un Problema Emergente de Salud Pública

La patología depresiva en toda su extensión está estrechamente asociada a una mayor acumulación de grasa abdominal, así como al aumento oculto de triglicéridos, ambos hallazgos, claros indicadores de insulinoresistencia y un antecedente determinante de la diabetes mellitus y de los desórdenes cardiovasculares; y existe la evidencia que todo ello adquiere mayor prevalencia y gravedad en la mujer joven deprimida, inclusive sin personalidad bordeline (55) (ver adelante). Y ello continúa aumentando silenciosamente en el mundo sedentario actual. Recordemos que, a mayor cantidad de triglicéridos en el músculo ("fisicoculturistas") menor será la sensibilidad muscular insulínica y la proporción de ácidos grasos Omega-3 tisulares (Phillips, Metabolism 45, 1996).

Se ha demostrado una considerable correlación negativa a nivel mundial entre el consumo de pescado y la frecuencia de depresión (18, 15, 33, 38); y categóricamente *los niveles reducidos de grasas omega-3 en plasma, son un factor de riesgo para la demencia* (50). El hecho de que se encuentre en humanos elevados niveles corporales (celulares, plasmáticos) de ácidos grasos Omega-6 (41,42), junto con bajos niveles de Omega-3 en los cuadros agudos de Depresión Mayor (14,16), Patología Bipolar (15,8,38,76-78); suicidas fallidos (74), (así como en familiares de primer grado de sujetos depresivos), se podría explicar solamente por la amplia oposición funcional de las grasas Omega-3 vs Omega-6 en los desórdenes del humor (74). Las Grasas Omega-6 son intrínsecamente inflamatorias (1).

Durante el embarazo y el postparto, la evidencia es contundente (81): bajos niveles periféricos y celulares de Omega-3 se correlacionan estrechamente con la sintomatología depresiva, de acuerdo al resultado de varios estudios observacionales que demuestran que la depresión clínica, la depresión postparto y el afecto depresivo en general ("depressed mood") se acompaña de niveles reducidos de los ácidos PUFA n-3 Omega-3 en tejido adiposo y en sangre (1).

La dieta actual moderna es claramente inflamatoria sistémica y proinflamatoria cerebral (3); y es el radio dietético entre los Omega- 6 (ácido araquidónico AA) y los Omega-3 (ácido docoxahexanoico DHA) el tenor que modula la neurodegeneración crónica (e incluso aquella aguda pos-traumática) (79). Notablemente, la neurootransmisión aminérgica se altera profundamente cuando la cantidad de ácidos grasos Omega-3 está reducida; en especial la trasmisión dopaminérgica y serotoninérgica (10), alterando por éste sólo hecho la regulación de la atención, motivación y emoción; alteraciones todas ellas que son completamnte reversibles con la adecuada reposición dietética (10).
Al igual que la diabetes y la obesidad, la depresión y el disturbio de la salud mental emergen como un problema de salud pública (82, 83, 84). Mientras el tejido adiposo, el mas extenso órgano inflamatorio y modulador inmune (85, 86) continúe generando o exacerbando la inflamación sistémica, continuará el círculo vicioso de obesidad superior o androide-abdominal desencadenante de la patología mental, desbordado ante el estrés ambiental (86). Ello explica el gran incremento en la incidencia y gravedad (83) particularmente en la mujer jóven.

El estrés crónico y agudo es potencialmente neuroinflamatorio (88): nunca antes como hoy, existía una depresión perinatal (81); pues, al igual que la diabetes o el síndrome metabólico, la patología depresiva se presenta cada vez mas temprana en el individuo, y de manera mas larvada y severa (88). La Obesidad superior (Hipertensión arterial, dislipidemia), la diabetes (27), y la Depresión (89) presentan una excesiva e ineficiente respuesta inmune, con una inflamación generalizada viciosa. Pero, resaltemos, es la acumulación central visceral grasa –posiblemente invisible- aquella que agudamente puede originar immunoactivación-inflamación y depresión aguda.
El peso de la evidencia es incontrovertible: la depresión aguda que acompaña al "sickness behavior"(estado de enfermedad), la diabetes, el stroke, y la depresión /daño cognitivo inducido por la iiradiación de citokinas; todo ello puede revertirse o aliviarse sustancialmente con los ácidos Omega-3 (51).

Dada la evidencia ignorada por la cual el mayor consumo de pescado mejora y optimiza el desarrollo cerebral temprano y reduce clínicamente el deterioro cognitivo en la edad adulta (9), recientemente se ha demostrado que el ácido omega-3 DHA se relaciona directamente con la función cognitiva durante la edad media de la vida (90), e inversamente con los parámetros de depresión: estudios observacionales comprueban la evidencia epidemiológica: el menor consumo de omega-3 de pescado aumenta la sintomatología depresiva durante el embarazo (91), según Muldoon y col.

Ingestas inclusive moderadas de grasa Omega-3 marino (fish) previenen o retardan la declinación en la cognición en sujetos normales, previniendo claramente la neurodegeneración y la demencia, en particular la E. de Alzheimer (92; 93,94,95,96), por su efecto antiinflamatorio y regenerador celular neural (94,96); siendo las grasas saturadas las mas propensas a provocar neuroinflamación (5,1) y predisponer a la demencia (96); demostrándose, además (Zutphen Elderly Study) que las grasas Omega-6 (ácido linoléico) se asocia directa y estrechamente al deterioro cognitivo (96).

Además, o inclusive con preferencia a sus acciones cognitivas, las grasas Omega-3 influyen decisivamente en el grado de motivación de un indivíduo (y su respuesta la recompensa),

lo cual está demostrado experimentalmente (97) y clínicamente (98), al mejorar sustancialmente los procesos de Atención (mayor activación de corteza prefrontal) en varones adolescentes (98); lo cual comprueba largamene su capacidad en mejorar el déficit de hiperactividad e inatención infantil (ver arriba).

La concentración del mayor ácido poli-insaturado en el cerebro (3) –DHA- puede reducirse profundamente, inclusive con su aporte exógeno, ante elevadas ingestas de aceites Omega-6; y para ello bastan dos generaciones de restricción dietética de Omega-3 (99). Es más: recientemente se ha mostrado que una sóla generación de ratas deficientes en Omega-3 mostró mayores puntajes de depresión agresión (100); comprobando que el desbalance cerebral Omega-6/Omega-3 subyace fisiopatológicamente en la patologia mental humana, desde la Depresión, Agresión, y patología Bipolar, (100, 12,13, 15-18), predisponiendo así a la neurodegeneración y demencia (67,88, 90).

Todo estrés infeccioso, traumático, metabólico o ambiental, al ser en potencia inflamatorio (87), puede alterar la neurogénesis, al modular la proliferación, maduración y migración de las stem cells (101); en otras palabras. cualquier inflamación sistémica altera el proceso de neurogénesis, pudiendo alterar la estabilidad de la conducta; dependiento del balance nutricional, un factor crucial que modifica para bien o para mal la salud mental.

La neuroplasticidad –capacidad de adaptación cerebral- y la neurogénesis –nueva formación de neuronas demostrada hoy en el humano, afectadas marcadamente por el estrés severo, están ambas muy comprometidas en la patología depresiva (102); y pueden mejorar ostensiblemente con los suplementos dietéticos de Omega-3; puesto que ellas están demostrando incrementar la neurogénesis del cerebro adulto (103), de manera indirecta, al aumentar la acción y eficacia de la serotoninal, (al elevar la fluidez de membrana celular); y la serotonina, es sabido, incrementa en forma directa el ritmo de neurogénesis; así, la deficiencia de DHA Omega-3 en la gestante reduce dramáticamente la neurogénesis en la rata (104). Y, ello responde, sobretodo, a que las grasas Omega-3 pueden restaurar los factores de crecimiento BDGF (brain-derived-growth-factor) , críticamente disminuidos ante el estrés (105). Recordemos el magnífico estudio clínico por Hibbeln y col. que documentó que los metabolitos de la serotonina en el líquido céfalorraquídeo correlacionan positivamente con los niveles de Omega-3 (13).

Una elevada ingesta de ácido Omega-3, al balancear, incluso de inmediato los efectos proinflamatorios de los Omega-6 y sus derivados eicosanoides (79, 2), *puede restaurar la estructura y función neural y neuronal alterada*. **La mayor proporción de los Omega-3, en comparación con los Omega-6, aumenta los factores de crecimiento neuronal, favorece la neurogénesis;** inhibe la mayor producción de citokinas inflamatorias, incrementando la supervivencia neuronal ante el estrés severo (103). Estudios clínicos en humanos sin patología psiquiátrica demuestran que los niveles séricos de Omega-3 correlacionan estrechamente con las variaciones en la regulación de los afectos, y el control de los impulsos (22); y que, como dijimos antes, a mayor concentración de Omega-6, (acompañando la deficiencia de Omega-3), mayor el tenor depresivo y de neuroticismo (106) en humanos. Para corroborar todo ello, se acaba de demostrar en un interesante estudio preclínico, una relación causal entre la deficiencia perinatal de Omega-3, y la síntesis reducida de la Serotonina central (e independientemente de los estrógenos) (107).

Es sorprendente el desconocimiento profesional que incide en aumentar desproporcionadamente el consumo exagerado de grasas vegetales Omega-6; lo que, en el mundo occidental agrava poderosamente la deficiencia –ya existente- de las grasas Omega-3 (88, 49,50).

Es necesario cambiar radicalmente la "nutrición" materna actual, la cual, per se origina una profunda reducción de los ácidos PUFA en la madre y el neonato: p.ej. las grasas Trans reducen peligrosamente el estatus de los PUFA (108), además de ser elevar la IR, ser cardiotóxicas, y predisponer a la hipertensión en el embarazo. (ello se observa con extrema frecuencia en Perú y toda América). Clínicamente, la deficiencia de Omega-3 predispone a la Pre-eclampsia, al incrementar drásticamente la Insulinoresistencia propia del embarazo (20, 108). Y toda mujer con Pre-eclampsia tiene en el post-parto (si no es antenatalmente) un trastorno en los afectos, y depresión post-parto (Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Perú, 1993).

Definitivamente, un suplemento dietético de los ácidos PUFA Omega-3 es crucial e imprescindible en el Embarazo (109), puesto que los ácidos grasos PUFAs AA (araquidónico) y DHA (docosahexanoico) son esenciales para la formación de nuevos tejidos, en particular el SNC, cuya sustancia gris cerebral lo constituye en un 30% el ácido Omega-3 DHA (108, 2, 6): fisiológicamente, la gestación produce una depleción en las reservas maternas del ácidos PUFA Omega-3 (especialmente DHA); debido a la resistencia fisiológica presente en la mujer g´ravida (20); y esta depleción en los Omega-3 es acumulativa, aumentando con cada embarazo (21, 108).

El enorme peso de la evidencia, epidemiológica y clínica confirma los enormes beneficios de los ácidos Omega-3 contra, específicamente la Demencia tipo Alzheimer (49); y por ello, en EE.UU. y Europa, los gobiernos comienzan a financiar el aceite de pescado y los suplementos del Omega-3 DHA para os pacientes con Enfermedad de Alzheimer establecida (49).

La expresión y la actividad de los genes es regulada por los nutrientes en adultos, pero, de manera crítica y determinante durante el periodo reproductivo (109). La Salud Integral de un individuo se programa desde el vientre de su madre; en particular la salud metabólica, hepática, cardiovascular, y Mental (110); sin embargo, existe hoy, incluso entre la sociedad "desarrollada" una ignorancia abismal sobre cómo debe nutrirse una futura madre.

En pleno siglo XII, es alarmante la salud mental del hombre, no solamente con obesidad, sino aquel con aspecto "delgado", catalogado clásicamente como tipo "A", quien, muestra mayor hiperactividad del eje pituitario-adrenal (que el obeso generalizado), presentando la mayor insulinoresistencia (111), debido a una mayor obesidad visceroabdominal oculta; y mayor ansiedad /hostilidad. Su tipología "leptosómica" y agresiva se explicaría por que su musculatura esquéletica tendrían una deficiencia más profunda de ácidos PUFA-Omega-3, los que le confieren una insulinoresistencia muscular mucho más elevada: recordemos que es la deficiencia (en los fosfolípidos de membrana del músculo) del ácido Omega-3 DHA el evento bioquímico interrelacionado con la etiología de la insulinoresistencia muscular genética (Baur, Connor y col, Metabolism 47(1); 1998). Este solo hecho fisiopatológico,

explica, otra vez, las evidencias epidemiológicas y clínicas que sostienen que los ácidos Omega-3 participan en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares y la Depresión (34; 33).

Entonces, la deficiencia perinatal de las grasas cerebrales Omega-3 representa un poderoso factor de riesgo PREVISIBLE para el desarrollo futuro de psicopatologías (47, 76, 107, 120).

El descontrol de la Dieta Refinada genera Daño Emocional

La elevada ingesta de bebidas azucaradas puede ser precursora de un posterior abuso de drogas, especialmente en sujetos con pobre ingestión de Omega-3; así, en presencia del elevado estrés actual, *la deficiencia cerebral (y nutricional) de las grasas Omega-3 predispone a la drogadicción*(120).
Las grasas PUFA Omega-3 promueven y facilitan la supervivencia neuronal (49, 88); de tal forma que una reducción (absoluta o relativa) en su aporte nutricional incrementa la susceptibilidad de la célula cerebral a su muerte programada (apoptosis) (88, 49). Categóricamente, bajos niveles dietéticos y en sangre de ácidos grasos Omega-3 son un significativo factor de riesgo para el deterioro cognitivo, enfermedades neurodegenerativas (especialmente E. De Alzheimer) y demencia (88, 50).
Es concluyente que, ante la dieta actual, la neurofisiología cerebral esté alterada (88), o por lo menos, diste mucho de poder alcanzar una óptima fisiología.

En un mundo cada vez mas convulsionado, violento y enfermo, sedentario y Malnutrido, es imprescindible cuanto antes Educar, preparar y fomentar el desarrollo de una buena salud integral, pues el reto ya llegó: está en crecimiento una pandemia de enfermedad mental (112), un grave problema emergente, de la Salud Pública (81, 82, 112, 113); en especial en las mujeres y adolescentes de los países desarrollados (113).

La Salud Mental está gravemente afectada de manera particular y desproporcionada en los adolescentes, mujeres y niños, constituyendo más de un 8% a nivel mundial (114,115,116). Y es que, el exceso de calorías interfiere con una adecuada plasticidad neuronal (117), dañando potencialmente el hipotálamo –y la regulación de las emociones- , puesto que la exposición hipotalámica a insulinas crónicamente elevadas, es predisponente de una neurodegeneración (118), a diferencia del aumento agudo de insulina, claramente neurotrófica y neuroprotectora (4, 118) ante el estrés. Un solo ejemplo: las grasas TRANS (108) y aquellas saturadas son claramente inflamatorias cerebrales (119, 5); pudiendo una carga aislada aguda dañar inmediatamente la cognición (119).

De manera categórica: la inadecuada ingesta de las grasas Omega-3 altera el estado emocional de las personas, incrementando su vulnerabilidad a un desórden mental (120). La evidencia fisiológica es innegable: ante el estrés imprevisible y severo, la suplementación de PUFA Omega-3 revierte las reducciones de serotonina y norepinefrina

cerebral inducidas por el estrés ambiental (121)

Existe el consenso actual –completamente ignorado- del Comité de las Asociación de Psiquiatría Americana, el cual recomienda De manera General las guías nutricionales para El uso de los ácidos grasos Omega-3 como arma terapeútica en los Trastornos del Afecto (1, 78); con especiales dosificaciones especiales para todas las pacientes grávidas (122).
Y es que, en particular **los efectos ansiolíticos y antidepresivos sintomatológicos y conductuales de las grasas Omega-3 originan paralelamente modificaciones funcionales y estructurales en el centro cerebral que gobierna las emociones, el hipocampo** (123, 124). Está demostrado la reducción en el tamaño neuronal en presencia de deficiencias crónicas de PUFA Omega-3 (124) –cambio que ocurre en la depresión mayor y en la esquizofrenia leve- (ver antes), lo que se confirma por los estudios preclínicos que demuestran el poderoso efecto neurotrófico de estas grasas PUFA en animales adultos (125).

Hoy por hoy, se confirma en animales (5,6) y humanos "sanos" el papel modulador de la dieta sobre los marcadores de inflamación y procoagulación sistémica; y que, en particular las grasas ingeridas son determinantes para establecer el riesgo de padecer neurodegeneración (126) y patología afectiva (14, 16-19; 22); y ello es incuestionable ante la excesiva ingesta calórica (127, 1), un factor perjudicial para el mantenimiento de una óptima Plasticidad y Salud Cerebral (127).

Con la alimentación típica Occidental, está aumentando vertiginosamente la susceptibilidad a la irracionalidad (episodios de manía), suicidio e incontrolable violencia (128; 129, 130; 45), agravado todo ello por el excesivo consumo calórico (127,1), y el alto consumo de las grasas "recomendadas" Omega-6 y Trans (78; 61-63). Ello se puede detener (38) hoy; y ello es mucho mas relevante y urgente en la mujer grávida (19,18, 17; 108, 109), en donde mejorando considerablemente el estatus de ácidos grasos nutricional y orgánico, se puede prevenir y evitar la depresión post-parto (131, 122).

En sujetos predispuestos (traumas infantiles) sometidos a estrés intenso y crónico, cuanto menor sea la proporción en los eritrocitos de Omega-3, mayor será su riesgo de padecer una depresión severa, y de tener ideaciones suicidas (132, 88), y mayor la respuesta cognitiva y afectiva a su reposición exógena; y todo ello es corroborado nuevamente por recientes estudios epidemiológicos (133); incluso entre los sujetos bipolares (134), o esquizofrénicos (44,46,17), los Omega-3 marinos han demostrado proteger la Salud Mental.

Categóricamente, cuanto peor es la calidad y la "forma" de nuestra nutrición, peor será nuestra óptima Salud Mental (135); y ello es particularmente grave en la mujer, quien, por su maravillosa capacidad de ser madre, necesita para su pleno bienestar integral cambiar su nutrición actual (136, 131, 115, 106). Aumentan los estudios abiertos que demuestran que la adición de grasas Omega-3 reduce la irritabilidad y el mal humor, inclusive en sujetos con bipolaridad (128).

No solo está en juego detener la epidemia de las Enfermedades Cardiovasculares, Diabetes y Cáncer (27, 40); *así como de las enfermedades crónico-degenerativas*; **está en juego el**

mantenimiento de una adecuada Salud Mental, Pública y Mundial (97); *y la Medicina basada en Evidencias no debe quedar por mas tiempo oculta* (137): *es posible hoy mismo reducir la vorágine de enfermedades mentales cambiando nuestra nutrición y el monstruoso sedentarismo en aumento.*

Si reducimos hoy mismo el estrés de la Mujer (primero), reduciremos el Estrés del Mundo; pues es ella, particularmente susceptible a dañar su salud mental ante la obesidad (138). Y ***es ahora que debemos mejorar ostensiblemente el pronóstico de la psicopatología, mejorando la nutrición inflamatoria*** (62, 139, 140, 141, 142), en especial en el varón enfermo, y con plena seguridad farmacológica (143); al tiempo que reducimos la epidemia de diabetes mellitus, mejorando la tolerancia del ser humano al estrés (144).

Entonces, si exógenamente mejoramos la neurotransmisión frontal y PREFRONTAL cerebral (145, 10), se mejorará inmediatamente la insulina cerebral, y con ello, los desórdenes de conducta, las alteraciones cognitivas; la neurodegeneración (146) y demencia, inducidas (147, 146, 1, 4) o precipitadas todas ellas (47-49), por la pésima nutrición actual (149, 148, 147, 135); dado que *cualquier persona, podría -ante al estrés intenso- "desconectarse de la realidad" (psicosis aguda) cuando su cerebro no es "alimentado" suficientemente (para contrarrestar la alimentación cerebro-inflamatoria) con los nutrientes neuronales constitutivos Omega-3* (150); y ello es particularmente relevante en la patología bipolar juvenil (151), causante *increscendo* de una alarmante mortalidad mundial: hoy queda demostrado fehacientemente que la deficiencia cortical cerebral de Omega-3 origina los desórdenes bipolares (76), mejorando con su aporte exógeno incluso la patología bipolar infantil (152).
Reduciendo la malnutrición actual se regularán, incluso, los neutransmisores mas íntimos involucrados en el control óptimo del humor y del carácter emocional (v.g. Sistema Endocanabinoide) (153).

Si los desórdenes mentales son en su mayoría Resistentes al tratamiento convencional, a causa, justamente, de deficiencias nutricionales (malnutrición de magnesio como génesis de la depresión en humanos) (154), -aparte de los innumerables casos nunca diagnosticados- ; los profesionales médicos y psiquiatras debemos tratar la patología mental incluyendo un Terapia Nutricional de comprobada evidencia y efectividad (Magnesio y Grasas PUFA Omega-3 dietéticas) (155); máxime, cuando, la obesidad abdominal en la mujer gestante, puede predisponer, en sus hijos, a esta creciente epidemia (156).

La Fuerte relación causal entre las Toxinas dietéticas con la epidemia de enfermedades mentales y neurodegenerativas (154,; 157, 1, rev.) debe abortarse hoy mismo, sobretodo ante la evidencia creciente de que la alimentación actual es clara y sostenidamente inflamatoria (157, 158, 159, 1, 1a,) y precipita la depresión juvenil y la psicosis (160, 161), al mantener una poderosa inflamación generalizada y cerebral (157, 162, 1a, 1); y la cual, en su profunda complejidad, puede ser reducida hoy en día por las grasas Omega-3 (163)., al igual que el deterioro cognitivo y la demencia (96).

Debemos alertar sobre la dieta grasa materna actual, profundamente neuro-inflamatoria, en ella, y en particular en el cerebro del feto (162), dañando potencialmente la

inteligencia y la futura salud mental de su hijo. Si no varía el estilo de vida actual, la inflamación generalizada y cerebral del individuo no tendrá marcha atrás (164); mientras no se corriga el estatus corporal y cerebral reducido de los ácidos grasos Omega-3, factor etiológico de la ansiedad (165); los cuales están demostrando rápidamente, mejorar ostensiblemente la conducta adictiva en la población (166).

Al tiempo de terminarse esta revisión, se acaba de confirmar, (167), corroborando la mejoría espectacular sobre la función cerebral, que, también anatómicamente (por estudios de Resonancia Magnética) en el Estudio Framinghan, los sujetos con menor consumo de pescado tienen reducción del volumen cerebral, con una pobre función ejecutiva, y sobretodo, una pobre memoria visual.

Definitivamente, el pescado azul, y sólo el, mejorará ostensiblemente la deteriorada salud en la población; y en particular, salvará al país de la debacle en Salud Mental en la que se encuentra,.cuandolas mujeres embarazadas determinen en su útero, la función cerebral y el rendimiento cognitivo y mental de sus hijos (168, 169, 170, 171) y su tolerancia al estrés excesivo, agudo y crónico.

Depende de nosotros, y de manera muy especial en la Mujer Embarazada –por partida doble- (170, 171) de programar nuestras reacciones emocionales, conductuales, determinantes de una òptima Salud Mental: son las bases cientìficas actuales de lo que constituye la Actual Psicologìa y Psiquiatrìa Biològica (170, 171, 1).

Nuestra nutrición programa y, potencialmentedetermina, modificando lo genètico (1, 1-A, 4, 6; 170, 171), una adecuada Salud Mental y Orgánica: una dieta crónica elevada en Omega-3 marino puede salvar vidas luego de un ACV isquémico (172), al mejorar ostensiblemente la acción neurotròfica de la Insulina cerebral (168).

Y, es, especialmente, en los individuos "impulsivos " y violentos, que la calidad de su alimentación en grasas, modifica –para bien o para mal- su Neurotransmisiòn (13) y su consiguiente Plasticidad Cerebral (1, 1-a). - en un futuro cercano, la conducta violenta de un individuo, podría predecirse por la concentración de sus ácidos grasos esenciales (13) plasmáticos y dietéticos.

La Depresión mayor, y las conductas depresivas provocadas y agravadas por las Grasas Trans (173,174), - comprobado en el estudio español The SUN Project, (que se expresará en conductas violentas hacia uno mismo o hacia el prójimo), puede y debe reducirse HOY MISMO, al optimizar el eje hormonal múltiple Intestino-Cerebro (Eje Psico-Neuro-Inmuno-Endocrino) (175, 168, 176, 177), con el aporte óptimo de Micronutrientes, (176), y el descenso en el consumo de Macronutrientes Tóxicos "olvidados" .

Así, al mejorarse la acción cerebral de la Insulina, los Omega-3 dietéticos han demostrado reducir los puntajes clínicos de Ansiedad (178): por el contrario, una dieta de grasas saturadas, empeora la acción ansiolítica de la insulina, reduce los factores de crecimiento neuronal BDGF, y la plasticidad del hipocampo) (1, 105, 179), agravando la cognición y el daño cerebral post-traumático (180): todo ello explica el poderoso efecto que , el ejercicio aeróbico ha demostrado: revertir el profundo daño cerebral inducido (181) por las grasas

inflamatorias, causantes de déficits cognitivos, (1, 1-a), al alterar severamente la neurotransmisión en el hipocampo (182).

Definitivamente, la mejor acción central de la insulina- el mejor factor de crecimiento neuronal ansiolítico- (183) *es poderosamente favorecida por las grasas anti-inflamatorias cerebrales Omega-3:* **el equilibrio de nuestra dieta diaria regula el manejo hormonal de nuestra ansiedad**(184). Y, como se ha comprobado una vez más, puede prevenir no sólo un problema metabólico/hormonal, sino la permanencia de una óptima salud mental: *hoy más que nunca, detrás de cualquier desorden mental, existe una patología metabólica oculta* (185,186). Máxime, si la población activa consume casi diariamente Fructosa Industrial y cargas de Omega-6; siendo la primera una causa demostrada que puede precipitar la demencia en el ser humano sedentario por su rápido y acumulativo daño cerebral pre-frontal (intensa insulino-resistencia central / inflamación cerebral irreversible) (187, 179)..
Definitivamente, los nutrientes son determinantes para aumentar o reducir la patología depresiva e inflamatoria (189, 5, 6, 1-A, 34), pudiendo su desequilibrios generar inestabilidad mental aguda, como demencia o delirio (187; 191). Mejorando de esta manera nuestra insulina, elevaremos nuestra memoria y regularemos con mayor eficacia nuestros afectos (192, 193; 53). Pero, con una dieta rica en grasas inflamatorias se reduce la utilización cerebral de la glucosa (1, 105, 168, 169, 180, 79), y con ello la plasticidad cerebral facilitando conductas depresivas (depressive-like phenotype) en población con obesidad abdominal (194).

Una vez más: la preservación de una óptima acción de la insulina cerebral mejorará la captación neuronal de glucosa, reduciendo las cascadas sistémicas inflamatorias (80, 20) y neuro-inflamatorias citokina-dependientes, evitando así la presentación de los desórdenes mentales graves (195).

Conclusiones Finales-

Los hábitos dietéticos actuales dañan la cognición y el control emocional en todas sus formas; y, dependiendo del grado de Resistencia a la Insulina sistémica y central (según la concentración de las grasas Omega-3 en la membrana celular), será el grado final de plasticidad neural: Cuanto mayor sea la deficiente acción de los factores de crecimiento neuronal, como la Insulina (Barnes, 2012) y el BDGF, menor será la plasticidad cerebral (196, 1, 168,169), y el consiguiente descontrol en la conducta alimenticia (32) y afectiva.

Por ello y por originar una compleja inflamación hipotalámica y límbica, las grasas saturadas, y particularmente las grasas TRANS son depresógenas, como se ha demostrado entre la población universitaria española sedentaria (173); *en cambio, las grasas PUFA Omega-3 (al restaurar estos factores de crecimiento y ser anti-inflamatorias) son ansiolíticas y potencialmente antidepresivas* (197) *y pueden prevenir la demencia* (4, 49), como se acaba de confirmar recientemente (198); máxime si, la inflamación cerebral dependiente del exceso de grasas actuales compromete, inclusive, al control central de las emociones: la amígdala (199).

En el contexto del mundo actual, es imperativo saber qué tipo de alimentación reduce

nuestra tolerancia a los problemas diarios, máxime si, inclusive el estrés leve puede incrementarse con las grasas comunes inflamatorias; así, una dieta rica en grasas magnifica nuestra respuesta a los pequeños estresores (201), y en presencia de estrés duradero daña potencialmente el hipocampo cerebral, causando, incluso, su involución (retracción dendrítica) (204).

La comunidad científica, y el público en general deberá conocer que las grasas de mayor consumo, causan directamente inflamación y resistencia a la insulina (206), y como tal, inflamación cerebral (1, 1-a), debido, particularmente, a las alteraciones en el metabolismo cerebral cortical de la glucosa, pues existe una reducción en su utilización, transporte y captación cortical con la deficiencia de los ácidos PUFA-Omega-3 (70; 207): ello explica la reducción en el metabolismo de la glucosa cerebral en la patología depresiva (cortical), la esquizofrenia virgen (talámica) y la patología bipolar (supratentorial) (208,209, 210), respectivamente.

Por ello, no sorprende que los antidiabéticos anti-hiper-glicemiantes orales, usados para mejorar sostenidamente la resistencia a la insulina (principalmente a nivel adiposo y muscular), inclusive en no diabéticos, esté demostrando resultados positivos terapéuticos para la patología mental. Estos fármacos agonistas de los receptores nucleares peroxixomales PPARs incluyen a las Glitazonas y a las propios ácidos PUFA Omega-3 (69). Mejorando así, las señalizaciones hormonales y la calidad y sensibilidad del tejido adiposo, se garantizará una óptima regulación y modulación motivacional y emocional (211). Así mejoraremos la acción y señalización fisiológica central de la Insulina y la Leptina, y se reducirá significativamente la ansiedad y las conductas de compulsión alimentaria que las acompañan (212, 213, 214).

La insulina y la leptina central óptimas son fisiológicamente anti-depresivas (215); su señalización mejorará sustancialmente con un aporte exógeno generoso de grasas Omega-3. Entonces, inclusive, la impulsividad y la agresión física, punto culminante en los desórdenes del afecto “normales” se puede reducir por el aporte nutricional de grasas Omega-3, tanto en adolescentes escolares como en adultos potenciales suicidas (216, 217). Y así como la conducta suicida y la depresión, se pueden predecir HOY, con las concentraciones de ácidos grasos esenciales y Omega-3 (13, 129, 131, 214), el consumo de los azúcares y grasas dietéticas pueden predecir la severidad de la esquizofrenia (149), y agravar el curso de cualquier patología mental, al aumentar agudamente la inflamación y profundizar la depresión y el “mal humor” (218), inflamación aguda, dependiente probablemente de la liberación rápida de citokinas desde el tejido adiposo (219).

De nosotros los médicos, depende, en inmensa medida, el mejorar la Salud Pública, mejorando, particularmente, la salud mental, con la observación detenida y el interrogatorio del paciente sedentario con obesidad abdominal/superior –que presenta mayor inflamación sistémica que la obesidad global- (219): un cambio inexplicable del carácter afectivo, puede significar una infección oculta o un cambio nutricional drástico; el cual puede preceder a un acto criminal, particularmente en sujetos con el síndrome Inflamatorio de Resistencia a la Insulina, poderoso predisponente a la sintomatología y a la patología depresiva (68, 169, 219, 220, 1).

Si ahora comprendemos, que los conflictos sociales e interpersonales (interpersonal stress) se asocian significativamente a una Inflamación (221), precipitándose por un aumento en ella, emprenderemos la mayor clínica para detectarla y abordarla, mejorando a un Individuo, a una Familia, a una Sociedad; y ello puede informarse a toda madre, pues depende fundamentalmente de ella para que mejore la atención, y la conducta social de hiperactividad /desatención en su hijo, mejorando su aporte nutricional (222), y estimulándole para que realice ejercicio físico aeróbico, un poderoso modulador del afecto (y estimulador de la plasticidad cerebral) (223).

Los afectos, en particular la hostilidad está determinada en última medida por un cambio drástico en la alimentación grasa y el grado de inflamación (177, 224, 178, 189), interrelación causal que también y particularmente alcanza a la ancianidad (225) (inflamación acumulada y/o inflamación/infección aguda). Una nutrición anti-inflamatoria modula la inflamación y el estrés oxidativo y metabólico, reduciendo la ansiedad y el estrés (227, 178, 184, 2); y ello es mucho más ostensible en la ingesta grasa, aceleradora o nó de la inflamación cerebral (229, 230, 1). Así, el mantener una buena salud mental depende en último grado de la supervivencia neuronal y la formación de nuevas neuronas (basalmente y ante un estrés) modulada por la nutrición (101; 103, 104, 230, 231, 7, 1, 2), mediante la inflamación intestinal y cerebral endotoxina-dependiente (lipolisacáridos bacterianos) (232, rev). Y la actividad de nuestro sistema nervioso central y periférico dependerá en última instancia de la calidad y composición de nuestra dieta (1, 2,3; 233): si continúa en ascenso el compromiso de utilización cerebral de la glucosa, se agravará cualquier psicopatología (235) a causa del cada vez mayor estrés ambiental (87, 236, 237) y nutricional (1, 1-A).

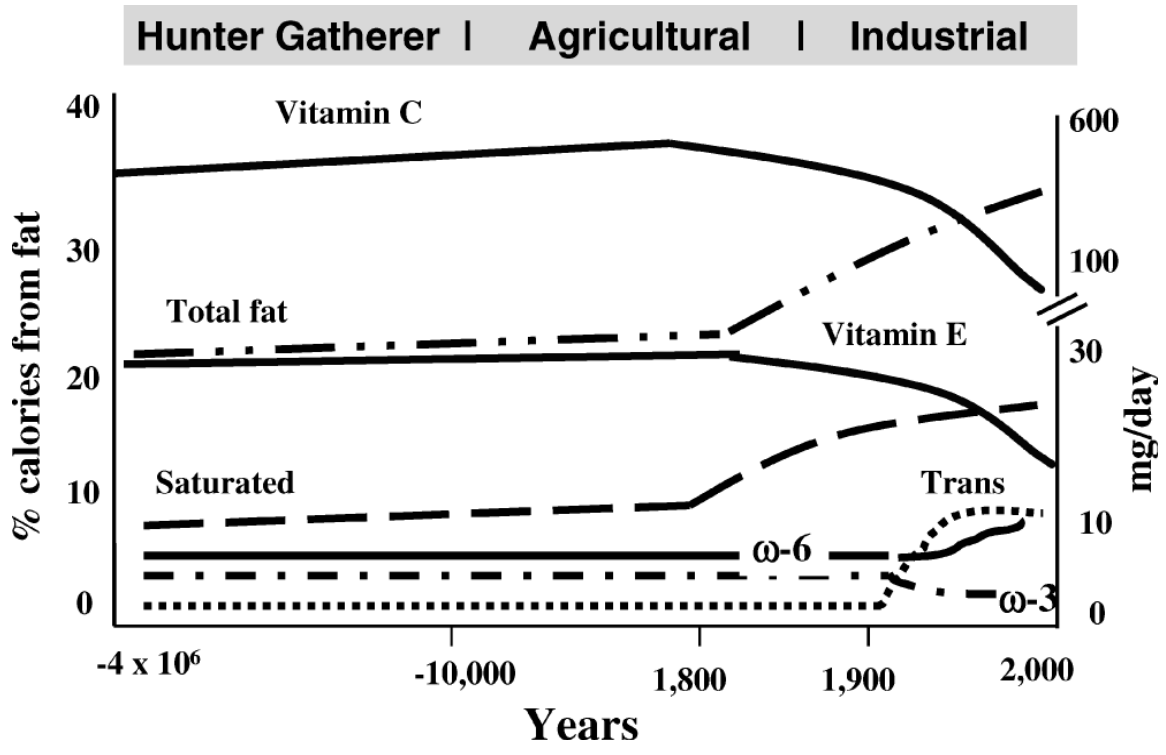
En fín, la enfermedad mental, pero particularmente la depresiónes es influenciada for factores hormonales /inmunológicos /bioquímicos /neurodegeneraticos; en donde los nutrientes modulan cada uno de estos factores interdependientes: la dieta juega un rol crucial en la etiología de la depresión (239, 240, 83, 2, 14, 16, 19), y sus profundos cambios actuales son directamente responsables de la cada vez mayor prevalencia de la enfermedad mental en la comunidad mundial (241, 242, 82). La psiconeuroinmunología responsable de la interfase Mente-Cuerpo se mejorará poderosamente cuando se consuma diariamente los productos que nos ofrece el mar (240, 243); y ello es de mayor relevancia especialmente entre sujetos sedentarios comunes con síndrome metabólico / insulinoresistencia descompensada los que presentarán alteraciones emocionales y complicaciones neuropsiquiátricas; inclusive en niños en los cuales todo ello adquiere mayor gravedad (244; 245). *Es hora de detener esta epidemia silenciosa mundial*. De lo contrario, ante la alimentación actual promotora de psicopatología por intermedio de la Resistencia Cerebral a la Leptina, y a otras hormonas como la Insulina (248; 249, 250), el mundo será poblado por poblaciones sin salud mental, pues con un grave y oculto disturbio hormonal central, se alterará, tal vez, irreversiblemente la óptima plasticidad cerebral (250,251).

No debemos olvidar que, es la dieta (252, 253) y el estado hormonal - pero nó el peso (253) - los factores que regulan y finalmente controlan el sistema inmune cerebral (microglia) y su reactividad inflamatoria ante el estrés: la evidencia con más de medio siglo se sustenta hoy: *el déficit de micronutrientes altera potencialmente la conducta agresiva y la respuesta hormonal animal* (254); **y ante una dieta común grasa, se promueve ansiedad y**

depresión (255, 256), **mediada por una inflamación cerebral aguda**, o crónica, la cual puede ser irreversible, y causar daño hipocámpico y cognitivo en la mujer gestante (257, 200, 258, rev): categóricamente, el exceso de calorías actual promueve conductas incontrolables emocionales y "adictivas" particularmente por alterar la plasticidad cerebral (259, 260, rev), la cual se mantendrá durante toda la adolescencia de individuos sanos (178), y *alterará irreversiblemente su flexibilidad cognitiva y au autocontrol emocional* por una deficiente adaptación de la plasticidad cerebral (179, rev, 262, rev, 263, rev, 264, rev). Reduciendo las conductas depresivas y elevando la tolerancia al estrés, se optimizará la base de la Salud Integral: La Salud Mental (78, 1, 2, 3, 263, 264, 265, 266, 135, rev).

Figura 1

CAMBIOS DIETÈTICOS QUE EXPLICAN LAS ALTERACIONES EN LA SALUD MENTAL

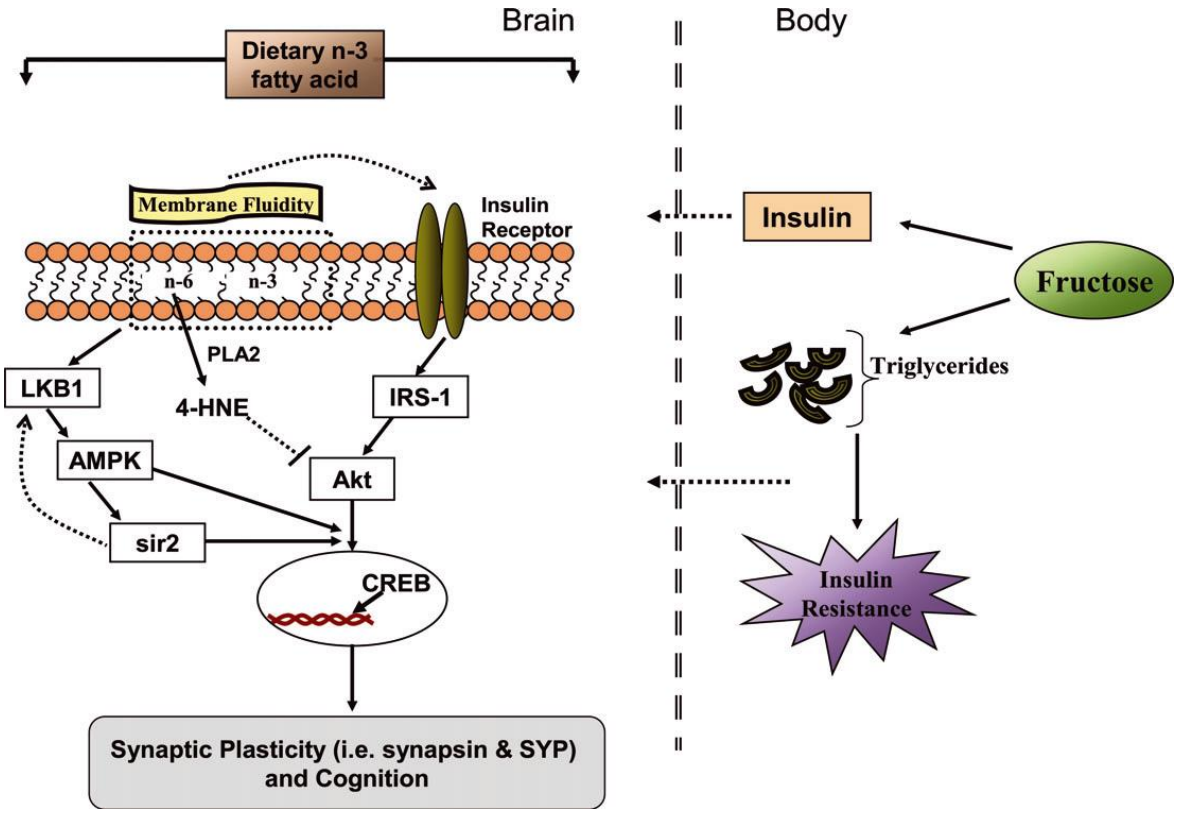


Esquema hipotètico del consumo de grasas, àcidos grasos PUFA- Omega-3 y Omega-6; Trans, y grasa total ingerida como porcentaje de calorías aportadas desde la grasa; y consumo de Vitaminas C y E (mg/d).

Datos fueron extrapolados a partir de análisis poblacionales desde la época de Caza, hasta las etapa actual Industrial (observaciones longitudinales), mostrándose los cambios nutricionales durante los 100 años precedentes.

(Simopoulos A; Exp Biol Med (Maywood). 2008 Jun;233(6):674-88).

Figura 2

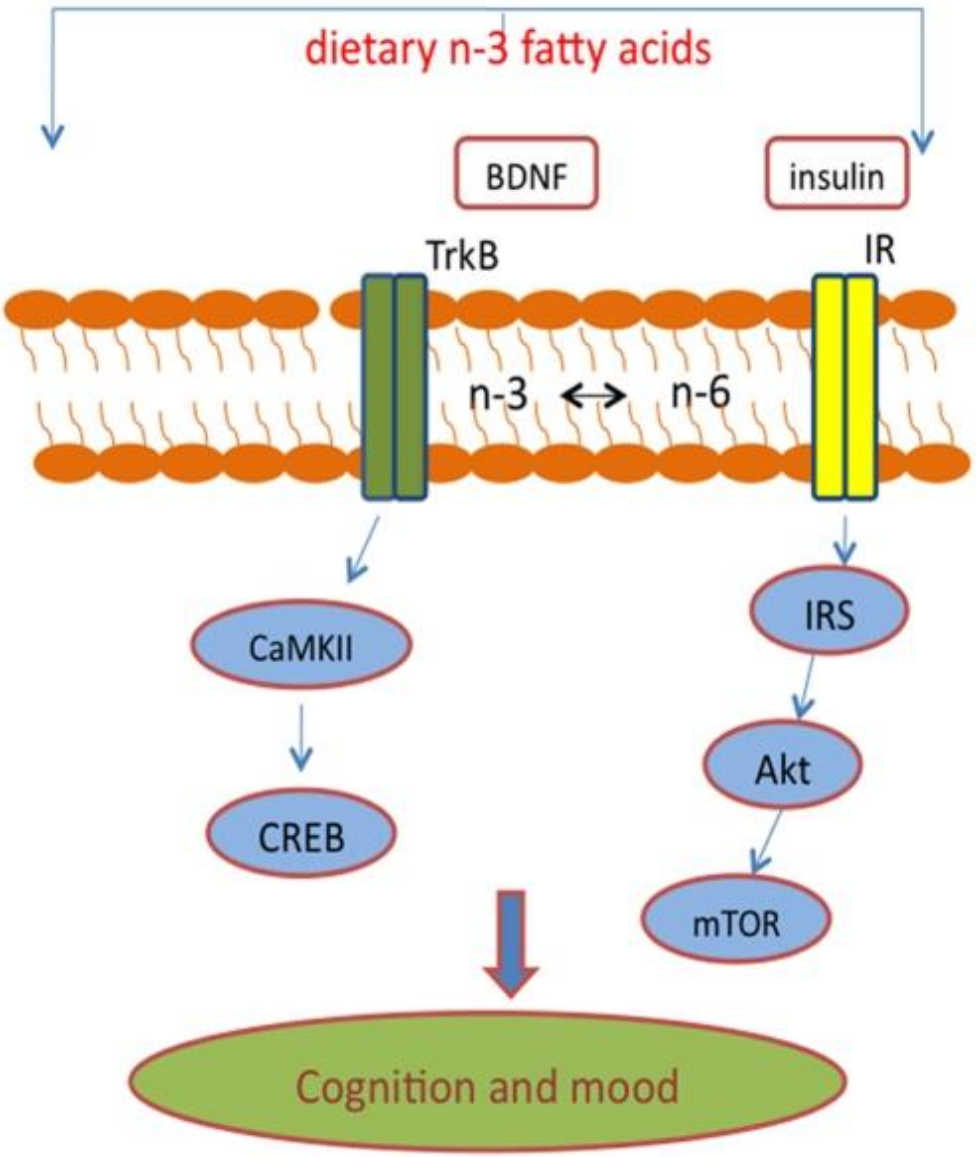


Mecanismos por los cuales la Resistencia a la Insulina altera el metabolismo cerebral con la subsiguiente reducción en la plasticidad de

las sinapsis (tolerancia al estrès) y en la cognición. Y es el menor contenido de grasas Omega-3 en la dieta el que aumenta el riesgo de disfunción metabólica cerebral; pero es el consumo abundante de Fructosa industrial (al aumentar los triglicéridos y los niveles periféricos de Insulina) lo que afecta poderosamente la función cerebral. Los cambios en la fluidez de membrana (en cerebro y corazón) –debidos al alto consumo de Omega-6, y agravados por la pobre ingesta de Omega-3, alteran permanentemente la función anti-inflamatoria y tròfica cerebral de la Insulina (Resistencia Cerebral a la Insulina por alteración del receptor).

(Tomado de: Agrawal, 2012) (169).

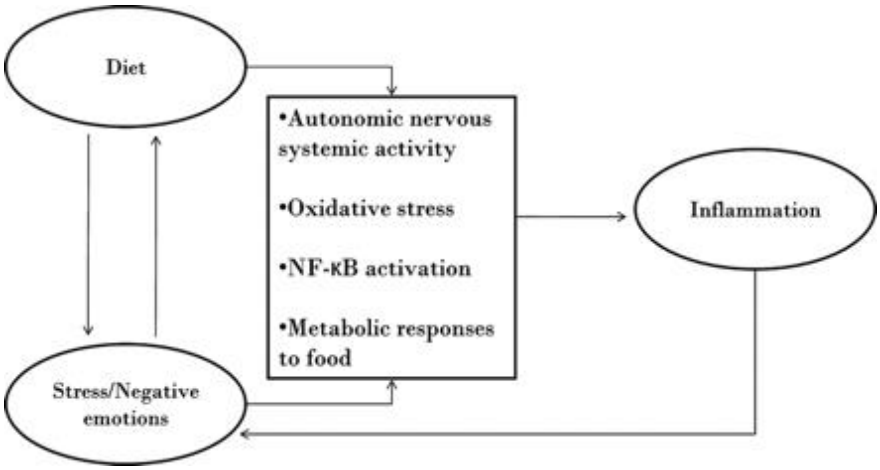
Figura 3



Representación Esquemática que muestra las vías moleculares por las cuales la deficiencia (incluso relativa) en la dieta de los ácidos grasos Omega-3 incrementa la vulnerabilidad a los desórdenes de la cognición y del Humor.

(Tomado de Singh-Bathia, 2011) (168).

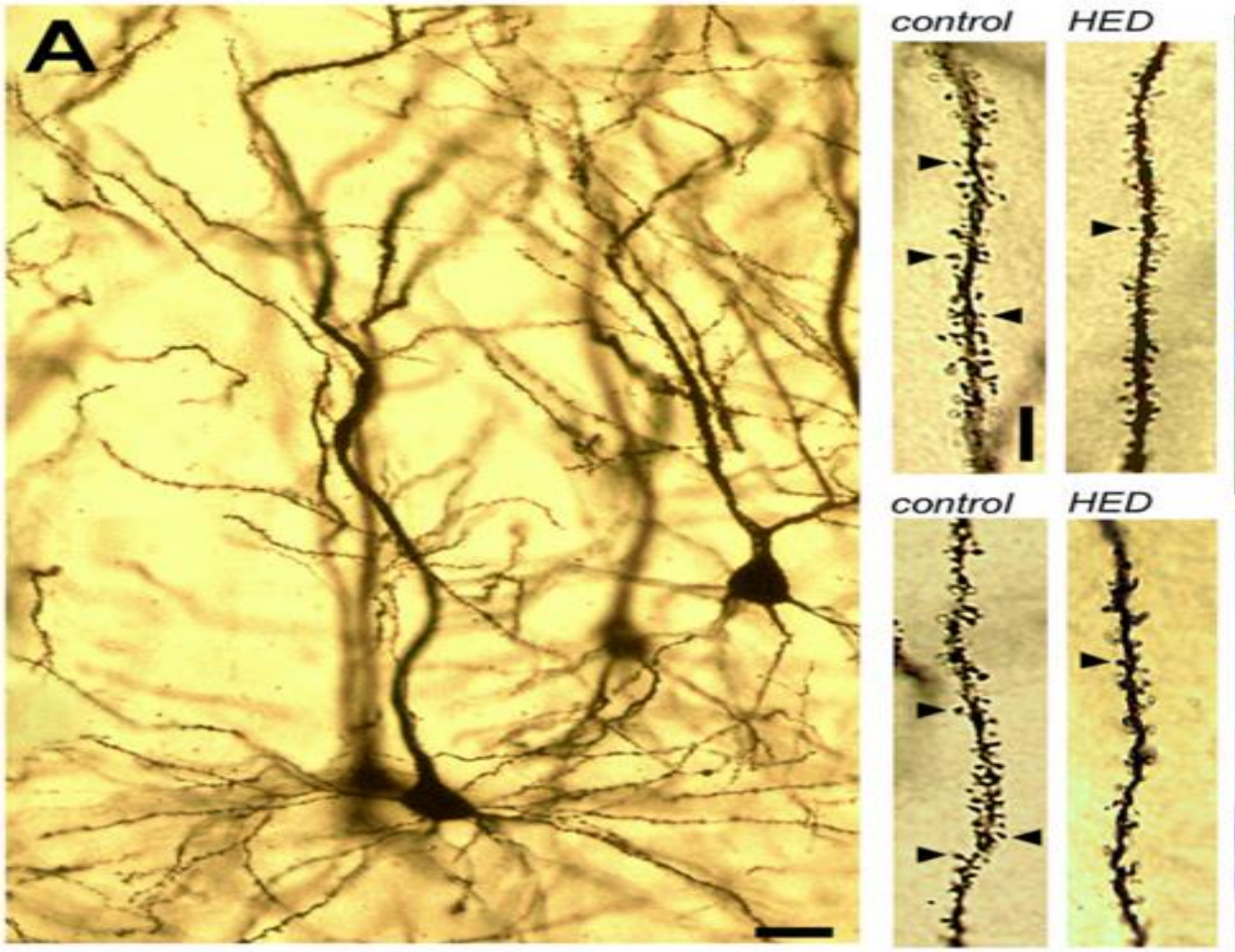
Figura 4



Notable relación bi-direccional entre factores dietéticos, psicológicos y biológicos, y sus influencias determinantes en la Inflamación (sistémica y Cerebral).

(Tomado de: Kiecolt-Glaser, 2010) (177).

Figura 5

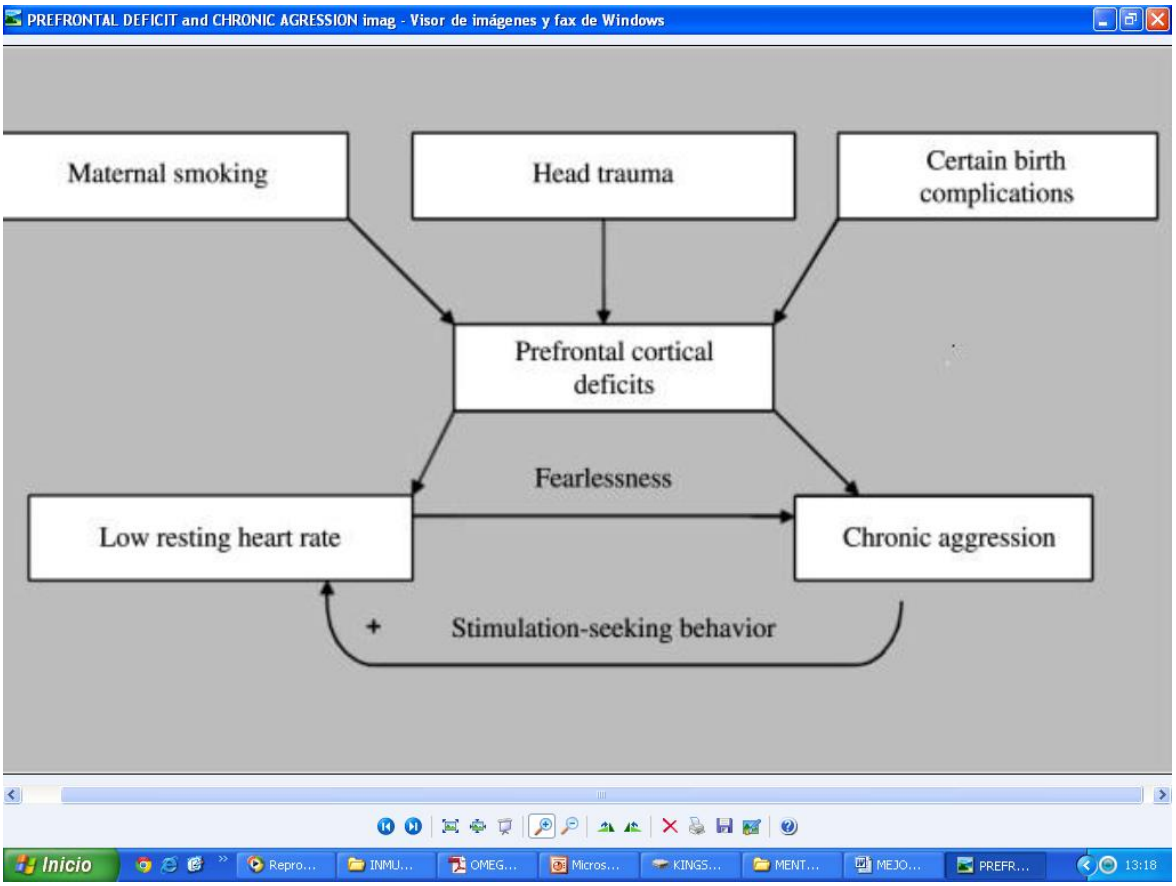


Excesiva Ingesta de Calorìas altera profundamente la calidad de las Sinapsis entre Neuronas:

- ✓ **Reduce densidad de Espinas Dendrìticas y marcadores sinàpticos**
- ✓ **aumenta cantidad de núcleos degenerados en la región CA1 del Hipocampo**.

(Tomado de: Stranahan, 2008) (179).

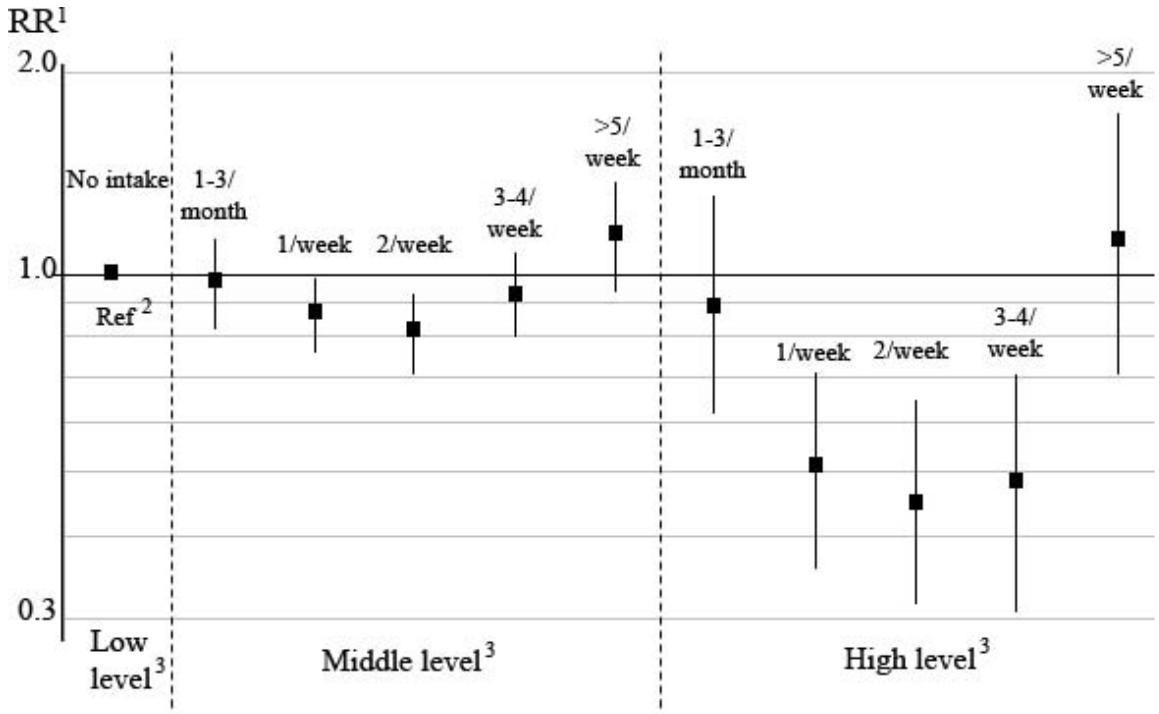
Figura 6



Complicaciones al nacimiento y perinatales que (sumadas a las agresiones nutricionales, y metabólicas durante el embarazo) ocasionan déficits en la Corteza Cerebral Pre-frontal y la predisposición genética a la agresividad.

(Tomado de: Rice, 2000) (189).

Figura 7



Riesgo Relativo (RR) de síntomas psicóticos en relación con la dieta estimada de pescado y productos marinos (explicación en el texto)

(Tomado de: Hedelin, 2010) (190)

Figura 8

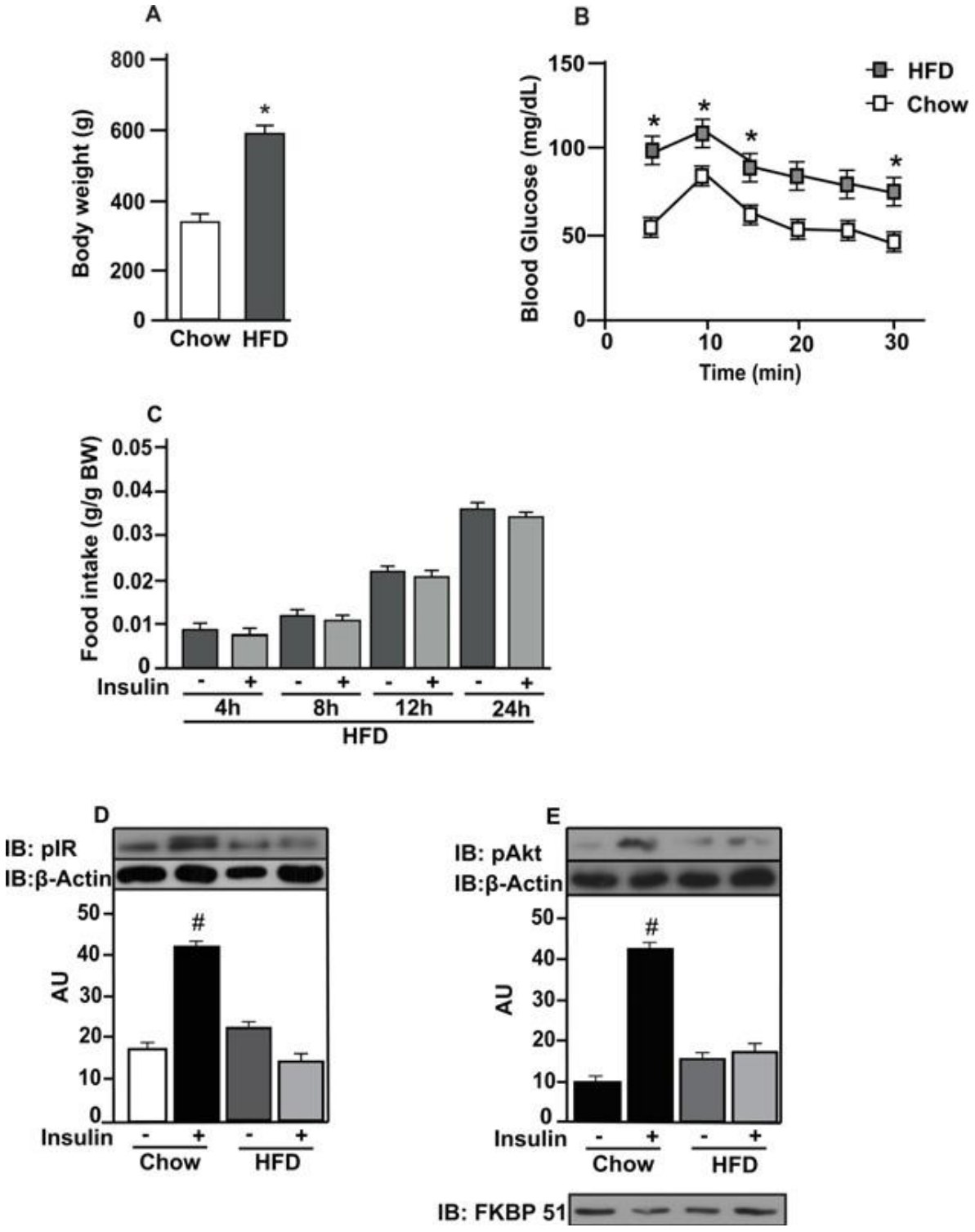
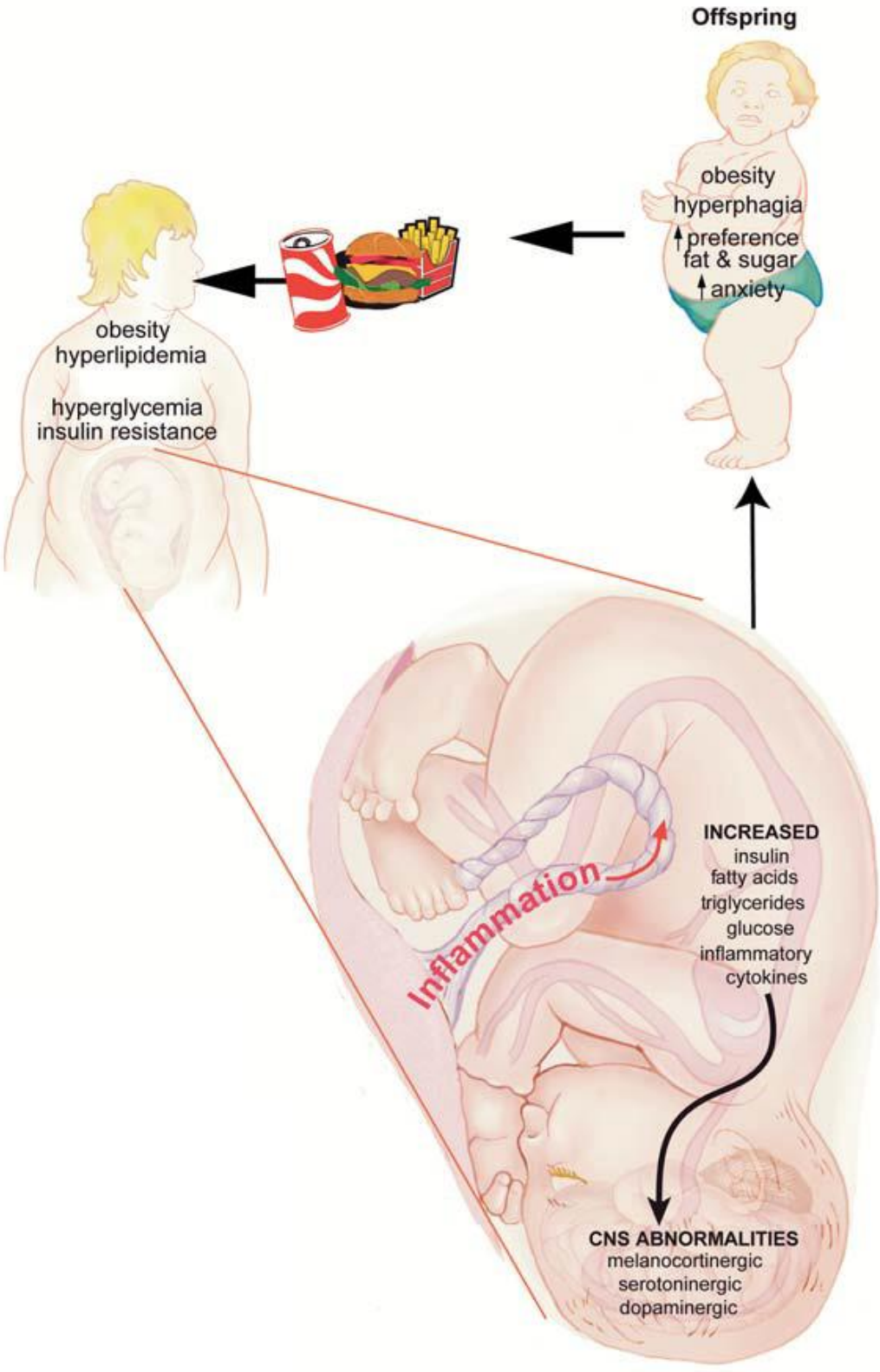


Figura que muestra cómo una dieta actual elevada en grasas origina inflamación en la amígdala cerebral, dañando la acción y la señalización óptima de la Insulina (Explicación detallada en la referencia).

(Tomado de: Castro y Areias, 2013) (199)

Figura 9


Offspring
obesity
hyperphagia
preference
fat & sugar
anxiety
obesity
hyperlipidemia
hyperglycemia
insulin resistance
Inflammation
INCREASED
insulin
fatty acids
triglycerides
glucose
inflammatory
cytokines
CNS ABNORMALITIES
melanocortinergic
serotoninergic
dopaminergic

La dieta actual rica en grasas, peor aún en presencia de obesidad abdominal en la futura madre tiene un profundo y significativo impacto en el desarrollo fetal integral y cerebral, programándolo (al alterar críticamente sus circuitos de neurotransmisión) para el desarrollo de una des-regulación de su fisiología y de su conducta emocional -a corto y a largo plazo durante su desarrollo juvenil

(explicación detallada en la referencia).

(Tomado de: Sullivan, 2011) (200)

Figura 10

Efecto del ácido graso Omega-3 Docoxahexanoico (DHA) sobre la formación de las Dendritas (espinas dendríticas) en el hipocampo (sólo, y en combinación con una dieta rica en colina.

Las grasas Omega-3 (ácido Eicosapentanoico EPA con iguales efectos que el DHA) promueven la mayor formación de sinapsis (sinaptogénesis); este efecto protector cerebral se refuerza con la colina-uridina dietética, pero NO se produce con el ácido araquidónico (grasas Omega-6)

(explicación detallada en la referencia).

(Tomado de: Cansev, 2008) (202).

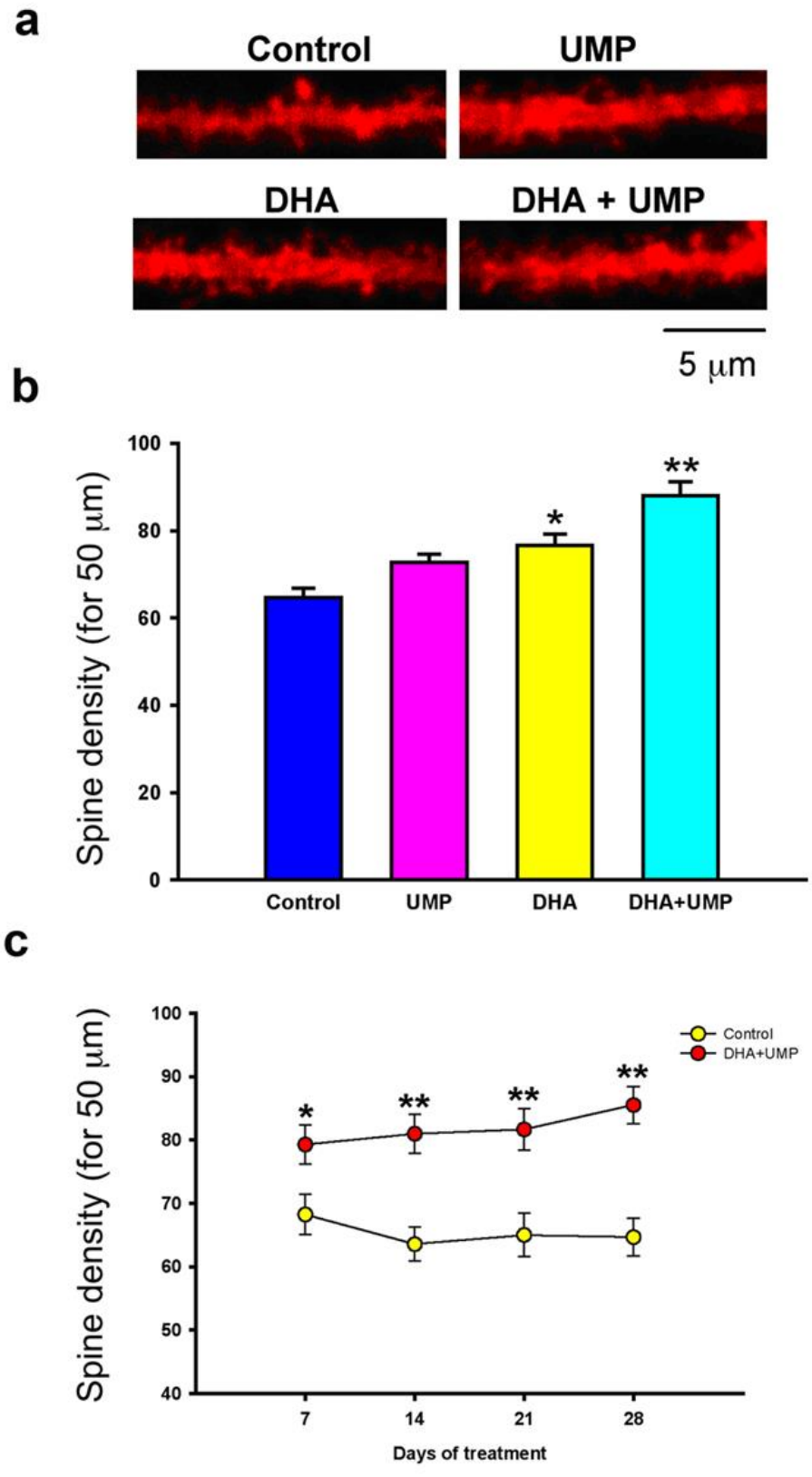

a
Control
UMP
DHA
DHA + UMP
5 μm
b
Spine density (for 50 μm)
100
80
60
40
20
0
*
**
Control
UMP
DHA
DHA+UMP
c
Spine density (for 50 μm)
100
90
80
70
60
50
40
Control
DHA+UMP
*
**
**
**
7
14
21
28
Days of treatment

Figura 11

Efecto de una dieta deficiente en ácidos grasos Omega-3 sobre la conducta de ansiedad ("anxiety-like-behavior")

Ello expresa cómo la deficiencia de grasas Omega-3 durante la maduración cerebral reduce potencialmente la plasticidad neuronal en la vida adulta

(explicación en el texto de referencia)

(Tomado de: Bathia and Agrawal, 2011) (168)

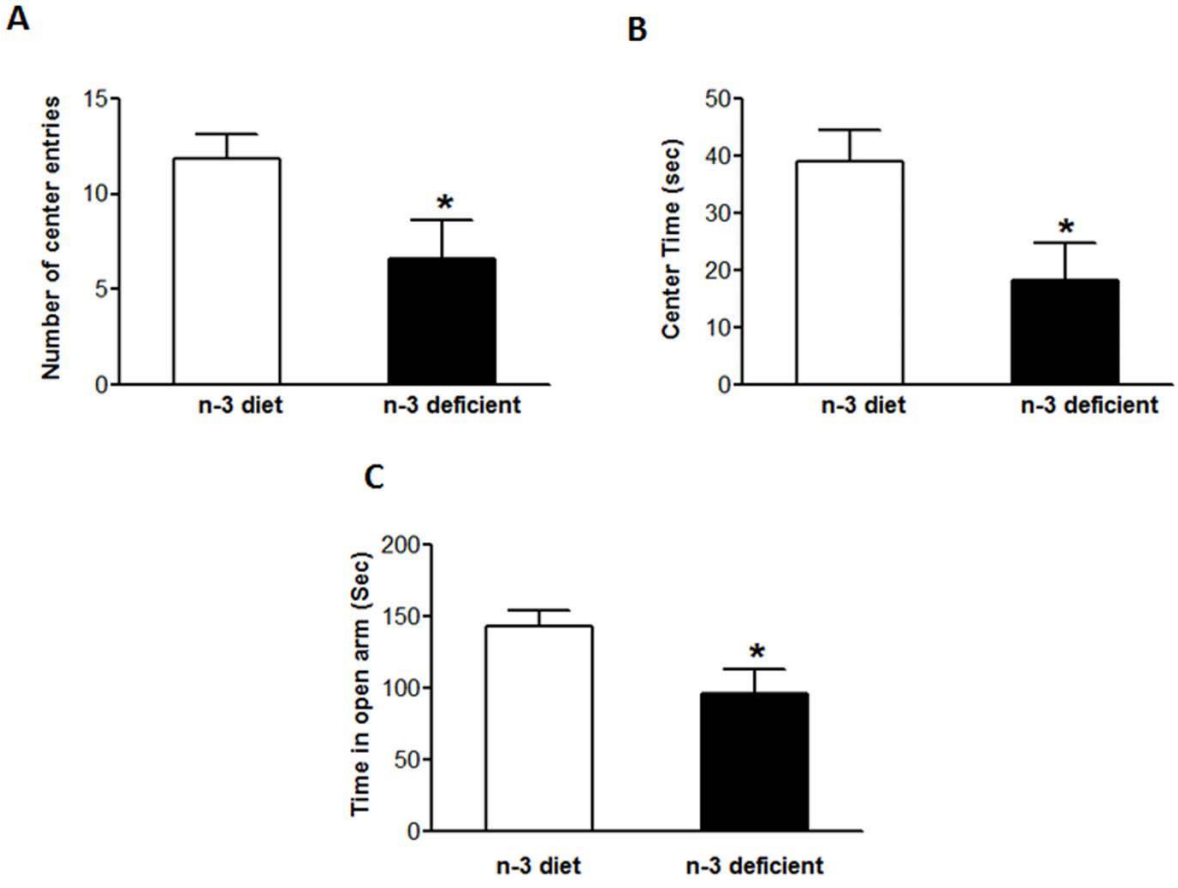


Figura 12

Análisis Inmunohistoquímico de la formación hipocámpica en donde se observa (Map-2) una significativa diferencia entre la densidad de las dendritas en la región CA1 del hipocampo: pocas dendritas y con pobre teñido en B (grupo con Grasa Saturada) en relación al grupo control (A). El análisis microglial (Iba-1) revela un incremento en la activación de las células microgliales con las grasas Saturadas (D) comparadas con el control (C)

(mayor explicación en el texto de referencia)

(Tomado de: Granholm, 2008) (203)

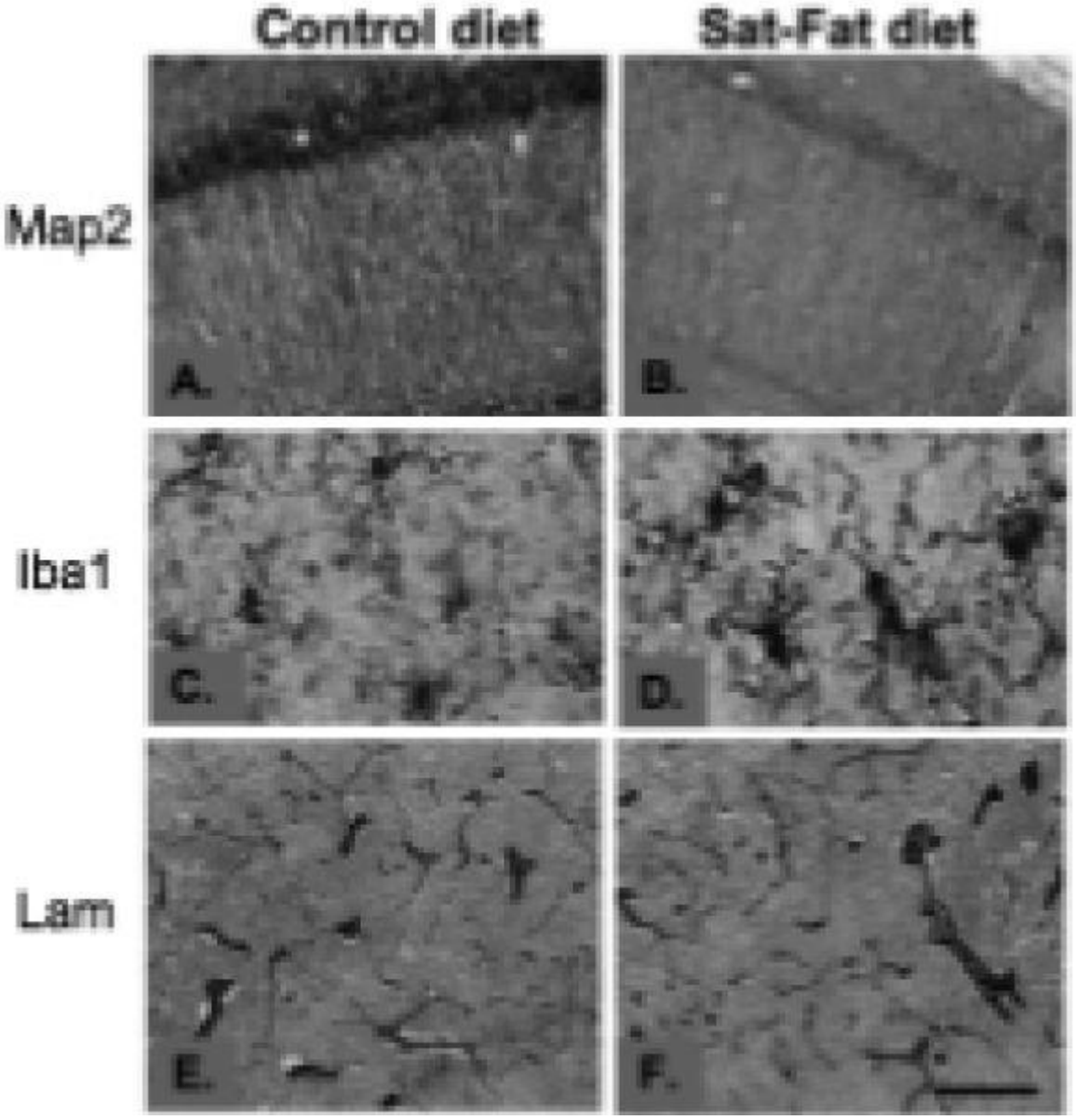


Figura 13

Niveles y Porcentajes de ácidos grasos PUFA en pacientes cocainómanos con historia de agresión o sin ella: durante su hospitalización.
(AA: Ácido araquidónico.PUFA n-6; DHA:Ácido Docosaxenaoico PUFA n-3
(Mayor explicación el texto)

(Tomado de: Buydens-Branchey, 2003) (205)

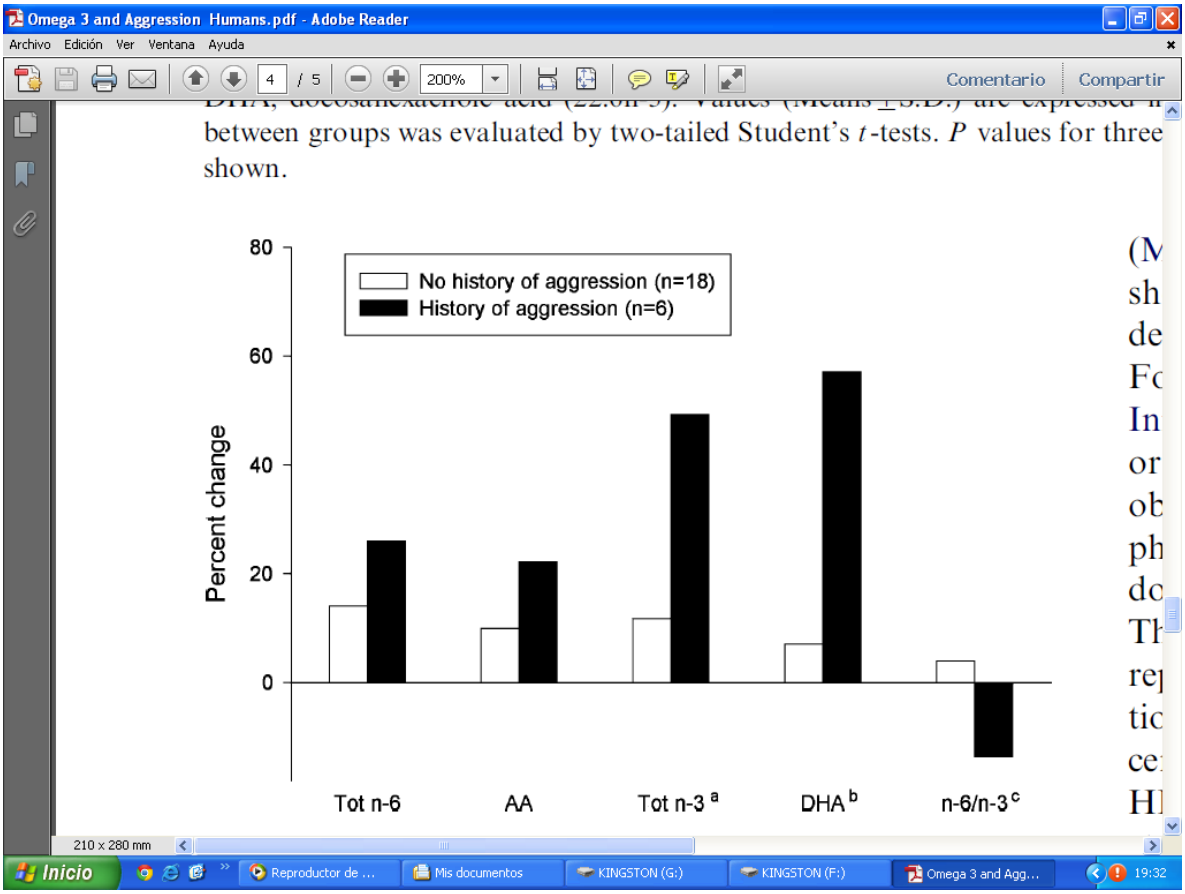


Figura 14

Variación en los grados (Scores) de Impulsividad en Mujeres Escolares Con o sin suplementos de DHA (Fish Oil)
De acuerdo a la Escala DSM-V
(para explicación mayor: véase el texto)

(Tomado de: Itomura, 2004 (216)

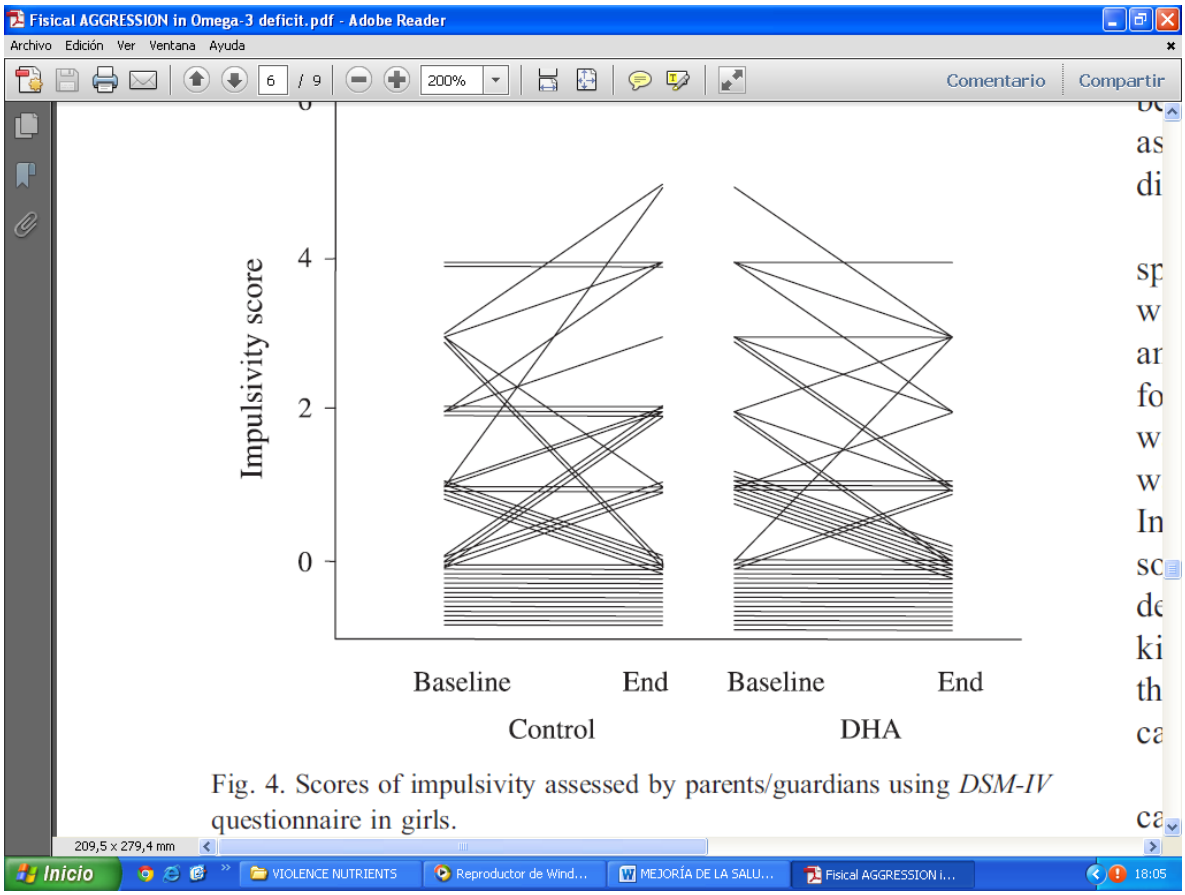


Figura 15

Se muestran algunos de los mecanismos moleculares más importantes del ácido graso Omega-3 DHA contra la Neuroinflamación:

En particular sus efectos:
1) Neurotróficos; 2) Neuromoduladores de la Inflamación Excitotóxica; 3) Neuroprotectores, potenciando la señalización insulínica de supervivencia neuronal
(Mayor explicación en el texto)

(Tomado y Modificado de: Cole, 2010) (224)

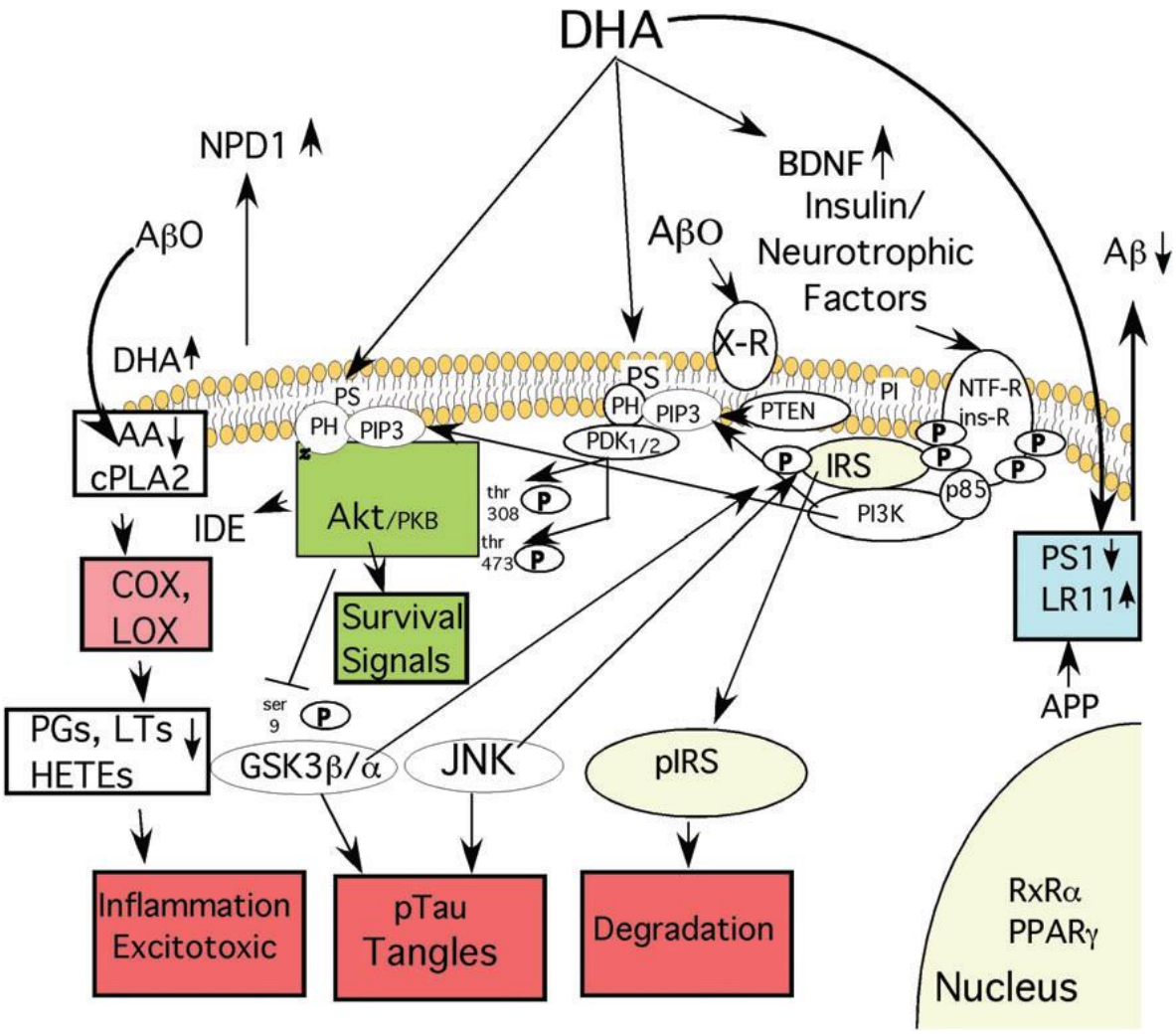
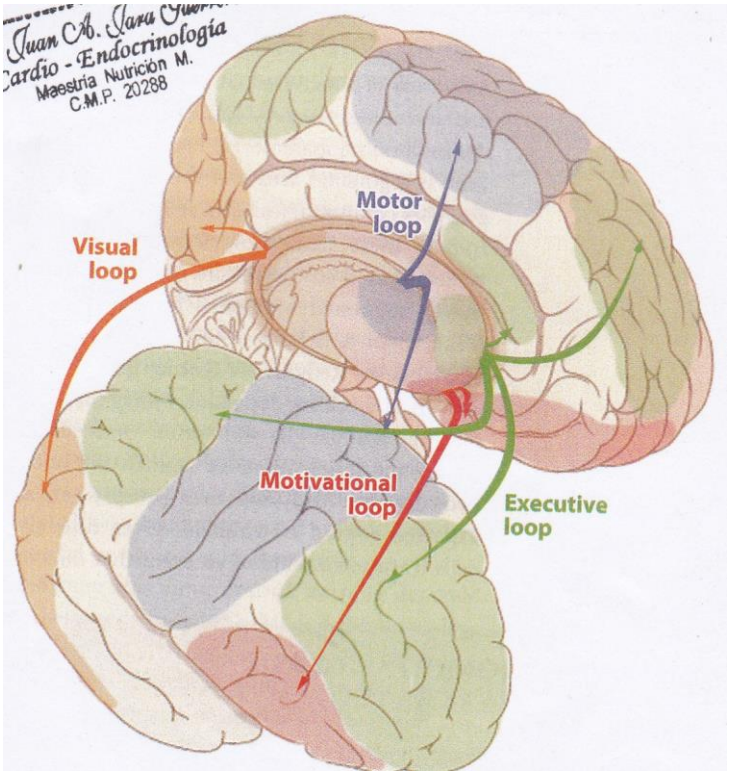


Figura 16

Conexiones Córtico-Estriatales que se Optimizan o Dañan con La Dieta Grasa y la Actividad Física Aeróbica o su Falta

1- **Conexión Motora** (Azul): córtex motor con putamen posterior
2- **Conexión Ejecutiva** (Verde): **córtex Pre-frontal y Parietal con Núcleo Caudado Anterior**
3- **Conexión Motivacional** (Rojo): **Estriado Ventral con Córtex Órbito-Frontal**
4- **Conexión Visual** (Naranja): cortezas ínfero-temporales con núcleo caudado posterior

Tomado y Modificado de: Hyman, 2010 (226)



Juan A. Jara
Cardio - Endocrinología
Maestría Nutrición M.
C.M.P. 20288

Figura 17

Comida "Obesogénica" genera, promueve y agrava Desórdenes del Afecto y del Humor

(Figura tomada de: Soczysnka, 2011) (228)

Un ejemplo de que la dieta obesogénica, directa e indirectamente, impide el mantener una buena salud mental: El exceso dietético actual en consumo de Glutamato es potencialmente Neurotóxico, dañando el hipotálamo, la regulación del apetito y desencadenando voracidad

(Hermanussen and Tresguerres, 2006) (228; 238)

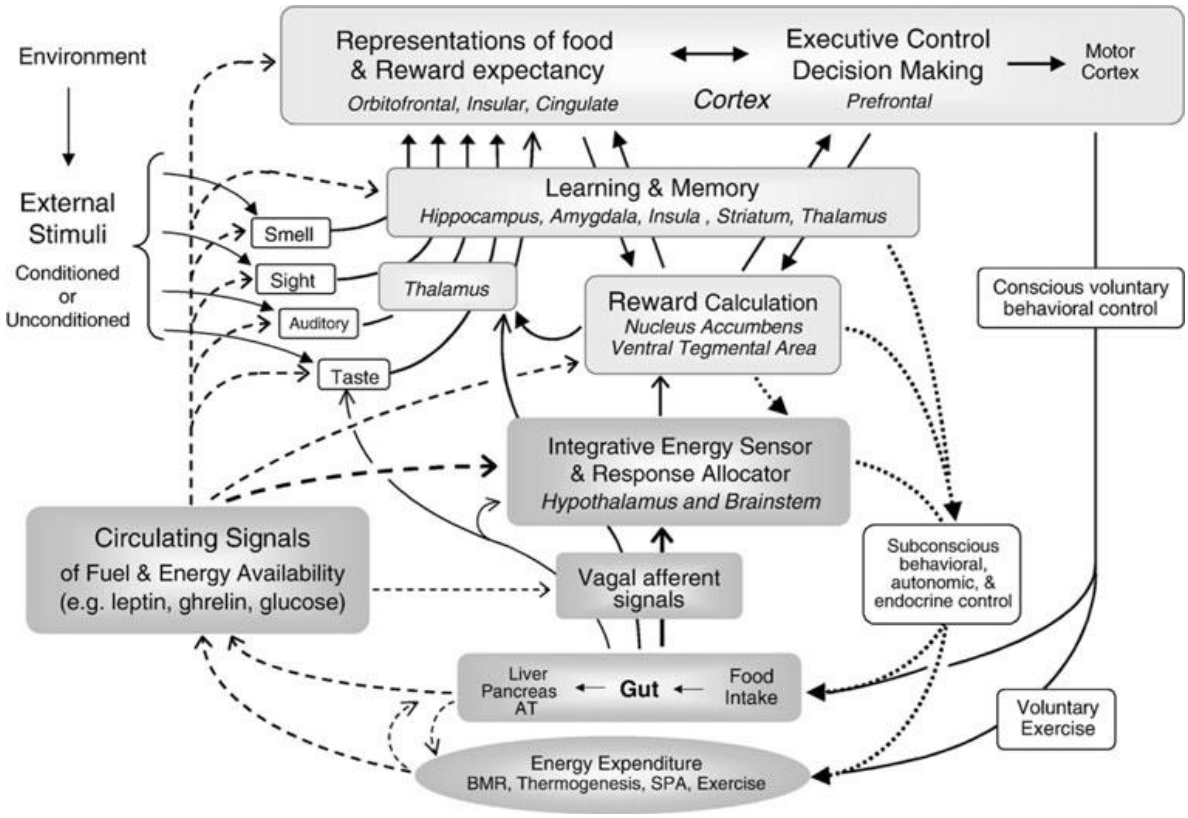


Figura 18

Análisis inmunohistoquímico que muestra los efectos neuroinflamatorios (activación glial) ocasionados por una alimentación rica en grasas comunes y colesterol (hipocampo de roedor)

(Explicación en el texto de referencia)

Tomado de: Thirumangalakudi, 2008 (ref. 234)

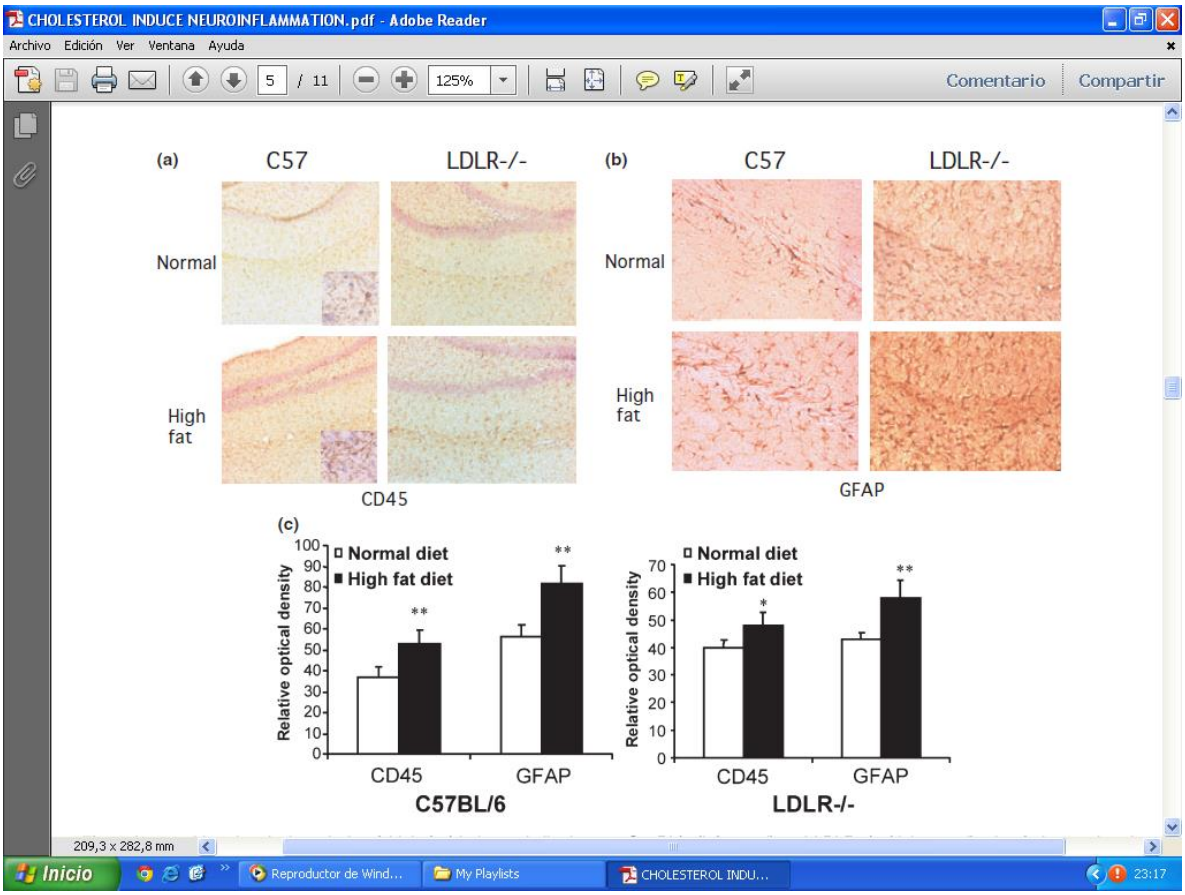


Figura 19

Factores hormonales periféricos y neurotransmisores cerebrales implicados en cómo la Dieta regula los niveles de Ansiedad. Se hace énfasis en cómo la dieta actual "de cafetería" o rica en grasas comunes (saturadas/Trans/Omega-6) es Directamente Generadora de Ansiedad mediante el aumento de la Insulina (y del SNS) y de la Leptina

Tomado de: Murphy, 2013 (ref.184)

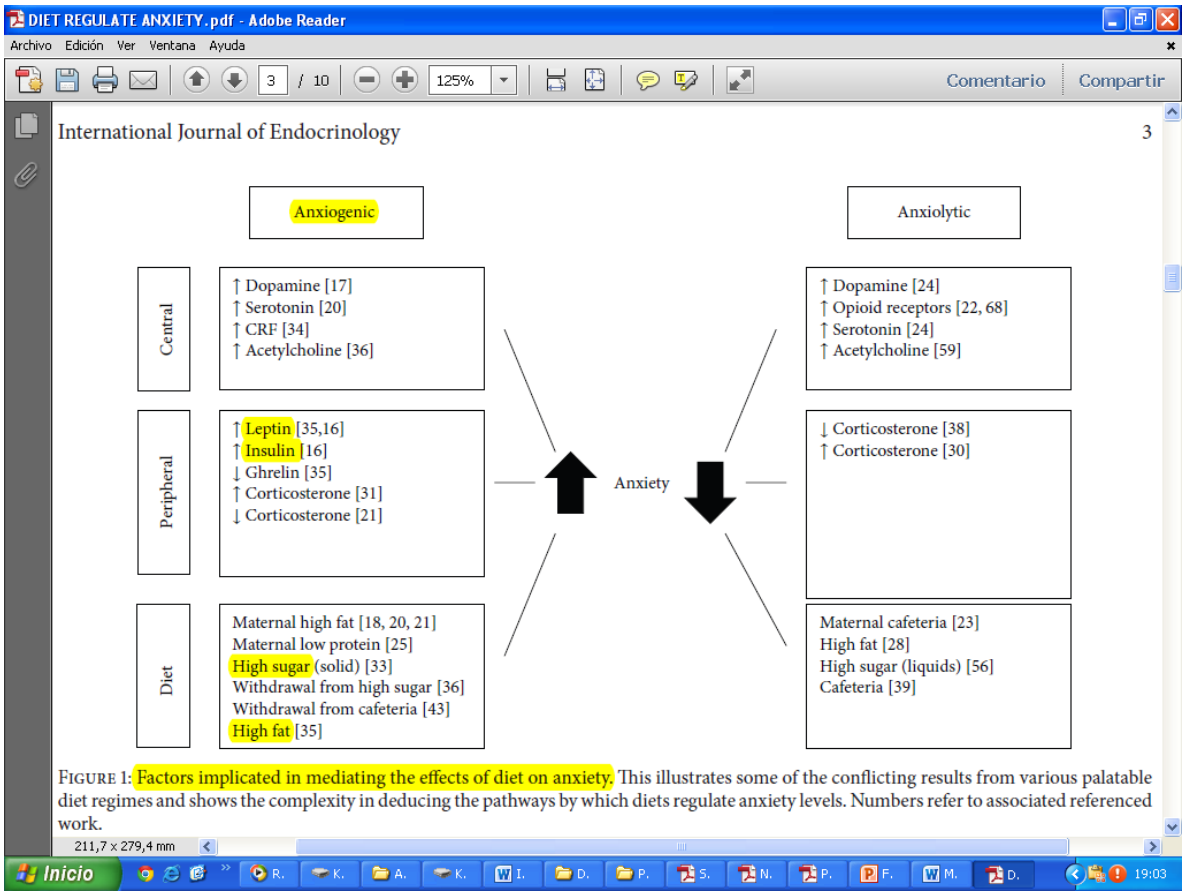


Figura 20

Esquema que muestra cómo la Obesidad (246) **o una dieta inductora de obesidad** (247) **altera la regulación emocional y cognitiva, a través de generar o exacerbar una neuroinflamación**

(Tomado de Castanon, 2015) (ref. 246)

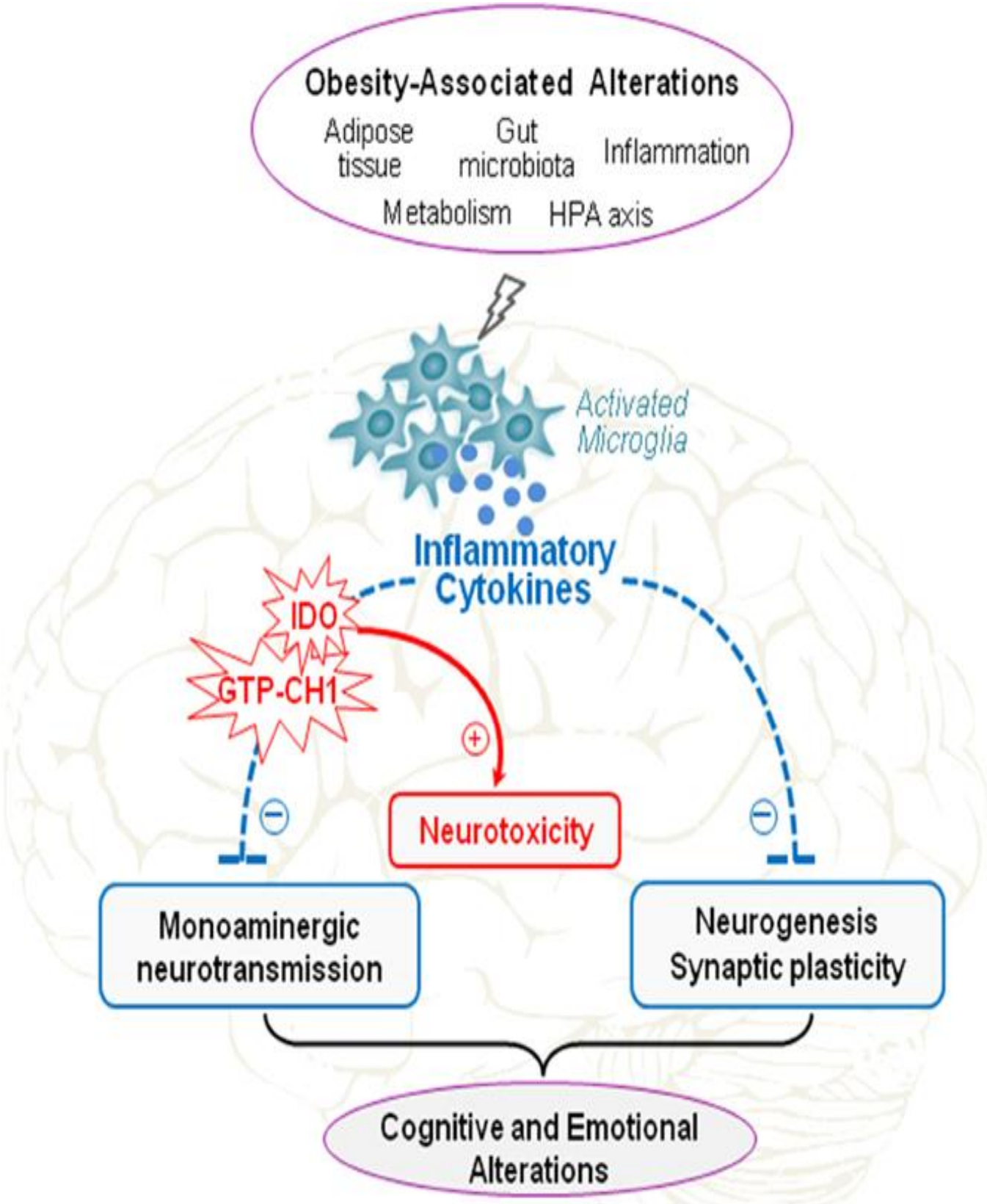

Obesity-Associated Alterations
Adipose tissue
Gut microbiota
Inflammation
Metabolism
HPA axis
Activated Microglia
Inflammatory Cytokines
IDO
GTP-CH1
Neurotoxicity
Monoaminergic neurotransmission
Neurogenesis Synaptic plasticity
Cognitive and Emotional Alterations

Figura 21

Se muestran las acciones moleculares de los ácidos PUFA Omega-3 a nivel neural (neuronal-glial) y sus efectos cerebrales (Sistema límbico, Corteza Prefrontal, Protuberancia…..) en los Transtornos de Conducta (desde la ansiedad hasta la Patología Esquizofrénica)

(Tomado de: Prior, 2012) (Ref. 256)

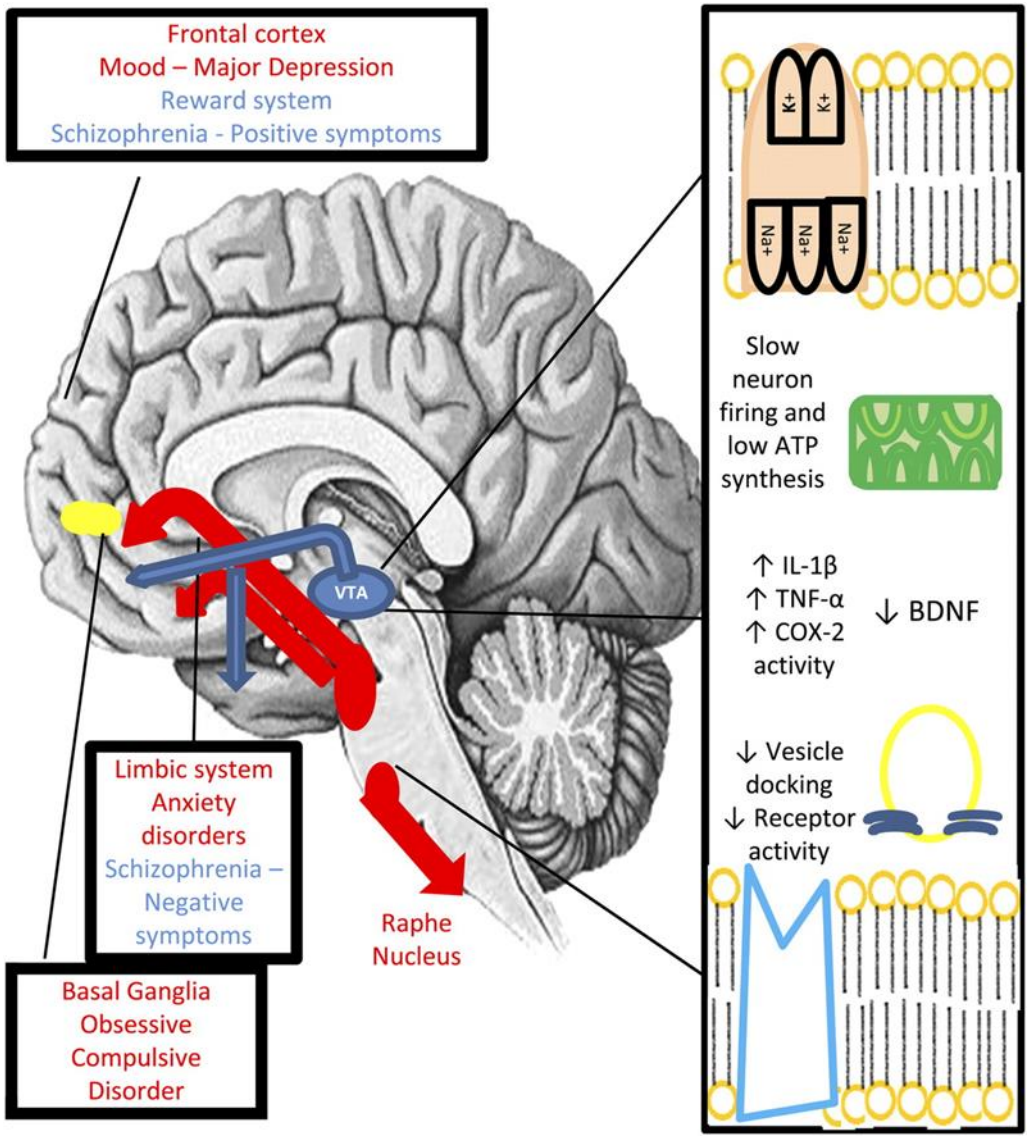


Figura 22

Nutrición materna hipercalórica (intrauterina y post-natal) programa conducta negativamente, mediante mecanismos inflamatorios: placentarios, *epigenéticos* e intracerebrales (hiperactividad inmunológica glial citokina-dependiente); todo lo que altera el balance neurotransmisor, elevando el riesgo de desórdenes psiquiátricos

(Tomado de: Bolton, 2014) (ref.261, rev)

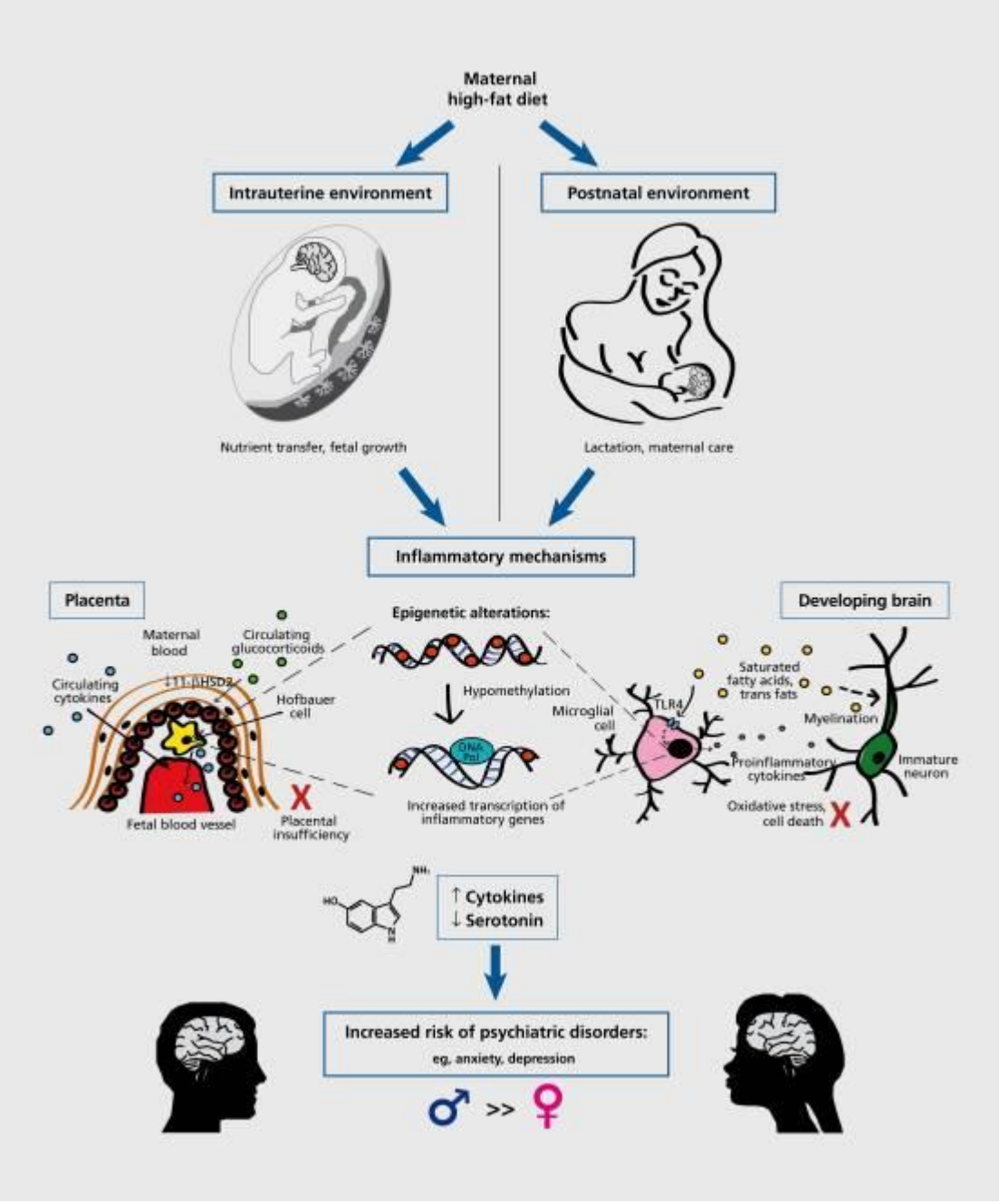


DIAGRAMA UNO

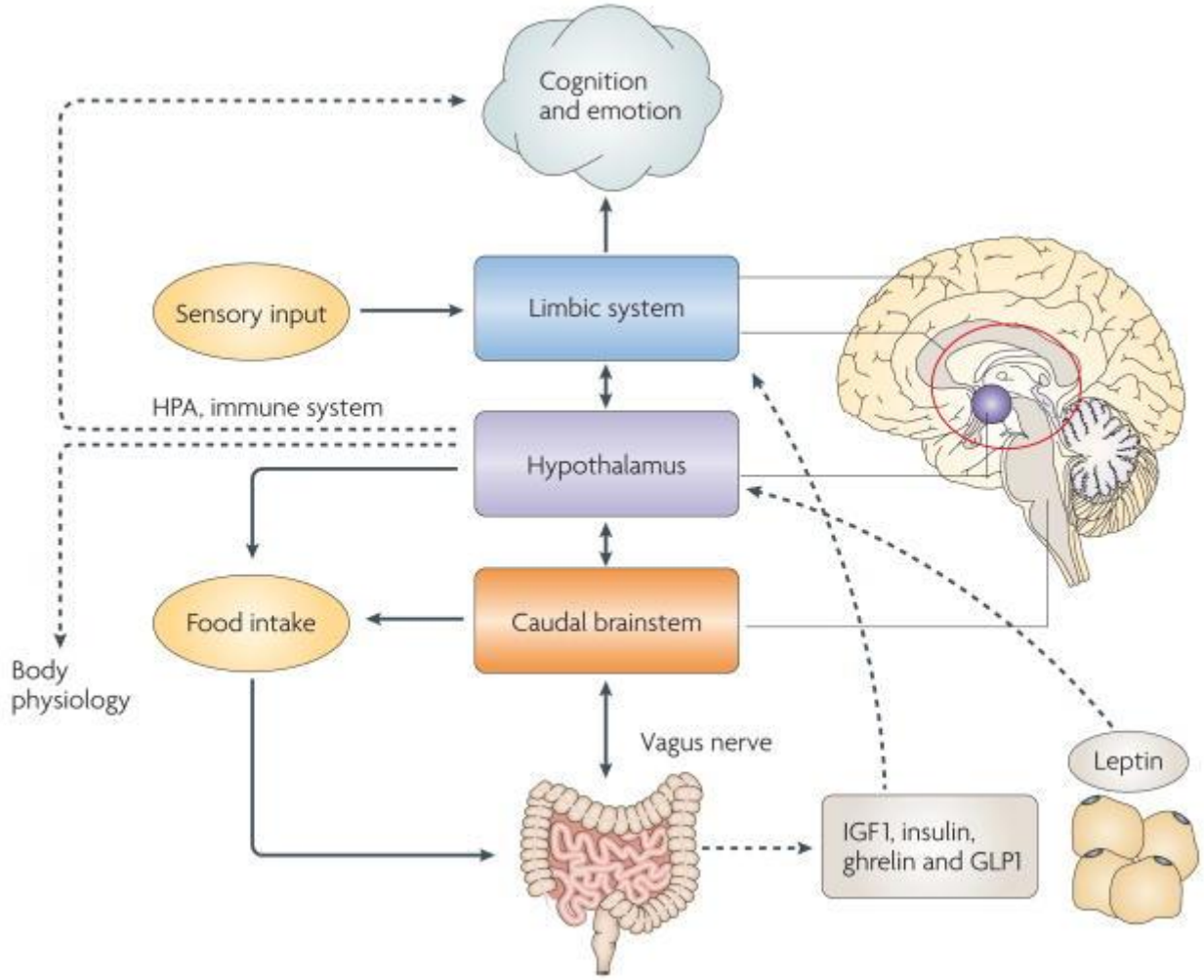
A mayor consumo de ácidos grasos Omega-6 (mayor relación Omega-6/Omega-3 en dieta) mayor grado de sobre-activación y señalización immune-inflamatoria, la cual altera la estructura y function cerebral (sustancia gris y sustancia blanca) y el equilibrio neurotrasmisor y hormonal: todo ello precipita la alteración de los afectos y el control emocional y conductual

(Tomado y resumido de: McNamara, 2015) (ref. 260)

Figura 23

Efectos de los alimentos sobre la Salud Mental (Cognitiva y Emocional) a través de la liberación de hormonas y de la activación del Eje Intestino-Cerebro

(Tomado y Explicado en: Gómez-Pinilla, 2008, rev) (ref. 263)



BIBLIOGRAFÍA

1-Fernando Gómez-Pinilla Brain foods: the effects of nutrients on brain function Nature Reviews Neuroscience, 568-578 (abstract)

1. A) Velloso LA, Araújo EP, de Souza CT. Diet-induced inflammation of the hypothalamus in obesity Neuroimmunomodulation. 2008;15(3):189-93
2. Bourre JM. ACIDES GRAS OMEGA-3 ET TROUBLES PSYCHIATRIQUES Medicine /Science, 2005, Febrier; 21(2):
3. Sontrop J, Campbell MK Omega-3 polyunsaturated fatty acids and depression: a review of the evidence and a methodological critique Prev Med. 2006 Jan;42(1):4-13
4. Cole GM, Ma QL, Frautschy SA Omega-3 fatty acids and dementia Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2009 Aug-Sep;81(2-3):213-21
5. Milanski M, Degasperi G, Coope A, Morari J, Denis R, Cintra DE, Tsukumo DM, Anhe G, Amaral ME, Takahashi HK, Curi R, Oliveira HC, Carvalheira JB, Bordin S, Saad MJ, Velloso LA. Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of

TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity J Neurosci. 2009 Jan 14;29(2):359-70.

6. Jankord R, Zhang R, Flak JN, Solomon MB, Albertz J, Herman JP Stress Activation of IL-6 neurons in the Hypothalamus ***Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 299: R343-R351**

7. Song C, Wang H. Cytokines mediated inflammation and decreased neurogenesis in animal models of depression Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010 Jun 30
8. Kloos A, Weller EB, Weller RA. Biologic basis of bipolar disorder in children and adolescents. Curr Psychiatry Rep. 2008 Apr;10(2):98-103
9. Heude B, Ducimetière P, Berr C; EVA Study. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes--The EVA Study Am J Clin Nutr. 2003 Apr;77(4):803-8
10. Chalon S. Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2006 Oct-Nov;75(4-5):259-69
11. Kodas E, Vancassel S, Lejeune B, Guilloteau D, Chalon S Reversibility of n-3 fatty acid deficiency-induced changes in dopaminergic neurotransmission in rats: critical role of developmental stage. J Lipid Res. 2002 Aug;43(8):1209-19
12. Lloyd A. Horrocks and Akhlaq A. Farooqui Docosahexaenoic acid in the diet: its importance in maintenance and restoration of neural membrane function Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2004 Apr;70(4):361-72.
13. Hibbeln JR, Umhau JC, Linnoila M, George DT, Ragan PW, Shoaf SE, Vaughan MR, Rawlings R, Salem N Jr A replication study of violent and nonviolent subjects: cerebrospinal fluid metabolites of serotonin and dopamine are predicted by plasma essential fatty acids : Biol Psychiatry. 1998 Aug 15;44(4):243-9
14. Maes M, Christophe A, Delanghe J, Altamura C, Neels H, Meltzer HY. Lowered omega3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients Psychiatry Res. 1999 Mar 22;85(3):275-91
15. Horrobin DF, Bennett CN: Depression and bipolar disorder: relationships to impaired fatty acid and phospholipid metabolism and to diabetes, cardiovascular disease, immunological abnormalities, cancer, ageing and osteoporosis: possible candidate genes. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1999; 60:217-234
16. Peet M, Murphy B, Shay J, Horrobin D: Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. Biol Psychiatry 1998; 43:315-319
17. Su KP, Shen WW, Huang SY: Omega-3 fatty acids as a psychotherapeutic agent for a pregnant schizophrenic patient. Eur Neuropsychopharmacol 2001; 11:295-299
18. Nemets H, Nemets B, Apter A, Bracha Z, Belmaker RH. Omega-3 treatment of childhood depression: a controlled, double-blind pilot study. Am J Psychiatry. 2006;163:1098–1100
19. Su KP, Huang SY, Chiu TH, Huang KC, Huang CL, Chang HC, Pariante CM. Omega-3 fatty acids for major depressive disorder during pregnancy: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial J Clin Psychiatry.2008 Apr;69(4):644-51
20. Jara Guerrero JA Hipertrigliceridemia en el Embarazo: Un factor de Resistencia a la Insulina Revista de la Sociedad Peruana de Ginecología y Obstetricia, 2000; 46; 3:206-212 (ISNN:1015-3047).
21. Al MDM, van Houwelingen AC, Hornstra G. Relation between birth order and the maternal and neonatal docosahexaenoic acid status. Eur J Clin Nutr 1997;51:548–53
22. Conklin SM, Harris JI, Manuck SB, Yao JK, Hibbeln JR, Muldoon MF Serum omega-3 fatty acids are associated with variation in mood, personality and behavior in hypercholesterolemic community volunteers Psychiatry Res. 2007 Jul 30;152(1):1-10
23. Giltay EJ, Gooren LJ, Toorians AW, Katan MB, Zock PL. Docosahexaenoic acid concentrations are higher in women than in men because of estrogenic effectsAm J Clin Nutr. 2004 Nov;80(5):1167-74.
24. Hilakivi-Clarke L, Cho E, Cabanes A, DeAssis S, Olivo S, Helferich W, Lippman ME, Clarke R Dietary modulation of pregnancy estrogen levels and breast cancer risk among female rat offspring. Clin Cancer Res. 2002 Nov;8(11):3601-10.
25. **Dandona P**, **Chaudhuri A**, **Mohanty P**, **Ghanim H** Anti-inflammatory Effects of Insulin Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2007 Jul;10(4):511-7
26. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM. Insulin Resistance as a Predictor of Age-Related Diseases J Clin Endocrinol Metab. 2001 Aug;86(8):3574-8

27. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome Endocr Rev. 2003 Jun;24(3):278-301
28. Colantuoni C, Rada P, McCarthy J, Patten C, Avena NM, Chadeayne A, Hoebel BG. Evidence that intermittent, excessive sugar intake causes endogenous opioid dependence Obes Res.2002 Jun;10(6):478-88.
29. Avena NM, Rada P, Hoebel BG. Evidence for sugar addiction: behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake Neurosci Biobehav Rev. 2008;32(1):20-39
30. Elovainio M, Aalto AM, Kivimäki M, Pirkola S, Sundvall J, Lönnqvist J, Reunanen A. Depression and C-reactive protein: population-based Health 2000 Study Psychosom Med. 2009 May;71(4):423-30
31. Levine AS, Kotz CM, Gosnell BA. Sugars: hedonic aspects, neuroregulation, and energy balance. Am J Clin Nutr 2003;78:834S–842S
32. Erlanson-Albertsson C Sugars Triggers Our Reward System: Sweets Release Opiates which Stimulates The Appetite for Sucrose – Insulin Can Depressed It Lakartidningen. 2005 May 23-29;102(21):1620-2, 1625, 1627
33. Lin PY, Huang SY, Su KP. A Meta-Analytic Review of Polyunsaturated Fatty Acid Compositions in Patients with Depression Biol Psychiatry 2010 Jul 15;68(2):140-7
34. Chang JP, Chen YT, Su KP. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids (n-3 PUFAs) in Cardiovascular Diseases (CVDs) and Depression: The Missing Link? Cardiovasc Psychiatry Neurol. 2009;2009:725310.
35. Davis JF ADIPOSTATIC REGULATION OF MOTIVATION AND EMOTION Discovery Medicine, 2010; 9(48): 462-467
36. Suarez EC C-Reactive Protein Is Associated With Psychological Risk Factors of Cardiovascular Disease in Apparently Healthy Adults *Psychosomatic Medicine* 2004; 66:684-691
37. Ramasubbu R Insulin resistance: A Metabolic Link between Depressive Disorder and Atherosclerotic Vascular Diseases Med Hypotheses 2002; 59 (5): 537-551
38. Montgomery P, Richardson AJ. Omega-3 fatty acids for bipolar disorder. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2):CD005169.
39. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ: Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. Circulation 2002; 106:2747–2757
40. Hu FB, van Dam RM, Liu S: Diet and risk of type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. Diabetologia 2001; 44:805–817
41. Khan MM, Evans DR, Gunna V, Scheffer RE, Parikh VV, Mahadik SP: Reduced erythrocyte membrane essential fatty acids and increased lipid peroxides in schizophrenia at the never-medicated first-episode of psychosis and after years of treatment with antipsychotics. Schizophr Res 2002; 58:1–10
42. Assies J, Lieverse R, Vreken P, Wanders RJ, Dingemans PM, Linszen DH: Significantly reduced docosahexaenoic and docosapentaenoic acid concentrations in erythrocyte membranes from schizophrenic patients compared with a carefully matched control group. Biol Psychiatry 2001; 49:510–522
43. Stevens LJ, Zentall SS, Abate ML, Kuczeck T, Burgess JR Omega-3 Fatty Acids in Boys with Behavior, Learning and Health Problems Physiology & Behavior, Vol. 59, Nos. 4/5, pp. 915-920, 1996
44. Pouwer F, Lieverse R, Diamant M, Assies J. Schizophrenia, syndrome X, and omega-3 fatty acids Am J Psychiatry. 2004 Oct;161(10):1926
45. Zanarini MC, Frankenburg FR: Omega-3 fatty acid treatment of women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled pilot study. Am J Psychiatry 2003; 160:167–169
46. Horrobin DF: Omega-3 fatty acid for schizophrenia (letter). Am J Psychiatry 2003; 160:188-189
47. McNamara, R.K., Carlson, S.E Role of omega-3 fatty acids in brain development and function: potential implications for the pathogenesis and prevention of psychopathology. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 2006; 73, 329–349.
48. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, Berr C, Tzourio C, Dartigues JF, Alpérovitch ADietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study Neurology. 2007 Nov 13;69(20):1921-30
49. Calon F, Cole G Neuroprotective action of omega-3 polyunsaturated fatty acids against neurodegenerative diseases: evidence from animal studies Prostaglandins Leukot Essent Fatty

Acids. 2007 Nov-Dec;77(5-6):287-93
50. Conquer JA, Tierney MC, Zecevic J, Bettger WJ, Fisher RHFatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment Lipids. 2000 Dec;35(12):1305-12
51. Orr SK, Trépanier M-O, Bazinet RP n-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Animal Models with Neuroinflammation Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 2013; 88(1): 97-103
52. Lonergan PE, Martin DS, Horrobin DF, Lynch MA Neuroprotective actions of eicosapentaenoic acid on lipopolysaccharide-induced dysfunction in rat hippocampus *J. Neurochem.* 2004;91(1):20–29
53. Moosavi M, Naghdi N, Maghsoudi N, Zahedi Asl SInsulin protects against stress-induced impairments in water maze performance Behav Brain Res. 2007 Jan 25;176(2):230-236
54. Ahlberg AC, Ljung T, Rosmond R, McEwen B, Holm G, Akesson HO, Björntorp P Depression and anxiety symptoms in relation to anthropometry and metabolism in men Psychiatry Res. 2002 Oct 10;112(2):101-10
55. Kahl KG, Bester M, Greggersen W, Rudolf S, Dibbelt L, Stoeckelhuber BM, Gehl HB, Sipos V, Hohagen F, Schweiger U. Visceral fat deposition and insulin sensitivity in depressed women with and without comorbid borderline personality disorder Psychosom Med. 2005 May-Jun;67(3):407-12
56. Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry CP Jr, Yaffe KObesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study BMJ. 2005 Jun 11;330(7504):1360
57. Peila R, Rodriguez BL, White LR, Launer LJFasting insulin and incident dementia in an elderly population of Japanese-American menNeurology.2004 Jul 27;63(2):228-33.
58. Danner M, Kasl SV, Abramson JL, Vaccarino VAssociation between depression and elevated C-reactive proteinPsychosom Med.2003 May-Jun;65(3):347-56
59. Suarez EC C-reactive protein is associated with psychological risk factors of cardiovascular disease in apparently healthy adults. Psychosom Med. 2004 Sep-Oct;66(5):684-91Psychosom Med. 2004 Sep-Oct;66(5):684-91
60. Musselman D.L., Tomer A., Manatunga A.K., et al. Exaggerated platelet reactivity in major depression. Am J Psychiatry (1996) 153:1313–1317.
61. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, Simonsick EM, Harris T, Shorr RI, Tylavsky FA, Newman AB. The Metabolic Syndrome, Inflammation, and Risk of Cognitive Decline JAMA.2004 Nov 10;292(18):2237-42
62. Peet MThe metabolic syndrome, omega-3 fatty acids and inflammatory processes in relation to schizophrenia Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2006 Oct-Nov;75(4-5):323-7
63. McCann JC, Ames BNIs docosahexaenoic acid, an n–3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals Am J Clin Nutr.2005 Aug;82(2):281-95
64. Commenges D, Scoted V, Renaud S, Jacqmin-Gadda H, Barberger-Gateau P, Dartigues JF Intake of Flavonoids and risk of Dementia Eur J Epidemiol 2000 Apr; 16(4):357-63
65. Abbott RD, White LR, Ross GW, Masaki KH, Curb JD, Petrovitch H.Walking and dementia in physically capable elderly men JAMA. 2004 Sep 22;292(12):1447-53.
66. Leonard BE Changes in the immune system in depression and dementia: causal or co-incidental effects? Int J Dev Neurosci. 2001 Jun;19(3):305-12.
67. Leonard BE, Myint A Inflammation and depression: is there a causal connection with dementia? Neurotox Res. 2006 Oct;10(2):149-60
68. Koponen H, Jokelainen J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Kumpusalo E, Vanhala M Metabolic syndrome predisposes to depressive symptoms: a population-based 7-year follow-up study J Clin Psychiatry. 2008 Feb;69(2):178-82
69. McIntyre RS, Soczynska JK, Lewis GF, MacQueen GM, Konarski JZ, Kennedy SH Managing psychiatric disorders with antidiabetic agents: translational research and treatment opportunities. Expert Opin Pharmacother. 2006 Jul;7(10):1305-2
70. Ximenes da Silva A, Lavialle F, Gendrot G, Guesnet P, Alessandri JM, Lavialle M Glucose transport and utilization are altered in the brain of rats deficient in n-3 polyunsaturated fatty acids J Neurochem. 2002 Jun;81(6):1328-37
71. Surwit RS, Williams RB, Siegler IC, Lane JD, Helms M, Applegate KL, Zucker N, Feinglos MN,

McCaskill CM, Barefoot JC Hostility, race, and glucose metabolism in nondiabetic individuals Diabetes Care. 2002 May;25(5):835-9
72. Lange C, Kracht L, Herholz K, Sachsse U, Irle E Reduced glucose metabolism in temporo-parietal cortices of women with borderline personality disorder Psychiatry Res. 2005 Jul 30;139(2):115-26
73. Ryan MC, Collins P, Thakore JH Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia Am J Psychiatry.2003 Feb;160(2):284-9
74. Sublette ME, Milak MS, Hibbeln JR, Freed PJ, Oquendo MA, Malone KM, Parsey RV, Mann JJ. Plasma polyunsaturated fatty acids and regional cerebral glucose metabolism in major depression Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2009 Jan;80(1):57-64
75. Kimbrell TA, Ketter TA, George MS, Little JT, Benson BE, Willis MW, Herscovitch P, Post RM. Regional cerebral glucose utilization in patients with a range of severities of unipolar depression Biol Psychiatry. 2002 Feb 1;51(3):237-52.
76. McNamara RK, Jandacek R, Rider T, Tso P, Stanford KE, Hahn CG, Richtand NM. Deficits in docosahexaenoic acid and associated elevations in the metabolism of arachidonic acid and saturated fatty acids in the postmortem orbitofrontal cortex of patients with bipolar disorder. Psychiatry Res. 2008 Sep 30;160(3):285-99
77. McIntyre RS, Konarski JZ, Misener VL, Kennedy SH Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications Ann Clin Psychiatry. 2005 Apr-Jun;17(2):83-93
78. Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, Davis JM, Mischoulon D, Peet M, Keck PE Jr, Marangell LB, Richardson AJ, Lake J, Stoll AL. Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry J Clin Psychiatry.2006 Dec;67(12):1954-67.
79. Farooqui AA, Horrocks LA, Farooqui T. Modulation of inflammation in brain: a matter of fat J Neurochem. 2007 May;101(3):577-99
80. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. Insulin as an anti-inflammatory and antiatherogenic modulator J Am Coll Cardiol.2009 Feb 3;53(5 Suppl):S14-20
81. Borja-Hart NL, Marino JRole of omega-3 Fatty acids for prevention or treatment of perinatal depression Pharmacotherapy. 2010 Feb;30(2):210-6
82. Silvers, K.M., Scott, K.M., 2002. Fish consumption and self-reported physical and mental health status. Public Health Nutr. 5, 427– 431.
83. Jacka FN, Pasco JA, Mykletun A, Williams LJ, Hodge AM, O'Reilly SL, Nicholson GC, Kotowicz MA, Berk M Association of Western and traditional diets with depression and anxiety in women Am J Psychiatry. 2010 Mar;167(3):305-11
84. Oumaya M, Friedman S, Pham A, Abou Abdallah T, Guelfi JD, Rouillon F [Borderline personality disorder, self-mutilation and suicide: literature review] Encephale. 2008 Oct;34(5):452-8
85. Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, Smith U. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007 Nov;27(11):2276-83
86. Caspar-Bauguil S, Cousin B, Galinier A, Segafredo C, Nibbelink M, André M, Casteilla L, Pénicaud L. Adipose tissues as an ancestral immune organ: site-specific change in obesity FEBS Lett.2005 Jul 4;579(17):3487-92
87. García-Bueno B, Caso JR, Leza JC. Stress as a neuroinflammatory condition in brain: damaging and protective mechanisms Neurosci Biobehav Rev. 2008 Aug;32(6):1136-51
88. Mazza M, Pomponi M, Janiri L, Bria P, Mazza S Omega-3 fatty acids and antioxidants in neurological and psychiatric diseases: an overview Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007 Jan 30;31(1):12-26
89. Leonard BE, Myint A. The psychoneuroimmunology of depression Hum Psychopharmacol. 2009 Apr;24(3):165-75
90. Muldoon MF, Ryan CM, Sheu L, Yao JK, Conklin SM, Manuck SB. Serum phospholipid docosahexaenonic acid is associated with cognitive functioning during middle adulthood. J Nutr. 2010 Apr;140(4):848-53.
91. Golding J, Steer C, Emmett P, Davis JM, Hibbeln JR. High levels of depressive symptoms in pregnancy with low omega-3 fatty acid intake from fish Epidemiology. 2009 Jul;20(4):598-603.
92. van Gelder BM, Tijhuis M, Kalmijn S, Kromhout D. Fish consumption, n–3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: the Zutphen Elderly Study Am J Clin Nutr. 2007 Apr;85(4):1142-7
93. Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM. Dietary fat intake and the risk

of incident dementia in the Rotterdam Study Ann Neurol. 1997 Nov;42(5):776-82.
94. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Pérès K, Dartigues JF, Renaud S.Fish, meat, and risk of dementia: cohort studyBMJ. 2002 Oct 26;325(7370):932-3
95. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Consumption of fish and n–3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease Arch Neurol 2003;60:940–6
96. Kalmijn S Fatty acid intake and the risk of dementia and cognitive decline: a review of clinical and epidemiological studies J Nutr Health Aging. 2000;4(4):202-7.
97. Zimmer L, Delion-Vancassel S, Durand G, Guilloteau D, Bodard S, Besnard JC, Chalon S.Modification of dopamine neurotransmission in the nucleus accumbens of rats deficient in n-3 polyunsaturated fatty acidsLipid Res.2000 Jan;41(1):32-40
98. Rider T, Tso P, Eliassen JC, Alfieri D, Weber W, Jarvis K, DelBello MP, Strakowski SM, Adler CM Docosahexaenoic acid supplementation increases prefrontal cortex activation during sustained attention in healthy boys: a placebo-controlled, dose-ranging, functional magnetic resonance imaging study. Am J Clin Nutr. 2010 Apr;91(4):1060-7
99. Salem N Jr, Moriguchi T, Greiner RS, McBride K, Ahmad A, Catalan JN, Slotnick B. Alterations in brain function after loss of docosahexaenoate due to dietary restriction of n-3 fatty acids. J Mol Neurosci.2001 Apr-Jun;16(2-3):299-307; discussion 317-21
100. DeMar JC Jr, Ma K, Bell JM, Igarashi M, Greenstein D, Rapoport SI. One generation of n-3 polyunsaturated fatty acid deprivation increases depression and aggression test scores in rats J Lipid Res.2006 Jan;47(1):172-80
101. Das S, Basu A. Inflammation: a new candidate in modulating adult neurogenesis. Neurosci Res. 2008 May 1;86(6):1199-208
102. Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms Neuropsychopharmacology. 2008 Jan;33(1):88-109
103. Beltz BS, Tlusty MF, Benton JL, Sandeman DC Omega-3 fatty acids upregulate adult neurogenesis Neurosci Lett. 2007 Mar 26;415(2):154-8
104. Coti Bertrand P, O'Kusky JR, Innis SM.Maternal dietary (n-3) fatty acid deficiency alters neurogenesis in the embryonic rat brainJ Nutr.2006 Jun;136(6):1570-
105. Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Dietary omega-3 fatty acids normalize BDNF levels, reduce oxidative damage, and counteract learning disability after traumatic brain injury in rats. J Neurotrauma. 2004;21:1457–67
106. Conklin SM, Manuck SB, Yao JK, Flory JD, Hibbeln JR, Muldoon MF High omega-6 and low omega-3 fatty acids are associated with depressive symptoms and neuroticism Psychosom Med. 2007 Dec;69(9):932-4
107. McNamara RK, Able J, Liu Y, Jandacek R, Rider T, Tso P, Lipton JW. Omega-3 fatty acid deficiency during perinatal development increases serotonin turnover in the prefrontal cortex and decreases midbrain tryptophan hydroxylase-2 expression in adult female rats: dissociation from estrogenic effects J Psychiatr Res. 2009 Mar;43(6):656-63
108. Hornstra G Essential Fatty Acids in Mothers and theirs Neonates Am J Clin Nutr. 2000 May;71(5 Suppl):1262S-9S
109. Maloney CA, Rees WDGene-nutrient interactions during fetal developmentReproduction. 2005 Oct;130(4):401-10
110. Barker DJ The developmental origins of chronic adult disease. *Acta Paediatrica 2004, Supplement* 93 26–33
111. Ravaja N, Keltikangas-Jarvinen L, Viikari J Type A behavior and metabolic syndrome precursors in young adults J Clin Epidemiol. 1996; 49(3):335-343
112. House SH Schoolchildren, maternal nutrition and generating healthy brains: the importance of lifecycle education for fertility, health and peace. Nutr Health. 2009;20(1):51-76.
113. Ramakrishnan U, Imhoff-Kunsch B, DiGirolamo AM.Role of docosahexaenoic acid in maternal and child mental healthAm J Clin Nutr. 2009 Mar;89(3):958S-962S
114. US Department of Health and Human Services. Report of the Surgeon General's Conference on Children's Mental Health: a National Action Agenda. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, 2001
115. Kessler, RC. Epidemiology of women and depression. J Affect Disord 2003;74:5–13
116. The World Bank. World Development Report 1993: investing in health. New York, NY: Oxford University Press for the World Bank, 1993.

117. Stranahan AM, Mattson MP. Impact of energy intake and expenditure on neuronal plasticity Neuromolecular Med. 2008;10(4):209-18
118. Craft S, Watson GS Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms Lancet Neurol. 2004 Mar;3(3):169-78
119. Pistell PJ, Morrison CD, Gupta S, Knight AG, Keller JN, Ingram DK, Bruce-Keller AJ.Cognitive impairment following high fat diet consumption is associated with brain inflammation J Neuroimmunol. 2010 Feb 26;219(1-2):25-32.
120. Mathieu G, Denis S, Lavialle M, Vancassel S. Synergistic Effects of Stress and Omega-3 Fatty Acid Deprivation on Emotional Response and Brain Lipid Composition in Adult Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2008 Jun;78(6):391-401
121. Vancassel S, Leman S, Hanonick L, Denis S, Roger J, Nollet M, Bodard S, Kousignian I, Belzung C, Chalon S.n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation reverses stress-induced modifications on brain monoamine levels in miceJ Lipid Res. 2008 Feb;49(2):340-8
122. Hibbeln JR, Davis JMConsiderations regarding neuropsychiatric nutritional requirements for intakes of omega-3 highly unsaturated fatty acids Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2009 Aug-Sep;81(2-3):179-86
123. Venna VR, Deplanque D, Allet C, Belarbi K, Hamdane M, Bordet R. PUFA induce antidepressant-like effects in parallel to structural and molecular changes in the hippocampus Psychoneuroendocrinology. 2009 Feb;34(2):199-211
124. Ahmad A, Moriguchi T, Salem N Decrease in neuron size in docosahexaenoic acid-deficient brain Pediatr Neurol. 2002 Mar;26(3):210-8 .
125. Robson LG, Dyall S, Sidloff D, Michael-Titus AT Omega-3 polyunsaturated fatty acids increase the neurite outgrowth of rat sensory neurones throughout development and in aged animals Neurobiol Aging. 2010 Apr;31(4):678-87
126. Baer DJ, Judd JT, Clevidence BA, Tracy RPDietary fatty acids affect plasma markers of inflammation in healthy men fed controlled diets: a randomized crossover studyAm J Clin Nutr.2004 Jun;79(6):969-73
127. Mattson MP, Duan W, Guo ZMeal size and frequency affect neuronal plasticity and vulnerability to disease: cellular and molecular mechanismsJ Neurochem. 2003 Feb;84(3):417-31
128. Sublette ME, Bosetti F, DeMar JC, Ma K, Bell JM, Fagin-Jones S, Russ MJ, Rapoport SI Plasma free polyunsaturated fatty acid levels are associated with symptom severity in acute mania Bipolar Disord. 2007 Nov;9(7):759-65
129. Sublette ME, Hibbeln JR, Galfalvy H, Oquendo MA, Mann JJ Omega-3 polyunsaturated essential fatty acid status as a predictor of future suicide risk Am J Psychiatry. 2006 Jun;163(6):1100-2.
130. Hibbeln JR, Bissette G, Umhau JC, George DT. Omega-3 status and cerebrospinal fluid corticotrophin releasing hormone in perpetrators of domestic violence Biol Psychiatry. 2004 Dec 1;56(11):895-7.
131. De Vriese SR, Christophe AB, Maes M Lowered serum n-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) levels predict the occurrence of postpartum depression: further evidence that lowered n-PUFAs are related to major depression Life Sci. 2003 Nov 7;73(25):3181-7
132. Edwards R, Peet M, Shay J, Horrobin D Omega-3 polyunsaturated fatty acid levels in the diet and in red blood cell membranes of depressed patients J Affect Disord. 1998 Mar;48(2-3):149-55
133. Parker G, Gibson NA, Brotchie H, Heruc G, Rees AM, Hadzi-Pavlovic D Omega-3 Fatty Acids and Mood Disorders Am J Psychiatry 2006; 163: 969-978
134. Noaghiul S, Hibbeln JR Cross National Comparison of SeaFood Consumption and Rates of Bipolar Disorders Am J Psychiatry. 2003 Dec;160(12):2222-7
135. Freeman MP Nutrition and psychiatry Am J Psychiatry 2010; 167:244-247
136. Colangelo LA, He K, Whooley MA, Daviglus ML, Liu K Higher dietary intake of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids is inversely associated with depressive symptoms in women Nutrition. 2009 Oct;25(10):1011-9
137. Saxena S, Jané-Llopis E, Hosman C Prevention of mental and behavioural disorders: implications for policy and practice World Psychiatry. 2006 Feb;5(1):5-14
138. Kasen S, Cohen P, Chen H, Must A. Obesity and psychopathology in women: a three decade prospective studyInt J Obes (Lond). 2008 Mar;32(3):558-66
139. Christensen O, Christensen E Fat consumption and schizophrenia Acta Psychiatr Scand. 1988 Nov;78(5):587-91

140. Peet M. Nutrition and schizophrenia: beyond omega-3 fatty acids. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2004 Apr;70(4):417-22
141. Galli C, Calder PC Effects of fat and fatty acid intake on inflammatory and immune responses: a critical reviewAnn Nutr Metab. 2009;55(1-3):123-39
142. Weaver KL, Ivester P, Seeds M, Case LD, Arm JP, Chilton FH. Effect of dietary fatty acids on inflammatory gene expression in healthy humans J Biol Chem. 2009 Jun 5;284(23):15400-7
143. Emsley R, Niehaus DJ, Oosthuizen PP, Koen L, Ascott-Evans B, Chiliza B, van Rensburg SJ, Smit RM Safety of the omega-3 fatty acid, eicosapentaenoic acid (EPA) in psychiatric patients: results from a randomized, placebo-controlled trial Psychiatry Res. 2008 Dec 15;161(3):284-91
144. Delarue J, LeFoll C, Corporeau C, Lucas D. N-3 long chain polyunsaturated fatty acids: a nutritional tool to prevent insulin resistance associated to type 2 diabetes and obesity? Reprod Nutr Dev.2004 May-Jun;44(3):289-99
145. McNamara RK. DHA deficiency and prefrontal cortex neuropathology in recurrent affective disorders J Nutr.2010 Apr;140(4):864-8
146. Hanson LR, Frey WH 2ndIntranasal delivery bypasses the blood-brain barrier to target therapeutic agents to the central nervous system and treat neurodegenerative disease BMC Neurosci. 2008 Dec 10;9 Suppl 3:S5
147. Tabet N Obesity in middle age and future risk of dementia: dietary fat and sugar may hold the clue BMJ.2005 Aug 20;331(7514):454-5
148. Albanese E, Dangour AD, Uauy R, Acosta D, Guerra M, Guerra SS, Huang Y, Jacob KS, de Rodriguez JL, Noriega LH, Salas A, Sosa AL, Sousa RM, Williams J, Ferri CP, Prince MJ. Dietary fish and meat intake and dementia in Latin America, China, and India: a 10/66 Dementia Research Group population-based study Am J Clin Nutr.2009 Aug;90(2):392-400
149. Stokes C, Peet M Dietary sugar and polyunsaturated fatty acid consumption as predictors of severity of schizophrenia symptoms Nutr Neurosci. 2004 Aug;7(4):247-9
150. Saugstad LF What is a psychosis and where is it located? Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2008 Jun;258 Suppl 2:111-7
151. Clayton EH, Hanstock TL, Hirneth SJ, Kable CJ, Garg ML, Hazell PLReduced mania and depression in juvenile bipolar disorder associated with long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation. Eur J Clin Nutr. 2009 Aug;63(8):1037-40
152. Gracious BL, Chirieac MC, Costescu S, Finucane TL, Youngstrom EA, Hibbel JR Randomized, placebo-controlled trial of flax oil in pediatric bipolar disorder. Bipolar Disord 2010: 12: 142–154
153. Lafourcade M, Larrieu T, Mato S, Duffaud A, Sepers M, Matias I, De Smedt-Peyrusse V, Labrousse VF, Bretillon L, Matute C, Rodríguez-Puertas R, Layé S, Manzoni OJNutritional omega-3 deficiency abolishes endocannabinoid-mediated neuronal functions Nat Neurosci. 2011 Jan 30
154. Eby GA 3rd, Eby KL. Magnesium for treatment-resistant depression: a review and hipothesis Med Hypotheses.2010 Apr;74(4):649-60
155. Lakhan SE, Vieira KF. Nutritional therapies for mental disorders Nutr J. 2008 Jan 21;7:2
156. Van Lieshout RJ, Taylor VH, Boyle MH Pre-pregnancy and pregnancy obesity and neurodevelopmental outcomes in offspring: a systematic review Obes Rew 2011 May 12(5): e548-59
157. Parrott MD, Greenwood CEDietary influences on cognitive function with aging: from high-fat diets to healthful eating Ann N Y Acad Sci. 2007 Oct;1114:389-97
158. Erridge C, Attina T, Spickett CM, Webb DJA high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence ofa novel mechanism ofpostprandial inflammation Am J Clin Nutr. 2007 Nov;86(5):1286-92
159. Smith CV Diet and Leukocytes Am J Clin Nutr 2007 Nov, 86 (5): 1257-8
160. Oddy WH, Hickling S, Smith MA, A O'Sullivan T, Robinson M, H de Klerk N, Beilin LJ, A Mori T, Syrette J, R Zubrick S, R Silburn S. Dietary intake of omega-3 fatty acids and risk of depressive symptoms in adolescents Depress Anxiety. 2011 Jul;28(7):582-8
161. Hedelin M, Löf M, Olsson M, Lewander T, Nilsson B, Hultman CM, Weiderpass EDietary intake of fish, omega-3, omega-6 polyunsaturated fatty acids and vitamin D and the prevalence of psychotic-like symptoms in a cohort of 33,000 women from the general population BMC Psychiatry. 2010 May 26;10:38
162. Bilbo SD, Tsang V. Enduring consequences of maternal obesity for brain inflammation and behavior of offspring FASEB J. 2010 Jun;24(6):2104-15

163. Lin PY, Su KP A meta-analytic review of double-blind, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids. J. Clin. Psychiatr 2007, 68(7):1056–1061
164. Fernández-Real JM, Ricart WInsulin resistance and inflammation in an evolutionary perspective: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftiness Diabetologia. 1999 Nov;42(11):1367-74
165. Green P, Hermesh H, Monselise A, Marom S, Presburger G, Weizman ARedcellmembraneomega-3fattyacids are decreased in nondepressedpatients with socialanxietydisorder Eur Neuropsychopharmacol. 2006 Feb;16(2):107-13
166. Buydens-Branchey L, Branchey M, Hibbeln JR. Associations between increases in plasma n-3 polyunsaturated fattyacids following supplementation and decreases in anger and anxiety in substance abusers Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.2008 Feb 15;32(2):568-75
167. Tan ZS, Harris WS, Beiser AS, Au R, Himali JJ, Debette S, et al. Las Dietas Pobres en Pescado Favorecen la Reducción del Volumen Cerebral Neurology, 2012.
168. Bhatia HS, Agrawal R, Sharma S, Huo YX, Ying Z, Gomez-Pinilla F Omega-3 fatty acid deficiency during brain maturation reduces neuronal and behavioral plasticity in adulthood PLoS One.2011;6(12):e28451
169. Agrawal R, Gomez-Pinilla F. 'Metabolic syndrome' in the brain: deficiency in omega-3fattyacidexacerbatesdysfunctions in insulinreceptorsignalling and cognition J Physiol.2012 May 1;590(Pt 10):2485-99
170. Zhang TY, Bagot R, Parent C, Nesbitt C, Bredy TW, Caldji C, Fish E, Anisman H, Szyf M, Meaney MJ Maternal programming of defensive responses through sustained effects on gene expression Biol Psychol.2006 Jul;73(1):72-89
171. Diorio J, Meaney MJ Maternal programming of defensive responses through sustained effects on gene expression J Psychiatry Neurosci.2007 Jul;32(4):275-84
172. Lalancette-Hébert M, Julien C, Cordeau P, Bohacek I, Weng YC, Calon F, Kriz J. Accumulation of dietarydocosahexaenoic acid in the brainattenuatesacuteimmune response and development of postischemic neuronal damage Stroke.2011 Oct;42(10):2903-9
173. Sánchez-Villegas A, Verberne L, De Irala J, Ruíz-Canela M, Toledo E, Serra-Majem L, Martínez-González MADietary fat intake and the risk of depression: the SUN Project PLoS One. 2011 Jan 26;6(1):e16268
174. Yary T, Soleimannejad K, Abd Rahim F, Kandiah M, Aazami S, Poor SJ, Wee WT, Aazami GContribution of diet and major depression to incidence of acute myocardial infarction Lipids Health Dis. 2010 Nov 18;9:133
175. Fetissov SO, Déchelotte PThe new link between gut-brain axis and neuropsychiatric disorders Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2011 Sep;14(5):477-82
176. Ellsworth-Bowers ER, Corwin EJNutrition and the psychoneuroimmunology of postpartum depression Nutr Res Rev. 2012 Jun;25(1):180-92
177. Kiecolt-Glaser JK Stress, food, and inflammation: psychoneuroimmunology and nutrition at the cutting edge Psychosom Med. 2010 May;72(4):365-9
178. Kiecolt-Glaser JK, Belury MA, Andridge R, Malarkey WB, Glaser R Omega-3 supplementation lowers inflammation and anxiety in medical students: a randomized controlled trial Brain Behav Immun. 2011 Nov;25(8):1725-34
179. Stranahan AM, Norman ED, Lee K, Cutler RG, Telljohann RS, Egan JM, Mattson MPDiet-inducedinsulinresistanceimpairshippocampalsynapticplasticity and cognition in middle-agedrats Hippocampus.2008;18(11):1085-8. doi: 10.1002/hipo.20470
180. Wu A, Molteni R, Ying Z, Gomez-Pinilla FA saturated-fat diet aggravates the outcome of traumatic brain injury on hippocampal plasticity and cognitive function by reducing brain-derived neurotrophic factor Neuroscience. 2003;119(2):365-75
181. Molteni R, Wu A, Vaynman S, Ying Z, Barnard RJ, Gómez-Pinilla F Exercise reverses the harmful effects of consumption of a high-fat diet on synaptic and behavioral plasticity associated to the action of brain-derived neurotrophic factor Neuroscience. 2004;123(2):429-40
182. Valladolid-Acebes I, Merino B, Principato A, Fole A, Barbas C, Lorenzo MP, García A, Del Olmo N, Ruiz-Gayo M, Cano VHigh-fatdietsinducechanges in hippocampalglutamatemetabolism and neurotransmission Am J Physiol Endocrinol Metab.2012 Feb 15;302(4):E396-402
183. Janak PH, Wolf FW, Heberlein U, Pandey SC, Logrip ML, Ron DBIG news in alcohol addiction: new findings on growth factor pathways BDNF, insulin, and GDNF Alcohol Clin Exp Res. 2006 Feb;30(2):214-21.

184. Murphy M, Mercer JG Diet-Regulate Anxiety Int J Endocrinol. 2013;2013:701967. Epub 2013 Aug 20
185. Fritsch SL, Overton MW, Robbins DR. The interface of child mental health and juvenile diabetes mellitus Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2010 Apr;19(2):335-52
186. Atlantis E. Excess burden of type 1 and type 2 diabetes due to psychopathology J Affect Disord. 2012 Oct;142 Suppl:S36-41
187. Stephan BC, Wells JC, Brayne C, Albanese E, Siervo M. Increased fructose intake as a risk factor for dementia J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2010 Aug;65(8):809-14
188. Rice D, Barone S Jr Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models *Environ Health Perspect* 2000, **108**(Suppl 3)**:**511-533
189. Kiecolt-Glaser JK, Belury MA, Porter C, Beversdorf DQ, Lemeshow S, Glaser R Depressive Symptoms, omega-6:omega-3 Fatty Acids, and Inflammation in Older Adults *Psychosomatic Medicine* 2007; 69:217-224
190. Hedelin M, Lof M, Olsson M, Lewander T, Nilsson B, Hultman CM, Weiderpass E Dietary Intake of Fish, Omega-3, Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids and Vitamin D and the Prevalence of Psychotic-like Symptoms in a Cohort of 33,000 Women from the General Population BMC Psychiatry 2010; 10:38 http://www.biomedcentral.com/1471-244X/10/38
191. Sanford AM Flaherty JH DO NUTRIENTS PLAY A ROLE IN DELIRIUM? Clinical Nutrition and Metabolic Care, 2014; 17 (1): 45-50
192. Benedict C, Hallschmid M, Schultes B, Born J, Kern W Intranasal insulin to improve memory function in humans Neuroendocrinology. 2007;86(2):136-42
193. McNay EC, Recknagel AK Brain Insulin Signaling: a key component of cognitive processes and a potential basis for cognitive impairment in type 2 diabetes Neurobiol Learn Mem. 2011 October ; 96(3): 432–442
194. Sharma S, Fulton S Diet-induced obesity promotes depressive-like behaviour that is associated with neural adaptations in brain reward circuitry *International Journal of Obesity* , (17 April 2012) | doi:10.1038/ijo.2012.48 (abstract)
195. Holden RJA The role of brain insulin in the neurophysiology of serious mental disorders: review Med Hypothesis 1999; 52(3): 193-200
196. Barnes JN, Joyner MJ Sugars Highs and Lows: The Impact of Diet on Cognitive Function J Physiol 2012; 590 (12): 2831 (Editorial).
197. Yari T, Soleimannejad k, Abd Rahim F, Kandiah M, Aazami N, Jafar Poor S, Teck Wee W, Aazami G Contribution of diet and major depression to incidence of acute myocardial infarction (AMI) Lipids Health Dis. 2010; 9: 133.
198. Cole GM, Frautschy SA DHA May Prevent Age-Related-Dementia J Nutr. 2010; 140 (4): 869-874
199. Castro G, Areias MF, Weissmann L, Quaresma PGF, Katashima CK, Saad M JA, Prada PO Diet-induced obesity induces endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in the amygdala of rats FEBS Open Bio, 2013; 3: 443-449
200. Sullivan EL, Smith MS, Grove KL PERINATAL EXPOSUTE TO HIGH-FAT DIET PROGRAMS ENERGY BALANCE, METABOLISM AND BEHAVIOR IN ADULTHOOD Neuroendocrinology 2011; 93: 1-8
201. Legendre A, Harris SBS Exaggerated Response To Mild Stress in Rats fed a High-Fat Diet Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2006; 291:R1288-1294
202. Cansev M, Wurtman RJ, Sakamoto T, Ulus IH Oral administration of circulating precursors for membrane phosphatides can promote the synthesis of new bran synapsis Alzheimers Dement. 2008; 4 (Suppl 1): s153- s168
203. Granholm A CH, Bimonte-Nelson HA, Moore AB, Nelson ME, Freeman LR, Sambamurti K Effect of a Saturated Fat and High Cholesterol Diet on Memory and Hippocampal Morphology in the Middle-Aged Rat *J Alzheimers Dis*. 2008 June ; 14(2): 133–145.
204. McEWEN BS Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the Brain Physiol Rev 2007; 87: 873-904
205. Buydens-Branchey L, Branchey M, McMakin DL, Hibbeln JR Polyunsaturated Fatty Acids Status and Aggression in Cocaine Addicts Drug and Alcohol Dependence 2003; 71: 319-323
206. Kennedy A, Martínez C, Chuang CHCH, LaPoint K, McIntosh M Saturated Fatty Acid-Mediated Inflammation and Insulin Resistance in Adipose Tissue: Mechanisms of Action and Implications Journal of Nutrition 2009; 139 (1): 1-4

207. Pifferi F, Roux F, Langelier B, Alessandri JM, Vancassel S, Jouin M, Lavialle M, Guesnet P (n-3) Nutritional Neurosciences: Polyunsaturated Fatty Acid Deficiency Reduces the Expression of Both Isoforms of the Brain Glucose Transporter GLUT1 in Rats J Nutr 2005; 135: 2241-2246
208. Baxter LR Jr, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, Gerner RH,Sumida RM Reduction of Prefrontal Cortex Glucose Metabolism Common to Three Types of Depression Arch Gen Psychiatry 1989; 46(3): 243-250
209. Clark C, Kopala L, Li DK, Hurwitz T Regional Cerebral Glucose Metabolism in Never-Medicated Patients with Schizophrenia Can J Psychiatry, 2001; 46(4):340-345
210. Baxter LR Jr, Phelps ME, Mazziotta JC, Schwartz JM, Gerner RH, Selin CE, Sumida RM Cerebral Metabolic Rates for Glucose in Mood Disorders: Studies with Positron Emission Tomography and Fluorodeoxyglucose-F-18 Arch Gen Psychiatry 1985; 42(5): 441-447
211. Shelton RC, Miller AH Eating ourselves to death (and despair): the contribution of adiposity and inflammation to depression Prog Neurobiol. 2010 Aug;91(4):275-99
212. Figlewicz DP, Bennett JL, Naleid AM, Davis C, Grimm JW. Intraventricular insulin and leptin decrease sucrose self-administration in rats. *Physiol Behav* 2006; 89:611-6
213. Figlewicz DP, Bennet JL, Aliakbari S, Zavosh A, Sipols AJ. Insulin acts at different CNS sites to decrease acute sucrose intake and sucrose self-administration in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 2:R388-94
214. Davis J, Choi D, Benoit S Insulin, leptin and reward *Trends Endocrinol Metab* 2009; 2:68-74
215. Lu XY. The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7:648-52
216. Itomura M, Hamazaki K, Sawazaki S, Kobayashi M, Teresawa K, Watanabe S, Hamazaki T The Effect of Fish Oil on Physical Aggression in Schoolchildren – A randomized,, double-blind, placebo-controlled trial Journal of Nutritional Biochemistry 2005; 16: 163-171
217. Hibbeln JR, Enstrom G, Majchrzak S, Salem Jr N, Traskman-Benz L. Suicide attempters and PUFAs: lower plasma eicosapentaenoic acid alone predicts greater psychopathology. In: Hamazaki T, editor. 4th Congress of the International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids 2000; Tsukuba, 49 June, p. 191 [Abstract].
218. Wright CE, Strike PC, Brydon L, Steptoe A Acute Inflammation and Negative Mood: Mediation by Cytokine Activation Brain Behav Immun. 2005 Jul;19(4):345-50
219. Wisse Be The Inflammatory Syndrome: The Role of Adipose Tissue Cytokines in Metabolic Disorders Linked to Obesity J Am Soc Nephrol 2004; 15: 2792-2800
220. McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Woldeyohannes HO, Law CW, Miranda A,Fulgosi D, Kennedy SH. Should Depressive Syndromes Be Reclassified as "Metabolic Syndrome Type II"? Ann Clin Psychiatry. 2007 Oct-Dec;19(4):257-64
221. Kiecolt-Glaser JK, Gouin JP, Hantsoo L Close Relationships, Inflammation and Health Neuroscience and Biobehavioral Reviews 2010; 35: 33–38
222. Boris M, Mandel FS Foods and Additives are Common Causes of the Attention Deficit Hyperactive Disorder in Children Ann Alergy 1994; 72 (5):462-468
223. Cotman CW, Berchtold NC, Christie L-A Exercise builds brain health: key roles of growth factors cascades and inflammation TRENDS in Neurosciences 2007; 30(9): 464-472
224. Cole GM, Lan-Ma Q, Fraustschy SA Dietary Fatty Acids and The Aging Brain *Nutrition Reviews 2010; 68(Suppl. 2):S102–S111*
225. Hostility and Pain are Related to Inflammation in Older Adults Brain, Behavior and Immunity 2006; 20: 389-400
226. Hymann Jesell NEUROSCIENCES CONEXIONS: IN: ANNUAL REVIEW OF NEUROSCIENCES, 2010; Vol. 33; 219-210
227. Bakker G CM, van Erk MJ, Pellis L, Wopereis S, Rubingh CM, Cnubben N HP, Kooistra T, van Ommen B, Hendriks H FJ An anti-inflammatory dietary mix modulates inflammation and oxidative and metabolic stress in overweight men: A Nutrigenomics Approach Am J Clin Nutr 2010; 91: 1044-1059
228. Soczynska JK, Kennedy SH, Woldeyohanness HO, Liauw SS, Alsuwaidan M, Yim CY, McIntyre RS Mood Disorders and Obesity: Understanding Inflammation as a Pathophysiological Nexus Neuromol Med 2011; 13: 93-116
229. Song C, Li X, Leonard BE, Horrobin DF Effects of Dietary n-3 or n-6 Fatty Acids on Interleukine 1-B-induced Anxiety, Stress and Inflammatory Response in Rats Journal of Lipid Research 2003;

44: 1984-1991
230. Yao, J.K., Reddy, R., 2000. Fatty acids and psychiatric disorders. In: Chow, C.K. (Ed.), Fatty acids in foods and their health implications. Marcel Dekker, New York, pp. 995–1012
231. Stangl D, Thuret S Impact of Diet on Adult Hippocampal Neurogenesis Genes Nutr 2009; 4: 271-282
232. Maes M, Kubera M, Leunis JC The gut-brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression Neuro Endocrinol Lett. 2008 Feb;29(1):117-24
233. Landsberg L, Yougn JB The Influence of Diet on the Sympathetic Nervous System. In . Muller EE, MacLeod RM, Frohman LA (eds): NEUROENDOCRINE PERSPECTIVES. Amsterdam, The Netherlands, Elsevier , 1985; pp 191-218
234. Thirumangalakudi L, Prakasam A, Zhang R, Bimonte-Nelson H, Sambamurti K, Kindy MS, Bhat NR High Cholesterol-induced Neuroinflammation and Amyloid Precursor Protein Processing Correlated with Loss of Working Memory in Mice Journal of Neurochemistry 2008; 106: 475-485
235. Weinstock M, Shoham S Rat models of dementia based on reductions in regional glucose metabolism, cerebral blood flow and cytochrome oxidase activity. J Neural Transm 2004; 111: 347–366
236. Bolanos JP, Cidad P, Garcia-Nogales P, Delgado-Esteban M, Fernandez E, Almeida A Regulation of glucose metabolism by nitrosative stress in neural cells. Mol Aspects Med 2004; 25: 61–73
237. García-Bueno B, Caso JR, Pérez-Nievas BG, Lorenzo P, Leza JC Effect of Peroxisome Proliferation-Activated Receptor Gamma Agonists on Brain Glucose and Glutamate Transporters after Stress in Rats Neuropsychopharmacology 2007; 32: 1251-1260
238. Hermanussen M, García AP, Sunder M, Voigt M, Salazar V, Tresguerres JAF Obesity, Voracity and Short Stature: The Impact of Glutamate on The Regulation of Appetite *European Journal of Clinical Nutrition* 2006; 60:25-31
239. Jacka FN, Overland S, Stewart R, Tell GS, Bjelland I, Mykletun A Association between magnesium intake and depression and anxiety in community-dwelling adults: the Hordaland Health Study Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2009; 43:45-52
240. Su KP Mind-Body Interface: the role of n-3 fatty acids in psychoneuroimmunology, somatic presentation, and medical illness comorbidity of depression Asia Pac J Clin Nutr 2008; 17 Suppl 1: 151-157
241. Jacka FN, Berk M Food for Thought *Acta Neuropsychiatric* 2007; 19: 321-323
242. Karakuła H, Opolska A, Kowal A, Domański M, Płotka A, Perzyński J Does Diet Affect Our Mood? The Significance of Folic Acid and Homocysteine Pol Merkur Lekarski. 2009 Feb;26(152):136-41
243. Assisi A, Banzi R, Buonocore C, Capasso F, Muzio V, Michelacci F, Renzo D, Tafuri G, Trotta F, Vitocolonna M, Garattini S Fish oil and mental health: the role of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in cognitive development and neurological disorders International Clinical Psychopharmacology 2006; 21(6): 319-336
244. Dinel AL, André C, Augbert A, Ferreira G, Layé S, Csstanon N Cognitive and Emotional Alterations Are Related to Hippocampal Inflammation in a Mouse Model of Metabolic Syndrome PLoS One 2011; 6 (9): e24325
245. Levitt Katz LE, Swami S, Abraham M, Murphy KM, Jawad AF, McKnight-Menci H, Berkowitz R Neuropsychiatric disorders at the presentation of type 2 diabetes mellitus in children Pediatr Diabetes. 2005 Jun;6(2):84-9
246. Castanon N, Luheshi G, Layé S Role of neuroinflammation in the emotional and cognitive alterations displayed by animal models of obesity Front Neurosci. 2015 Jul 3;9:229
247. André C, Dinel AL, Ferreira G, Layé S, Castanon N Diet-induced obesity progressively alters cognition, anxiety-like behavior and lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior: focus on brain indoleamine 2,3-dioxygenase activation Brain Behav Immun. 2014 Oct;41:10-21
248. Vasselli JR, Scarpace PJ, Harris RB, Banks WA Dietary components in the development of leptin resistance Adv Nutr. 2013 Mar 1;4(2):164-75
249. Valleau JC1, Sullivan EL The impact of leptin on perinatal development and psychopathology. J Chem Neuroanat. 2014 Nov;61-62:221-32
250. Moult PR, Harvey J Hormonal regulation of hippocampal dendritic morphology and synaptic

plasticity Cell Adh Migr. 2008 Oct-Dec;2(4):269-7
251. McGregor G1, Malekizadeh Y, Harvey J Minireview: Food for thought: regulation of synaptic function by metabolic hormones Mol Endocrinol. 2015 Jan;29(1):3-13
252. Baufeld C, Osterloh A, Prokof S, Miller KR, Heppner FL High-fat diet-induced brain region-specific phenotypic spectrum of CNS resident microglia Acta Neuropathol. 2016; 132: 361–375.
253. Gao Y, Ottaway N, Schriever SC, Legutko B, García-Cáceres C, de la Fuente E, Mergen C, Bour S, Thaler JP, Seeley RJ, Filosa J, Stern JE, Perez-Tilve D, Schwartz MW, Tschöp MH, Yi C-X. Hormones and diet, but not body weight, control hypothalamic microglial activity. Glia. 2014;62:17–25
254. By Kantak, Kathleen M Magnesium deficiency alters aggressive behavior and catecholamine function Behavioral Neuroscience, 1988; Vol 102(2): 304-311.
255. Dutheil S, Ota KT, Wohleb ES, Rasmussen K, Duman RS High-Fat Diet Induced Anxiety and Anhedonia: Impact on Brain Homeostasis and Inflammation. Neuropsychopharmacology. 2016 Jun;41(7):1874-87
256. Prior PL, Galduróz JC (N-3) Fatty acids: molecular role and clinical uses in psychiatric disorders Adv Nutr. 2012 May 1;3(3):257-65
257. Sable PS, Kale AA, Joshi SR Prenatal omega 3 fatty acid supplementation to a micronutrient imbalanced diet protects brain neurotrophins in both the cortex and hippocampus in the adult rat offspring Metabolism. 2013 Nov;62(11):1607-22 (abstract).
258. Sullivan EL, Nousen L, Chamlou K Maternal High Fat Diet Consumption during the Perinatal Period Programs Offspring Behavior Physiol Behav. 2014 Jan 17; 123: 10.1016/j.physbeh.2012.07.014
259. Morin JP, Rodríguez-Durán LF, Guzmán-Ramos K, Perez-Cruz C, Ferreira G, Diaz-Cintra S, Pacheco-López G Palatable Hyper-Caloric Foods Impact on Neuronal Plasticity. Front Behav Neurosci. 2017 Feb 14;11:19.
260. McNamara RK Mitigation of Inflammation-Induced Mood Dysregulation by Long-Chain Omega-3 Fatty Acids J Am Coll Nutr. 2015; 34(0 1): 48–55
261. Bolton JL, Bilbo SD Developmental programming of brain and behavior by perinatal diet: focus on inflammatory mechanisms Dialogues Clin Neurosci. 2014 Sep;16(3):307-20
262. Morin JP, Rodríguez-Durán LF, Guzmán-Ramos K, Perez-Cruz C, Ferreira G, Diaz-Cintra S, Pacheco-López G Palatable Hyper-Caloric Foods Impact on Neuronal Plasticity. Front Behav Neurosci. 2017 Feb 14;11:19
263. Gómez-Pinilla F Brain foods: the effects of nutrients on brain function. Nat Rev Neurosci. 2008 Jul;9(7):568-78.
264. Gomez-Pinilla F, Tyagi E Diet and cognition: interplay between cell metabolism and neuronal plasticity Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2013 Nov;16(6):726-33
265. Grosso G, Galvano F, Marventano S, Malaguarnera M, Bucolo C, Drago F, Caraci F Omega-3 fatty acids and depression: scientific evidence and biological mechanisms. Oxid Med Cell Longev. 2014;2014:313570
266. Hegarty B, Parker G. Fish oil as a management component for mood disorders - an evolving signal. Curr Opin Psychiatry. 2013 Jan;26(1):33-40