

## Efectividad de la clonidina en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas.

### Effectiveness of clonidine in treating psychiatric illness

Lobón Érica<sup>1</sup>, Fábio Lourdes<sup>2</sup>, Paiva Javier<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Microbiología, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil

<sup>2</sup>Facultad de Microbiología, Universidade Federal de Sao Paulo, Brazil

<sup>3</sup>Facultad de Biología, Universidade Federal de Santa Catarina, Brazil

#### Resumen

Uno de cada cuatro individuos experimenta un episodio de enfermedad psiquiátrica en su vida; la incidencia mundial de esquizofrenia es del 1% y la del trastorno bipolar (DBP) es del 1 al 2%. Debido al estigma social asociado con la enfermedad psiquiátrica y los efectos secundarios de los tratamientos neurolépticos, las consecuencias para las personas pueden ser devastadoras y duraderas.

**Palabras clave:** enfermedad psiquiátrica, tratamiento, clonidina.

#### Abstract

One in four individuals experience an episode of psychiatric illness in their lifetime; the worldwide incidence of schizophrenia is 1% and that of bipolar disorder (BPD) is 1–2%. Due to the social stigma associated with psychiatric illness, and the side effects of neuroleptic treatments, the consequences for individuals can be devastating and lifelong.

**Keywords:** Psychiatric illness, treatment, clonidine

#### 1. Introducción

Uno de cada cuatro individuos experimenta un episodio de psiquiátrica enfermedad en su vida; la incidencia mundial de la esquizofrenia es del 1% y la del trastorno bipolar (DBP) es 1–2%. Debido al estigma social asociado con la psiquiátrica enfermedad y los efectos secundarios de los tratamientos neurolépticos, las consecuencias para las personas pueden ser devastadoras y para toda la vida. A pesar de años de investigación, no hay evidencia causal firme existe, aunque las acciones de los fármacos moduladores de síntomas Han generado varias hipótesis. Diagnósticos psiquiátricos no dicen nada sobre etiología y son incapaces de predecir el curso de la enfermedad o qué tratamientos serán eficaces. Implementar la terapia con medicamentos es, por lo tanto, un proceso de ensayo y error[1].

Actualmente se presta poca atención en psiquiátrica a la influencia de la nutrición en la salud mental, más allá de la preocupación de que la medicación psicotrópica se asocia con el aumento de peso, lo que puede aumentar el riesgo de ECV en pacientes.

El presente trabajo explora la evidencia de que el pobre B ingesta de vitaminas o ácido fólico y / o metabolismo desordenado influye en los estados mentales al interrumpir la metilación celular estado, alterando la expresión y actividad de genes clave involucrado en el desarrollo y la función del cerebro, y que La terapia nutricional puede mejorar o restaurar la salud mental en algunos pacientes[2].

Una búsqueda bibliográfica de las bases de datos ScienceDirect, High- Se realizó Wire y Medline, utilizando combinaciones de términos de búsqueda "esquizofrenia", "depresión", "trastorno bipolar" y "autismo" con cada uno de los metabolitos y enzimas del ciclo de un carbono. Como la hipótesis desarrollado, se agregaron nuevos términos de búsqueda, incluidos 'Metiltransferasa', 'metilación' y 'reelin'. Documentos fueron revisados y los documentos y libros citados relevantes fueron También obtenido. Se incluyeron estudios recientes si eran adecuadamente controlado con un número suficiente de sujetos. Se incluyeron estudios más antiguos que no cumplirán con estos criterios si probaron asociaciones que no han sido reexaminadas más recientemente. Los resultados de estas búsquedas se ensamblan en tres secciones El primero explora las asociaciones entre dieta y / o metabolismo de un carbono desordenado inducido por el genotipo y enfermedades psiquiátricas. El segundo explica cómo impactos de

la metilación en la estructura y función de los fosfolípidos, y cómo el metabolismo desordenado de un carbono podrá producir Las alteraciones en los perfiles de ácidos grasos encontrados en psiquiátricos pacientes El tercero introduce el campo de la epigenética, Detallando estudios en animales y humanos que indican mecanismos por lo que las influencias ambientales pre y postnatales como la dieta puede influir en la expresión génica, nervioso central desarrollo y función del sistema (SNC) y psiquiátricos síntomas[3].

La figura 1 ilustra la interacción entre el metabolismo del folato, el ciclo de la metionina y las reacciones de transmetilación colectivamente conocido como metabolismo de un carbono. Vitamina La serina hidroximetiltransferasa (SHMT) dependiente de B6 cataliza la conversión de serina en glicina, produciendo 5,10-metilenetetrahidrofolato (MTHF) de tetrahidrofolato. Entonces se puede usar 5,10-MTHF: para sintetizar purinas; como sustrato para la reductasa MTHF dependiente de B2 produciendo 5-MTHF; como sustrato para la timidina sintasa generando monofosfato de desoxitimidina a partir de desoxiuridilato, La reacción limitante en la biosíntesis de ADN. 5-MTHF es el donante de metilo para la remetilación de la homocisteína (Hcy) por metionina sintasa (MS) dependiente de cobalamina, produciendo metionina. Los tejidos hepáticos tienen una alternativa. vía para la remetilación de Hcy a través de betaína dependiente de Zn homocisteína metiltransferasa (BHMT) donde betaína sirve como el donante de metilo[4]. La metionina se convierte en adenosilmetionina (SAM) por metionina adenosiltransferasa. SAM es el donante de metilo en más de 100 transmetilación reacciones que involucran ADN, proteínas, neurotransmisores, hormonas y fosfolípidos. Donación del grupo metilo. conduce a la formación de S-adenosilhomocisteína (SAH), que se hidroliza a Hcy y adenosina por la SAHhidrolasa. El equilibrio de esta reacción favorece la producción de SAH, por lo tanto, Hcy y adenosina deben eliminarse de manera eficiente. En Además de la remetilación, Hcy también se metaboliza a través de vía de transulfuración, donde se combina con serina para formar cisteína por dos enzimas dependientes de la vitamina B6, cistationina b-sintasa y cistationina g-liasa[5].

SAM es responsable de todas las reacciones de metilación. Por el contrario, la HSA inhibe tales reacciones efectivamente compitiendo con SAM por la unión de metiltransferasa. los La relación SAM: SAH describe así la metilación celular ' potencial'. Los principales reguladores del potencial de metilación son glicina N-metiltransferasa (GNMT) y MTHF reductasa. GNMT se une a 5-MTHF y los niveles altos de 5-MTHF inhiben su actividad. Por el contrario, las altas concentraciones de SAM inhiben MTHF reductasa, reduciendo la concentración de 5-MTHF y liberando la inhibición de GNMT, que luego reduce los niveles de SAM. Si las concentraciones de SAM caen, MTHF la actividad de reductasa aumenta, produciendo más 5-MTHF, que inhibe GNMT, preservando SAM para otros elementos esenciales reacciones de transmetilación. Por lo tanto, en circunstancias normales, la relación SAM: SAH es estrictamente regulado Sin embargo, a pesar de estos y otros mecanismos reguladores, se producen perturbaciones in vivo por exceso o deficiencia dietética de metionina o colina, o de cofactor vitaminas B2, niacina, B6, B12 o ácido fólico, y / o polimorfismos enzimáticos[6].

La mayoría de los estudios correlacionan síntomas de enfermedad psiquiátrica y metabolismo alterado de un carbono han examinado individual aspectos del ciclo; por lo tanto, se presenta la evidencia en consecuencia. Sin embargo, perturbación en una parte del ciclo. afecta todo el ciclo[7].

La serina es el principal donante de un carbono a través de la conversión de serina a glicina por SHMT. La serina también participa en la vía de transulfuración como un cofactor para la síntesis de cisteína, y posteriormente GSH, taurina y sulfato[8].

## 2. Metodología

La glicina y la D-serina son coagonistas obligatorios en el Receptores de glutamato de tipo N-metil-D-aspartato (NMDA), que se cree que juegan un papel clave en la fisiopatología de esquizofrenia. La hipótesis del glutamato se deriva de las observaciones. esa fenciclidina, ketamina y otros productos no competitivos Los antagonistas del receptor NMDA producen una psicosis más esquizofrenia muy parecida a la del agonista de la dopamina modelo. Interrupciones de la neurotransmisión glutamatérgica y la expresión del receptor de glutamato se ha observado en post estudios mortem[9].

Los primeros estudios encontraron un aumento significativo de la serina plasmática en psicóticos libres de drogas, con disminución de la actividad de SHMT, y un aumento significativo de la serina y concentraciones de glicina en lóbulos medial y temporal de cerebros esquizofrénicos post mortem y aumento de km de SHMT. Un placebo doble ciego controlado (DBPC) ensayo cruzado de altas dosis de glicina en la esquizofrenia resistente al tratamiento encontró que 0.8 g de glicina / kg por día (promedio 60 g / día) significativamente reducido negativo síntomas

medidos por lo positivo y lo negativo Síndrome Escala en un 30 (SD 16)% (P, 0·001), y significativamente puntajes mejorados de la Escala de calificación psiquiátrica breve 30 (DE 18)% (P, 0·001). (Los síntomas positivos denotan alucinaciones visuales, auditivas y / o táctiles y delirios; los síntomas negativos denotan retraimiento social.) Bajo, pero dentro del rango normal, pretratamiento con glicina sérica significativamente respuesta prevista al tratamiento. Este estudio siguió a otros dos ensayos de DBPC en esquizofrénicos (15 y 30 g de glicina / día), que ambos vieron Mejoras en los síntomas[10].

Suplementación con D-serina (30 mg / kg por día) significativamente mejores síntomas positivos, negativos y cognitivos de esquizofrenia en un ensayo de DBPC en pacientes taiwaneses. D-Serina cruza la barrera hematoencefálica más fácilmente que la glicina, lo que permite una dosis efectiva más baja, pero ya que la glicina se puede convertir in vivo a D-serina y viceversa viceversa, la fuente de los efectos clínicos no está clara. En un metaanálisis de dieciocho ensayos DBPC de glicina (n 7), D-serina (n 2), D-cicloserina (n 7) y ampakina CX516 (n 2) en Además de antipsicóticos, tratamiento con glicina o D-serina moderada pero significativamente mejorada negativa puntajes de síntomas (n 132; modelo de efectos fijos diferencia de medias estandarizada 20·66; IC 95% 21·02, 20·29; P = 0·0004)[11].

Más recientemente, una comparación de noventa y un Estados Unidos pacientes ambulatorios esquizofrénicos con sujetos de Framingham Estudio de descendencia encontró una correlación inversa significativa entre los niveles séricos de glicina y la gravedad de los negativos síntomas medidos por la Escala para la Evaluación de Síntomas negativos (SANS) en pacientes[12]. El folato sérico fue significativamente menor en pacientes fumadores y no fumadores en comparación con los controles coincidentes. Folato bajo en suero (, 3 ng / ml) estuvo presente en 16·4% de pacientes v. 1·7% de controles, sin diferencias significativas en los niveles de Hcy. Regresión múltiple de sexo, folato sérico, glicina, serina, cobalamina y concentraciones totales de Hcy, y cigarrillos por día, reveló que solo la concentración sérica de glicina en fumadores y no fumadores, y concentración de folato en no fumadores, puntajes totales SANS pronosticados significativamente en pacientes (P, 0·05). No se encontró relación entre concentración de folato y la relación serina: glicina, lo que sugiere sin relación con la actividad de SHMT.

La sarcosina es un potente antagonista en el sitio GlyT-1, y puede reducir la recaptación de glicina. Un ensayo DBPC de sarcosina (2 g / día) como complemento de la terapia normal en treinta y ocho pacientes esquizofrénicos revelaron un efecto significativo de sarcosina en medidas de positivo, negativo, cognitivo y síntomas psiquiátricos general[13].

La enzima mejor investigada de un solo nucleótido polimorfismo (SNP) en el ciclo de metionina es el Variante C677T de la reductasa MTHF dependiente de riboflavina; la enzima variante TT tiene aproximadamente el 35% de la actividad normal. Los homocigotos TT se benefician de una mayor ingesta de folato que prolonga la unión del cofactor enzimático, aumentando en general actividad.

MTHF reductasa TT y CC homocigotos metabolizan folato de manera diferente, especialmente en presencia de riboflavina deficiencia. Bajo La actividad reductasa de MTHF provoca la acumulación de formilMTHF a expensas de 5-MTHF, favoreciendo la síntesis de nucleótidos sobre la remetilación de Hcy y asegurando un ADN óptimo síntesis y reparación durante la ingesta adecuada de folato. Por el contrario, hay alguna evidencia de que la deficiencia de folato reduce aún más el suministro de 5-MTHF para la remetilación, que puede conducir a la hipometilación global del ADN, que es asociado con carcinogenesis[14]. Llevar el genotipo TT parece modular el riesgo de desarrollar cáncer, con diferentes efectos dependiendo de El sitio del cáncer. La evidencia preliminar sugiere que TT los homocigotos pueden tener un mayor riesgo de cáncer de seno, neoplasia cervical y cáncer de endometrio, y una disminución riesgo de leucemia aguda en adultos y cáncer colorrectal. Curiosamente, los esquizofrénicos parecen tener una reducción riesgo de cáncer, a pesar de las altas tasas de tabaquismo, bajo ejercicio y una dieta más pobre.

En una población psiquiátrica japonesa (297 esquizofrénicos, treinta y dos depresión mayor, cuarenta DBP; 419 controles), el La frecuencia de TT fue significativamente mayor entre los pacientes con esquizofrenia (odds ratio (OR) 1·9; P ¼ 0·0006) y depresión mayor (OR 2·8; P = 0·005). En una población canadiense (cuarenta y tres tratamientos que responden esquizofrénicos, sesenta y dos no respondedores v. noventa controles) la frecuencia TT fue significativamente mayor en el grupo sensible al tratamiento, pero no hubo diferencia en la distribución del alelo T o el genotipo TT encontrado entre 210 esquizofrénicos españoles y 218 controles. Sin embargo, un metaanálisis reciente de seis estudios (1119 pacientes, 1308 controles) encontraron que TT los homocigotos tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar esquizofrenia (OR 1·48; IC 95% 1·18, 1·86)[15].

Otro SNP de reductasa MTHF, A1298C, reduce la enzima actividad en un 60% en genotipos CC; homocigotos dobles (677TT / 1298CC) son muy raros. Encontrado en el enlace SAM región, la variante A1298C mejora mediada por SAM inhibición enzimática. En canadienses heterocigotos para ambos SNP, la actividad reductasa de MTHF de linfocitos fue 50-60% de Individuos CC / AA. Dos estudios examinó los genotipos combinados de MTHF reductasa en esquizofrenia. Los genotipos 677CT y TT fueron más frecuente entre noventa y nueve hombres y 135 mujeres coreanas pacientes esquizofrénicos que los controles (OR 2.25; P, 0.05), pero no se encontró diferencia en la frecuencia del A1298C SNP. Asimismo, en una población turca de Manual diagnóstico y estadístico (DSM) -IV esquizofrénico y respondedores neurológicos esquizoafectivos (130 pacientes v. 226 controles coincidentes), el genotipo TT fue más frecuente en pacientes (OR 2.504; IC 95% 1.276, 4.915; P = 0.006), pero en esta población el genotipo compuesto TT / AA además aumento del riesgo de esquizofrenia (OR 3.157; IC 95% 1.522, 6.545; P = 0.001).

5-MTHF se transporta activamente al sistema nervioso en el plexo coroideo, y su entrada está limitada por un eficiente mecanismo de barrera hematoencefálica. Cerebral Los niveles de folato del líquido cefalorraquídeo (LCR) son aproximadamente 3 veces más altos que folato sérico, que indica la importancia del folato para el SNC, Sin embargo, la deficiencia de folato es la deficiencia de vitaminas más común en el mundo desarrollado[16].

Folato de plasma # 2.5 ng / ml o folato de eritrocitos, Se encontraron 200 ng / ml en 15-38% de pacientes deprimidos de varias cohortes de pacientes. Dietético la ingesta de folato y síntomas depresivos también fueron asociado en un estudio transversal de finlandeses de mediana edad hombres. Aquellos en el tercio más bajo de energía ajustada la ingesta de folato tuvo un mayor riesgo de depresión (OR 1.67; IC 95% 1.19, 2.35; P = 0.003). El reciente borrador del informe del Asesor Científico Comité de Nutrición sobre folato y prevención de enfermedades (disponible en <http://www.sacn.gov.uk>) citó un posible estudio de 2313 hombres finlandeses (42-60 años) seguidos por un promedio de 13 años. Una mayor riesgo de un diagnóstico de alta de depresión (riesgo relativo 3.04; 95% CI 1.58, 5.86) se encontró en aquellos con una ingesta de folato ajustada por energía por debajo de la mediana v. por encima de la mediana (ingesta media de folato ajustada por energía 256 mg / día; Ingesta media no indicada).

De cuarenta y seis pacientes con depresión severa del DSM-III, veinticuatro tenían niveles de Hcy total en plasma significativamente más altos de lo normal (P, 0.01), o neurológicamente enfermo (P, 0.001), grupos de control. Aquellos con alto plasma total Hcy tenían los folatos más bajos de eritrocitos, suero y LCR niveles. El grupo bajo de folato-alto total de Hcy también tuvo concentraciones significativamente más bajas de CSF de la monoamina metabolitos ácido 5-hidroxiindolacético, ácido homovanílico y 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (derivado de serotonina, dopamina y noradrenalina respectivamente). Un observación interesante fue que el folato de LCR se correlacionó con suero, pero no eritrocitos, folato tanto en el conjunto grupo deprimido (r 0.424; P, 0.02), y en el neurológico controles (r 0.747; P, 0.001), lo que sugiere que el folato sérico es un marcador confiable para el folato en LCR.

El estado del folato también modula el tratamiento antidepressivo respuesta; entre 213 pacientes ambulatorios con depresión mayor trastorno, aquellos con folato sérico bajo al inicio del estudio fueron menos. Es probable que responda a la fluoxetina (20 mg / día durante 8 semanas) que aquellos con folato normal, según lo evaluado por los investigadores ciegos al estado. Además, la terapia de folato sola ha demostrado ser un tratamiento efectivo para la depresión; un ensayo abierto de 50 mg de metilfolato / día en veinte pacientes de edad avanzada con trastornos depresivos, de los cuales solo dos fueron considerados folato deficiente, se asoció con una tasa de respuesta del 81% más de 6 semanas.

De 123 pacientes con depresión mayor o esquizofrenia, El 33% tenía deficiencia de folato límite o explícita. En un DBPC prueba de 15 mg de metilfolato / día durante 6 meses en deficientes pacientes (veinticuatro deprimidos, diecisiete esquizofrénicos), combinado con medicación psicotrópica, metilfolato mejoró significativamente la recuperación clínica y social en ambos grupos de pacientes v. placebo. A pesar de que no hubo diferencias significativas de grupo en el distribución de drogas psicotrópicas tomadas, el uso de un La variedad de drogas es un factor de confusión en este estudio.

Cuando se compararon treinta y cinco esquizofrénicos holandeses con 104 controles, folato sérico, percentil 10 (n 10) y folato de eritrocitos .95 percentil (n 13) de los niveles de control aumentó el riesgo ajustado de esquizofrenia (OR

6,9, 95% CI 2 · 1, 23 · 1, P, 0 · 01; O 10 · 8, 95% CI 2 · 8, 41 · 3, P, 0 · 001 respectivamente). Este El perfil de folato es consistente con MTHF reductasa reducida actividad, pero no se encontró aumento del SNP C677T; sin embargo, la frecuencia TT en los controles (18%) fue mayor que en otra población holandesa (8%), y el número de Los pacientes eran pequeños.

Un estudio estadounidense (fortificación posterior al folato) encontró folato sérico significativamente más bajo en noventa y un esquizofrénicos pacientes ambulatorios en comparación con los controles de Framingham Estudio de descendencia (5 · 74 v. 10 · 00 ng / ml; P, 0 · 001). Folato niveles de fumadores (4 · 87 ng / ml) y no fumadores (7,21 ng / ml) fueron significativamente menores que los controles. Además, la concentración de folato está inversamente correlacionada con Puntaje total SANS, significativamente en no fumadores pero no en fumadores.

Un estudio de pacientes esquizofrénicos israelíes hospitalizados de un el área socialmente desfavorecida encontró el 75% de hombres y el 65% de las pacientes tenían niveles bajos de folato en plasma (3, 7 ng / ml). Curiosamente, solo el 6.4% de los hombres los pacientes mostraron un volumen corpuscular medio anormal, sugiriendo que el suministro de folato para la síntesis de ADN era mantenido a expensas de la vía de remetilación. Los autores comentan que un estudio similar en menos área desfavorecida de Israel encontró menos deficiencia de folato (5 · 6%, 2 · 5 ng / ml v. 41%, 2 · 5 ng / ml) y ese bajo contenido de folato Por lo tanto, no es una característica constante de la esquizofrenia. Sin embargo, los últimos pacientes tenían baja cobalamina, lo que sugiere que el denominador común podría haberse reducido Hcy remetilación debido a deficiencia de cofactor.

Es interesante que la depresión sea más frecuente. asociado con deficiencia de folato que deficiencia de cobalamina, cuando ambos reducen la actividad de MS. Esto podría ser simplemente porque La deficiencia de folato es más común, pero puede estar mediada por GNMT. En la deficiencia de cobalamina, el 5-MTHF queda atrapado y los niveles aumentan, inhibiendo GNMT y conservando SAM para otras actividades de metiltransferasa. Sin embargo, cuando la cobalamina es adecuado y el folato es deficiente, GNMT permanece activo, compitiendo con otras metiltransferasas por un Oferta SAM reducida. El mecanismo por el cual el folato influye en el estado de ánimo es actualmente desconocido, pero los efectos en El suministro de SAM puede ser un factor contribuyente.

La suplementación con folato sobre una ventana terapéutica puede en realidad empeoran los síntomas depresivos en pacientes. Se han asociado dosis de 15 mg / día con cambios mentales en voluntarios sanos. Alteraciones del sueño, malestar, hiperactividad e irritabilidad han sido reportados; síntomas similares a los de la deficiencia. Un estudio en animales también sugiere que el folato ejerce un Patrón de efecto en forma de U; cuando bajo CSF 5-hidroxiindol Se encontraron niveles de ácido acético en pacientes con respuesta a folato depresión, la serotonina cerebral se determinó en ratas alimentadas con dietas deficientes o en exceso de folato; ambos tenían serotonina reducida.

Solo dos enzimas humanas usan cobalamina como cofactor; SRA y metilmalonil mutasa. MS re-metila Hcy, utilizando 5-MTHF como donante de metilo, y requiere dependiente de niacina MS reductasa para activar MS reductivamente, ya que El complejo enzima-vitamina es susceptible a la oxidación. Cuando la actividad de la EM se ve afectada, el THF no puede regenerarse de 5-MTHF, lo que resulta en una reducción de la biosíntesis de nucleótidos y macrocitosis.

El cerebro tiene un requerimiento absoluto de cobalamina para Recythylation Hcy ya que la vía BHMT está ausente. Aunque la remetilación cerebral no se ha cuantificado, un El estudio en animales sugiere que debe ser sustancial: cuando la EM fue inactivado colocando cerdos en una atmósfera que contenía 15% de óxido nitroso durante 7 días, SAH aumentó 10 veces en el cerebro y médula espinal. Además, la recuperación de MS (a través de nuevos síntesis enzimática) tardó varios días en hígado, riñón y cerebro, y .2 semanas en la médula espinal. Cambios en la actividad de la EM estaban estrechamente correlacionados con la relación SAM: SAH en el cerebro, pero no el hígado, lo que confirma la importancia de la EM para función cerebral. Hipoxia también inactiva la EM y los alpinistas sufren de hipoxia informe alucinaciones, un síntoma prominente de psicosis.

Curiosamente, un estudio in vitro con radiomarcaje Las técnicas demostraron que la cobalamina suplementaria aumenta la actividad de la EM 2-3-5 veces, incluso cuando no hay deficiencia existe, mejorando el flujo de Hcy a través de la transmetilación vía, sin afectar la actividad de la metilmalonil mutasa.

La deficiencia severa de cobalamina causa la médula espinal superior degeneración y, finalmente, muerte. Neurosiquiátrico los síntomas a menudo preceden a los síntomas hematológicos de deficiencia. Una revisión de la

literatura mostró que Los síntomas psiquiátricos pueden ser el signo inicial o único de deficiencia; Los signos más comunes son depresión, manía, psicosis, deterioro cognitivo y obsesivo-compulsivo trastorno.

En el Estudio de Rotterdam, 3884 personas mayores fueron examinado para detectar síntomas depresivos. De estos temas, 112 cumplió los criterios del DSM-IV para los trastornos depresivos. Los sujetos con deficiencia de cobalamina fueron significativamente más propensos tener un trastorno depresivo que los controles (OR ajustado 1.69; P = 0.02; IC 95% 1.10, 2.56). Cabe señalar que la holotranscobalamina sérica o el metilmalonato son mejores marcadores de cobalamina activa estado que la cobalamina sérica.

El hallazgo de que una carga de metionina exacerba los síntomas de La psicosis en pacientes esquizofrénicos se cita con frecuencia en el literatura. Sin embargo, los estudios originales utilizaron metionina en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (para un revisión), que ahora se sabe que exacerbar la psicosis.

En un estudio cruzado de DBPC que compara la metionina (sin inhibidores de la monoaminoxidasa) y glicina tratamiento en pacientes esquizofrénicos, siete de once los pacientes mostraron una marcada exacerbación de psicóticas síntomas cuando se alimenta con 20 g de metionina / día durante 1 semana, seguido por 10 g / día por 1 semana. Ningún paciente reaccionó negativamente a glicina, mientras que un paciente mostró una mejoría significativa con metionina. El mejorado la sociabilidad de cuatro pacientes notados por el personal de la sala puede debido al efecto de la glicina en los síntomas negativos, que eran desconocidos en ese momento, y por lo tanto confundieron esto estudiar.

Sin embargo, la metionina en LCR fue significativamente mayor en treinta y seis (dieciséis mujeres, doce hombres) pacientes psicóticos v. veinticinco controles. Niveles de metionina en LCR en farmacológicos pacientes (4.3 (SD 1.3) mmol / l; n 14) fueron similares a otros pacientes (4.5 (DE 1.4) mmol / l; n 22), y todos los pacientes tenían metionina CSF significativamente más alta que los controles (2.8 (DE 1.0) mmol / l; P, 0.0001). Diez pacientes tenían niveles más alto que cualquier control.

Cuando noventa pacientes psiquiátricos fueron investigados en ingreso al hospital, el Vmax de la metionina eritrocitaria la actividad de adenosiltransferasa fue baja en depresión y pacientes esquizofrénicos y hiperactivos en pacientes maníacos. Después del tratamiento farmacológico, los valores de Vmax fueron normalizado en todos los grupos de pacientes.

SAM es el donante de metilo en el paso de limitación de velocidad en el síntesis de serotonina, dopamina y noradrenalina. Estudios en pacientes con Alzheimer, VIH y pacientes deprimidos han demostrado que SAM administrado por vía oral cruza la barrera hematoencefálica y aumenta las concentraciones de CSF SAM. La eficacia de SAM en el tratamiento de la depresión se ha demostrado en más de cuarenta ensayos clínicos y dos revisiones de la evidencia concluyó que SAM es tan efectivo como los antidepresivos estándar (imipramina, clorimipramina, nomifensina, y minaprina) con significativamente menos efectos secundarios.

Dos estudios multicéntricos aleatorizados de DBPC (doble diseño ficticio) comparó el tratamiento SAM con el imipramina antidepresiva tricíclica en la depresión mayor. En el primero, 143 pacientes recibieron hasta 1600 mg de SAM / día y seis tabletas por día de imipramina placebo, mientras que 138 recibió 150 mg de imipramina / día placebo SAM, por 6 semanas. En el segundo, se comparó la imipramina (n 148) con 400 mg de SAM / día, inyectado por vía intramuscular (n 147) (el la inyección de placebo SAM contenía manitol). En ambos estudios, el tratamiento SAM fue tan efectivo como la imipramina pero la seguridad y tolerabilidad de SAM fue significativamente superior a la imipramina (P = 0.001).

También se informa que SAM mejora los déficits cognitivos en demencia, y es eficaz para tratar la depresión asociada con la enfermedad de Parkinson, el alcoholismo y el puerperio. Sin embargo, la suplementación de SAM media un cambio de depresión a manía en algunos pacientes con TLP. Un pequeño estudio encontró un Disminución del 50% en los niveles sanguíneos de SAM en casos agudos, pero no crónica, esquizofrénicos v. controles (P, 0.001), pero no hay datos recientes disponibles.

Las metiltransferasas catalizan la transferencia de un grupo metilo de SAM a una molécula receptora, produciendo SAH y la producto metilado SAH se une competitivamente a SAM sitios de unión, inhibiendo la actividad de la metiltransferasa, por lo tanto la relación SAM: SAH describe la metilación celular potencial. La inhibición de la

actividad metiltransferasa varía: la evidencia in vitro demostró que en un SAM nivel de  $2 \cdot 7$  mmol / l, aumentando la HSA de  $0 \cdot 8$  a  $6 \cdot 7$  mmol / l (el nivel de HSA de la uremia hiperhomocisteinémica pacientes) metiltransferasa de fosfatidiletanolamina (PE) reducida (PEMT) actividad en un 53% (en hígado de rata), y actividad de catecol-O-metiltransferasa (COMT) en un 69% (En el cerebro humano). Otras metiltransferasas con SNC los efectos incluyen histamina N-metiltransferasa (inactiva histamina), feniletanolamina N-metiltransferasa (sintetiza adrenalina), arginina metiltransferasa (metila la proteína básica de mielina) y la hidroxindol-O-metiltransferasa (sintetiza melatonina). Curiosamente el insomnio, un común síntoma de enfermedad psiquiátrica, se asocia con agotamiento de melatonina. En ratas, la deficiencia de folato disminuyó concentración de melatonina pineal y orina urinaria nocturna excreción de metabolitos de melatonina.

COMT inactiva las hormonas catecol circulantes, neurotransmisores de catecol (por ejemplo, dopamina, adrenalina, noradrenalina) y catecolaminas xenobióticas (por ejemplo, ácido cafeico, L-dopa) por metilación sus restos catecol. Un SNP del gen COMT (val158met o H / L), representa una variación de 4 veces en actividad enzimática, el alelo val tiene cuatro veces la actividad del alelo conocido. La distribución de la población es aproximadamente del 33% val / val, 46% val / met, y 21% met / met.

La distribución del genotipo COMT no varió entre 181 Pacientes con Alzheimer y 208 controles de la misma edad; sin embargo, entre pacientes con psicosis (32 ·6%), 88 ·1% fueron portadores COMT H (P, 0 ·01). El OR ajustado para El riesgo de psicosis en los portadores de COMT H fue de  $2 \cdot 66$  (IC 95%  $1 \cdot 6$ ,  $6 \cdot 62$ ). El alelo también fue significativamente asociado con el desarrollo de ansiedad fóbica en una población de 1234 mujeres. El OR para anotar  $\geq 6$  v. 0 o 1 en el escala de ansiedad fóbica del índice experimental Crown-Crisp fue  $1 \cdot 99$  (IC 95%  $1 \cdot 17$ ,  $3 \cdot 40$ ) para el genotipo HH (McGrath et al. 2004). Por el contrario, un metanálisis encontró solo un débil asociación entre el SNP y la esquizofrenia en Europa, pero no asiáticos, pacientes. Más recientemente, un gran estudio de asociación en una población china Han no encontró efecto del polimorfismo COMT sobre el riesgo de esquizofrenia, y un el metanálisis de todos los estudios hasta la fecha llegó a la conclusión.

Sin embargo, el aumento de la actividad COMT lo hace negativamente influir en el rendimiento de la cognición mediada frontalmente Tareas. Un mayor número de alelos encontrados se asoció con Menos errores de perseverancia en la clasificación de tarjetas de Wisconsin Prueba en individuos sanos, pero sus hermanos esquizofrénicos todos se desempeñaron como individuos val / val independientemente del genotipo. Además, cuando treinta esquizofrénicos fueron evaluados antes y después del tratamiento antipsicótico (olanzapina durante 8 semanas), se encontró con la carga de alelos significativamente mejoras previstas en la memoria de trabajo, prefrontal activación de la corteza y síntomas negativos. Las mejoras en la memoria de trabajo en los operadores satisfechos fueron confirmados en esquizofrénicos tomando una gama de antipsicóticos en otro pequeño estudio.

El aumento de los niveles de sustrato de metiltransferasa impone una mayor demanda de metilación, lo que resulta en un aumento de SAM consumo y producción de Hcy. Esto se ha demostrado en el tratamiento con L-dopa Pacientes de Parkinson, y confirmado en estudios con animales. L-Dopa es un sustrato COMT y pacientes tratados con L-dopa han aumentado el plasma total de Hcy. Curiosamente, los síntomas de la psicosis y el estado de ánimo. cambios indistinguibles de los observados en la esquizofrenia a menudo se desarrollan en pacientes con Parkinson después de L-dopa a largo plazo tratamiento o después de un aumento de la dosis. Asimismo, la demanda de metilación y Hcy la producción también se incrementa por: alto consumo de café debido a la O-metilación del ácido clorogénico, un polifenol en café dosis altas de niacina administradas para la reducción de lípidos; y una dieta alta en grasas y colesterol alta debido al aumento de la actividad de PEMT.

El genotipo COMT val / val de alta actividad consume cuatro veces más SAM que el genotipo met / met. Esta altura la demanda de metilación puede afectar negativamente la memoria al impactando en otras vías neurotransmisoras dependientes de SAM. Disminución de la disponibilidad de SAM para la desactivación de Los neurotransmisores pueden incluso conducir a un aumento endógeno alucinógenos, según lo propuesto por la transmetilación hipótesis; el alucinógeno adrenocromo es un subproducto de la adrenalina que es inactivada por COMT. Por último, el estrés provoca la producción de grandes cantidades de aminas biogénicas, que también aumentan demanda de metilación.

Un estudio cinético de la velocidad de transferencia de los radiomarcados. el grupo metilo de metionina a CO<sub>2</sub> en la respiración mostró que la tasa fue tres veces más lenta en siete esquizofrénicos v. siete controles, sin superposición de puntos de datos. Dado que los grupos metilo sobrantes se oxidan a CO<sub>2</sub> a través de La metilación de la glicina

por GNMT, este estudio sugiere que redujo la síntesis de SAM o un aumento de la metilación. La demanda está asociada con la esquizofrenia.

La vía de betaína de la remetilación de Hcy está ausente en el cerebro, y la actividad de la cistationina b-sintasa es aproximadamente 20% de actividad hepática de cistationina b-sintasa, mientras que se cree que la cistationina glicasa está ausente. Por lo tanto, el tejido cerebral tiene solo tres formas de metabolizando Hcy: reciclaje a través de MS; catabolismo a cistationina; Exportar a la circulación.

Estudios recientes encontraron un aumento significativo del plasma total Niveles de Hcy en la depresión del DSM-III, BPD y esquizofrenia, con un estudio negativo en esquizofrénicos. Sin embargo, ninguno de los estudios dio datos completos sobre los muchos factores que se sabe que aumentan el plasma Hcy total, por ejemplo, fumar, ingesta de café y bajo contenido de ácido fólico o estado de cobalamina. Sin embargo, un ensayo cruzado de DBPC de Nutrientes reductores de Hcy (2 mg de ácido fólico, 25 mg de piridoxina y 400 mg de B12 una vez por día durante 3 meses) en muy esquizofrénicos sintomáticos con plasma total Hcy. 15 mmol / l (diecisiete hombres, una mujer) tuvo un significativo efecto en positivo ( $\beta_2$  -4 puntos), negativo ( $\beta_1$  -6 puntos) y Psicopatología general ( $\beta_3$  -4 puntos) subescalas de Positivo y puntajes de la Escala de Síndrome Negativo.

Varios mecanismos de neurotoxicidad Hcy han sido propuesta incluyendo la activación del receptor NMDA o hipofunción, estrés oxidativo mejorado, daño en el ADN y apoptosis. Hcy es un agonista parcial en el sitio de glutamato NMDA, y un antagonista parcial en el sitio coagonista de glicina. Sin embargo, mientras que Hcy era neurotóxico a concentraciones de 10–100 mmol / l, causando sobreestimulación de la NMDA receptor cuando la glicina estaba elevada (como en el accidente cerebrovascular o la cabeza trauma), en condiciones normales Hcy no fue tóxico hasta el rango milimolar. Además, un estudio reciente no encontró diferencias en los niveles de CSF Hcy entre cuarenta y un pacientes esquizofrénicos y veintinueve controles. Por lo tanto, parece probable que elevado plasma total Hcy es un biomarcador de metilación alterada estado en trastornos neuropsiquiátricos, en lugar de la causa de trastorno psiquiátrico, aunque los niveles altos deberían claramente ser tratado para reducir el alto riesgo de ECV en esquizofrénicos.

Un estudio reciente de los factores de metilación en veinte autistas. niños v. treinta y tres controles encontraron significativamente reducido niveles plasmáticos de metionina, SAM, SAM: SAH, Hcy total, cistationina, cisteína, glutatión total y total glutatión: GSSG, junto con un aumento significativo niveles de SAH, adenosina y GSSG. Este perfil describe la capacidad reducida de metilación y el aumento estrés oxidativo. Una intervención en ocho niños (800 mg. ácido fólico y 1000 mg de betaína dos veces al día durante 3 meses), trajo los metabolitos del ciclo de metionina dentro de lo normal rango, y la adición de inyecciones dos veces por semana de 75 mg metilcobalamina / kg durante 1 mes más normalizó la metabolitos de la vía de transulfuración. Los investigadores también observó mejoras de comportamiento, pero estos detalles no aún publicado.

Mientras que la mayoría de los aspectos del metabolismo de un carbono han sido asociado a síntomas psiquiátricos, los más replicados los biomarcadores hasta la fecha parecen ser bajos en folato sérico y altos plasma total Hcy. Sin embargo, las complicaciones psiquiátricas no ocurren en la mayoría de los sujetos con Hcy total deficiente en folato y alto. Por lo tanto Puede ser necesaria una combinación de factores para provocar síntomas psiquiátricos, por ejemplo, una predisposición genética mediado por uno o más SNP, más una dieta pobre y un estrés o alta demanda de metilación inducida por sustancias exógenas. En particular, la relación plasma SAM: SAH no se ha medido en pacientes psiquiátricos y, como indicador más sensible de El estado de metilación que el plasma total Hcy, puede ser informativo.

Desregulación del metabolismo de fosfolípidos en la esquizofrenia. la depresión mayor y el TLP están bien documentados. La esquizofrenia se asocia con reducción de eritrocitos ácido araquidónico de membrana y DHA, con la hipótesis de ser debido a la sobreactividad de la fosfolipasa A2 (PLA2) y PLC que libera ácido araquidónico desde la posición Sn-2 de fosfatidilcolina (PC).

La PC se produce en el hígado a través de tres vías: transferencia de fosfocolina a 1,2-diacilglicerol a través de citidina difosfato (CDP) -colina (la vía Kennedy) que es dependiente de colina; metilación secuencial de PE catalizada por PEMT, consumiendo tres moléculas de SAM; acilación de lisofosfocolina. El conjunto de PC producido a través de La transmetilación, aunque mucho más pequeña, es más biológicamente activo que el grupo derivado de colina CDP.



La vía PEMT es responsable de aproximadamente el 30% de producción de PC hepática y, desde la síntesis de cada PC molécula produce tres moléculas de HSA, significativamente contribuye a los niveles plasmáticos totales de Hcy. Observaciones en Pemt - / - ratones encontraron una reducción del 50% en el plasma total de Hcy en comparación con los controles. Enzima de metilación hepática las actividades no difieren de los ratones Pemt p/ p y SAM no se agotó en las células Pemt - / -, por lo tanto, la vía PEMT parece ser responsable de aproximadamente el 50% del plasma total de Hcy carga en ratones.

Significativamente, un estudio de isótopos estables demostró una profunda distinción en los perfiles de PC entre los producidos a través de las vías PEMT y CDP-colina. Moléculas de PC producidos a partir de la vía CDP-colina fueron principalmente compuesto de ácidos grasos saturados de cadena media, mientras que los derivados de la vía PEMT contenida significativamente más PUFA de cadena larga (LCPUFA). Además, el perfil cuantitativo de lípidos metabolitos en ratones Pemt - / - demostraron un papel clave para La vía PEMT en la regulación de la distribución de ácido araquidónico y DHA a tejidos periféricos. Deficiencia de PEMT significativamente reducida: hepática y contenido de plasma PC DHA; PC de plasma ácido araquidónico y ácido esteárico; colesterol éster de plasma DHA y ácido araquidónico. Estos estudios sugieren que la actividad PEMT es casi el único responsable de la movilización de DHA y ácido araquidónico en plasma, y por lo tanto a periférico tejidos. En consecuencia, cualquier factor que inhiba la actividad PEMT (que está regulado por la concentración de PE, SAM y SAH) también modifica la composición de plasma y membrana de FA. Tres estudios en animales ilustran este efecto. SAM: SAH cayó de  $5.6 \pm 0.3$  en hígados de rata perfundidos con Hcy y adenosina, y la incorporación de metionina marcada en La PC disminuyó .99%. Las ratas alimentaron a dieta deficiente en folato durante 6 semanas mostró una significativa reducción de plasma EPA (P, 0.01), DHA (P, 0.0001) y ácido araquidónico (P, 0.01), mientras que las plaquetas tenían reducción de EPA y DHA (P, 0.05) y aumento de araquidónico ácido (P, 0.01). Incorporación de [14C] araquidónico el ácido en las plaquetas de ratas con deficiencia de folato fue significativamente mayor que los controles (P, 0.01), y estimulado por trombina la movilización del ácido araquidónico también fue mayor (P, 0.002). La relación PC: PE, a marcador de fluidez de membrana, fue más bajo en hígados de ratas entre las 24.00 horas y las 02.00 horas cuando la SAH era alta, mientras que la PC máxima: PE se correlacionó con uno de los SAM: SAH máxima.

De interés en el contexto de los ensayos de suplementación con FA en esquizofrenia es que el plasma y el tejido EPA no era agotado en ratones Pemt - / -, lo que sugiere que el transporte de la EPA puede no depender de PEMT. Si la vía PEMT es comprometido en la esquizofrenia, esto puede explicar por qué, en un Prueba de DBPC, se asoció la suplementación de EPA (2 g / d) con puntajes mejorados en positivo y negativo Escala de Síndrome, mientras que el tratamiento con DHA fue ineficaz.

La colina juega un doble papel en el metabolismo de los fosfolípidos: directamente como precursor de PC en el camino de Kennedy; indirectamente como precursor de betaína que produce metionina, y por lo tanto SAM, a través de BHMT. Derivados de colina SAM se puede utilizar para sintetizar PC a través de PEMT vía. Deficiencia de colina por lo tanto impactos en las dos vías principales de síntesis de PC.

La colina dietética hace una contribución significativa a estado de metilación a través de BHMT, que se ha pasado por alto en Muchos estudios examinan la dieta y los niveles de Hcy. Aunque esta vía no está presente en el cerebro, los efectos del SAM oral en el estado de ánimo demuestran que cruza la barrera hematoencefálica; por lo tanto, SAM derivado de colina también Impactos en la metilación cerebral.

La alta actividad de PLA2 se asocia con esquizofrenia. Interesantemente la deficiencia de colina aumenta la actividad de PLA2; un estudio en ratones alimentados con una dieta deficiente en colina encontraron actividad PLA2 aumentó en un 50% después de 1 semana y en un 300% después de 4 semanas.

Creatinina sérica altamente elevada derivada del músculo esquelético la fosfoquinasa (CPKMM) se encuentra con frecuencia en esquizofrénicos y pacientes bipolares durante episodios de agudos psicosis. Se supone que esto era debido al daño muscular causado por tensión o agitación durante psicosis. Sin embargo, muchos pacientes son hipoactivos en tales veces, y sin evidencia de mioglobinuria o pigmenturia CPKemia acompañante se encontró en un estudio de veinticinco pacientes psicóticos agudos, que podrán esperarse si el daño muscular fue la causa. Curiosamente, en tres de cuatro voluntarios humanos alimentaron a un dieta deficiente en colina por hasta 42 días, los niveles de CPKMM fueron aumentado hasta 66 veces (P, 0.01). Además, el mouse los miocitos cultivados en

un medio deficiente en colina se filtraron 3-5 veces más CPKMM que los controles ( $P < 0.01$ ); Concentraciones de PC fueron 43% de los niveles de control, al igual que intracelular colina, fosfocolina y glicerofosfocolina. Las células deficientes tuvieron una mayor fragilidad osmótica, lo que resultó en aumento de la fuga de CPKMM. Estos resultados sugieren un papel para la deficiencia de colina o PC en un síntoma fisiológico previamente inexplicable de psicosis.

Colina del hipocampo humano, medida por protones espectroscopía de resonancia magnética, disminuida en mayor episodios depresivos y normalizados en paralelo con respuesta al tratamiento de la terapia electroconvulsiva. El aumento de colina también se encontró en la terapia electroconvulsiva. ratas tratadas.

Mucho se ha escrito sobre la influencia de LCPUFA en fluidez de membrana y, por lo tanto, función del receptor; sin embargo, el grado de metilación de fosfolípidos (PLM) también es un determinante significativo de fluidez. Mientras que la dieta influye composición de membrana a largo plazo, PLM proporciona Regulación local a corto plazo de la densidad de empaquetamiento de fosfolípidos aumentando el espacio entre los grupos principales.

PLM juega un papel importante en la transducción de receptor mediado señales a través de las membranas celulares. Como fosfolípidos se metilan sucesivamente, se trasladan de dentro de la membrana celular al exterior. Por ejemplo, MET313 del receptor de dopamina D4 está en la superficie interna de la membrana celular y suministra un grupo metilo para la metilación local de PE a PC en respuesta a la estimulación de dopamina. Entonces se requiere 5-MTHF para Remetilación del receptor D4 Hcy al receptor D4 Met. In vitro los estudios mostraron que 14 días después del suministro de 5-MTHF fue comprometido, se redujo el PLM basal, mientras se estimuló con dopamina PLM aumentó en un 200%. Sin embargo, después de 28 y 42 días PLM basal recuperado y PLM estimulado con dopamina cayó por debajo de los niveles iniciales. Los autores sugieren que la PLM basal reducida puede alterar el receptor D4 entorno de membrana, aumentando la capacidad de respuesta agonista. Un estudio que examina PLM en linfocitos masculinos esquizofrénicos de 27 a 70 años de edad encontraron PLM basal reducido por 3-5 veces en comparación con los controles, lo que indica un profundo defecto en esta vía. Además, la dopamina estimulada metilación en un 30% en controles, v. 165% en pacientes.

Una reacción de enjuague cutáneo reducida en respuesta a la niacina tópica ha sido replicado en cuarenta y una poblaciones esquizofrénicas mundial (I Glen, comunicación personal).

Como ilustra la Fig. 3, la niacina estimula la síntesis de PC recientemente derivada de PE rica en ácido araquidónico a través de la vía PEMT, y activa PLA2 para liberar ácido araquidónico. Prostaglandina (PG) D sintasa, ciclooxigenasa-1 y la ciclooxigenasa-2 producen PGD2 a partir de ácido araquidónico libre. PGD2 actúa sobre el endotelio capilar células que causan vasodilatación, produciendo el enrojecimiento de la piel respuesta.

Aunque la mayor actividad de PLA2 se encuentra en la esquizofrenia implica una mayor respuesta de descarga, es La hipótesis de que el aumento de la actividad conduce a la desensibilización después de la sobreestimulación de la vía, o que redujo el ácido araquidónico de membrana reduce el sustrato disponible para PGD sintasa.

Alternativamente, dado que el bajo potencial de metilación celular reduce la actividad PEMT, esta vía puede ser interrumpida por formación inadecuada de PC recién derivada de PE debido a SAH alto y / o SAM bajo.

En ratones alimentados con una dieta alta en grasas y colesterol, producción de PC aumentado para apoyar la exportación hepática de bilis y lipoproteínas. Actividad de citidil transferasa, la enzima limitante de la velocidad de el camino de Kennedy no se modificó de ahí la PC extra se produjo a través de la vía PEMT. Algunas consecuencias de un alto contenido de grasa dieta alta en colesterol, por lo tanto, son un aumento de la metilación demanda y mayor producción de SAH y Hcy.

Existen diferencias de sexo en el metabolismo de fosfolípidos de ratones; La actividad hepática PEMT en mujeres es el doble que en machos, mientras que los machos tienen más citidil transferasa actividad. En ratas, el estrógeno estimuló la metilación de PE en membranas pituitarias y estradiol plasmático elevado fue asociado con una mayor actividad de PEMT. El estrógeno también estimula las desaturasas necesarias para la producción de LCPUFA a partir de su EFA matriz; así las hembras pueden estar mejor equipadas para sintetizar y transportar LCPUFA a la periferia.

Curiosamente, la psicosis puerperal se ha relacionado con niveles de estrógeno. El riesgo de psicosis es veintidós veces mayor en el primer mes postparto que antes del embarazo. A término, el estradiol sérico es muy alto y de origen placentario; la concentración cae precipitadamente a los pocos días de el parto y la recuperación de la producción ovárica pueden ser lentos. En algunos pacientes, más psicóticos, los episodios ocurren antes de la menstruación.

Tanto el Li como el valproato son estabilizadores eficaces del estado de ánimo en el TLP, a pesar de su disimilitud estructural y diferente bioquímica. Se realizó un estudio en células de levadura para determinar objetivos de fármacos comunes. Ambas drogas aumentaron el tasa de síntesis de PC y disminución de fosfatidilinositol síntesis. Los autores sugieren que la restauración de la fosfatidilinositol: se requiere una proporción de PC para la vesícula secretora la formación es terapéutica. Si el potencial de metilación celular se altera en DBP, se reduce la actividad PEMT también perturbará el fosfatidilinositol: Relación de PC; restauración de la metilación normal podrá Por lo tanto estabilizar el estado de ánimo.

Finalmente, se encontró una metilación de PC significativamente reducida en pacientes con respuesta a Li. Evidencia ex vivo demostrada que Li aumentó PLM en respondedores, pero no en no respondedores.

El aumento del estrés oxidativo puede ser un factor causal en el trastornos de fosfolípidos encontrados en esquizofrénicos y pacientes bipolares. El cerebro está bajo mayor estrés oxidativo, que otros órganos ya que produce oxígeno reactivo alto los niveles de especies y la defensa antioxidante enzimática es relativamente pobre. Las membranas plasmáticas ricas en LCPUFA son las preferidas objetivo para lesiones reactivas mediadas por especies de oxígeno, por lo tanto los lípidos de la membrana neural son especialmente sensibles a peroxidación.

LCPUFA de membrana reducida y lípidos plasmáticos aumentados peróxidos medidos por ácido tiobarbitúrico reactivo sustancias han sido reportadas tanto en medicamentos como esquizofrénicos nunca medicados, y en el primer episodio de pacientes psicóticos. Además, el análisis de los niveles de etano caducados, un específico marcador de peroxidación de ácidos grasos n-3, mostró significativamente niveles medios mayores en esquizofrénicos que los controles (16 (50% rango intercuartil 0-6) v. 0-2 (50% intercuartil rango 0-4) partes por mil millones); la diferencia seguía siendo significativo entre el control y los fumadores esquizofrénicos.

GSH se exporta constantemente desde el hígado, pero los niveles plasmáticos se mantienen relativamente bajos por la actividad de la superficie celular enzima g-glutamyl transpeptidasa, que degrada GSH a cys-gly y luego cisteína. Como el CNS carece de todo vía de transulfuración, este proceso es esencial para transportando los bloques de construcción de GSH al SNC. Así el estado del tiol hepático está directamente relacionado con el antioxidante del SNC defensa.

En un estudio de veintidós ingenuos de drogas y cinco libres de drogas esquizofrénicos, CSF GSH se redujo significativamente en 27% (P, 0-05) en comparación con los controles, mientras que los niveles de los metabolitos de dopamina y serotonina fueron similares. Además, cuando la espectroscopía de resonancia magnética era utilizado para determinar los niveles de GSH en la corteza prefrontal de Catorce pacientes esquizofrénicos masculinos, cinco previamente tratados con neurolepticos, cinco sin drogas y cuatro sin drogas durante al menos 6 meses, GSH se redujo en un 52% en comparación con los controles (P = 0-0012). Dado que el metabolismo de la dopamina contribuye al estrés oxidativo, los autores sugieren que un déficit de GSH resultará en procesos degenerativos que rodean los terminales dopaminérgicos. Además, dado que GSH potencia el receptor NMDA respuesta al glutamato, GSH bajo puede provocar hipoactivación de receptores NMDA. Un estudio de seguimiento investigado Los efectos de la dopamina en neuronas corticales cultivadas con bajo GSH; la dopamina disminuyó el GSH en un 40% y a las 24 h la aplicación de dopamina disminuyó significativamente neuronal procesos.

El estudio previamente citado en autismo demostró que la interrupción del ciclo de un carbono puede estar asociada con GSH disminuido y, por lo tanto, capacidad antioxidante reducida. Por lo tanto, es factible que los lípidos peroxidación en la esquizofrenia podrá estar mediada por baja GSH, resultante de la interrupción del ciclo de un carbono. Por el contrario, El estrés oxidativo incide directamente en el carbono ciclo, ya que el complejo cobalamina-EM se oxida fácilmente; la metionina adenosiltransferasa y BHMT también son sensible a la oxidación. En consecuencia, cualquier endógeno o insulto exógeno que aumenta el estrés oxidativo celular afectará tanto a los fosfolípidos como a la metilación estado.

La epigenética se define como la modificación del gen. expresión sin alteración en la secuencia de bases de ADN. La metilación es uno de varios mecanismos epigenéticos conocidos. que facilitan la adaptación a corto plazo del ADN genómico a la ambiente local. La metilación del ADN ocurre cuando un metilo el grupo se transfiere de SAM a residuos de citosina en el secuencia de dinucleótidos CpG. Metilación densa de CpG "Islas" encontradas predominantemente en la región promotora de genes generalmente se asocia con silenciamiento irreversible de genes, mientras que la metilación parcial más común está asociada con genes que pueden ser reactivados. Silencios de metilación Expresión génica por dos mecanismos diferentes. Metilación de los sitios de unión del factor de transcripción inhibe directamente transcripción sin necesariamente alterar la cromatina estructura. Alternativamente, proteínas de unión a ADN metiladas son reclutados a una región densamente metilada y objetivo histona desacetilasas a la cromatina, lo que resulta en histona desacetilación e inactivación de la cromatina.

Valproato, un medicamento comúnmente usado para tratar la epilepsia, trastornos del estado de ánimo y esquizofrenia, es una histona desacetilasas inhibidor que indujo la desmetilación del ADN (Detich et al. 2003) y aumento de la expresión génica in vitro, y genes cerebrales reactivados in vivo cuya la actividad se ha regulado a la baja mediante la suplementación de ratones con metionina.

La desregulación del ciclo de metilación puede tener diferentes efectos sobre la metilación y expresión génica dependiendo del tejido, el gen específico y la región de El gen involucrado. Por lo tanto, es difícil predecir el efecto. esa insuficiencia de metilo en la dieta (o exceso), y consecuente desregulación de metilación del ADN, tendrá en Expresión génica individual. Sin embargo, el hallazgo de que el expresión de genes clave asociados con enfermedades psiquiátricas puede ser manipulado por la dieta (ver p. 129 de prueba) sugiere que esta es un área digna de más investigación.

A pesar de una década de investigación genética, no hay mutaciones de ADN todavía se han identificado que sugieren una causa o genética predisposición al desarrollo de enfermedades psiquiátricas. La tasa de concordancia para fenotipos psiquiátricos en los gemelos monocigóticos están muy por debajo del 100%: 41-65% en esquizofrenia; 62-79% en TLP; 31% para hombres y 48% para mujeres en depresión mayor.

Sin embargo, los resultados preliminares sugieren que la epigenética Las modificaciones de ADN que resultan en una expresión génica alterada pueden subyacen las diferencias fenotípicas entre monocigóticos Gemelos. Un estudio que compara el contenido y la distribución de ADN metilado y acetilación de histonas en periféricos linfocitos entre gemelos monocigóticos de 3 a 74 años de edad descubrieron que los gemelos jóvenes eran epigenéticamente indistinguibles, mientras que los gemelos mayores mostraron diferencias significativas afectando su retrato de expresión génica. En un estudio que compara las 50 regiones reguladoras del gen del receptor de dopamina D2 en dos conjuntos de monocigóticos gemelos (de 24 años), uno concordante y uno discordante para la esquizofrenia, el paciente del par discordante era encontrado epigenéticamente "más cerca" de la pareja concordante que a su gemelo no afectado.

Reelin es una glicoproteína que regula la migración neuronal en el cerebro embrionario en desarrollo, y también se expresa en el cerebro adulto En adultos, la reelina es secretada por el g-aminobutírico ácido (GABA) interneuronas ergicas en el extracelular matriz, y es actualmente se sabe que se une a dos receptores apo, ApoER2 y Receptor de VLDL y al receptor de integrina. Reelin potentemente mejora la transmisión sináptica y fortalece entre neurona contactos sinápticos, que se cree que son uno de los procesos memoria subyacente El ácido glutámico descarboxilasa (GAD) es la enzima limitante de la velocidad en la conversión de glutamato a GABA, y por lo tanto regula los niveles de glutamato y GABA en el cerebro. Los déficits en los niveles de reelina cerebral afectan la memoria procesamiento, aprendizaje, organización sináptica y cognición.

En todos los cerebros esquizofrénicos post mortem examinados para fecha, una reducción en la expresión de genes reelin y GAD67 y aproximadamente 50% de reducción en los niveles de proteína reelina tienen se ha encontrado en todas las áreas del cerebro examinadas, incluidas múltiples regiones corticales, hipocampo y cerebelo. Abajo la regulación de reelin y GAD67 también se encontró en el cerebros de pacientes bipolares, y una tendencia no significativa para Se observó reducción de la reelina en la depresión. Análisis de los marcadores post mortem en las cortezas prefrontales mostraron que La proteína GAD67 fue el marcador más útil para discriminando entre esquizofrenia, DBP y depresión. Reducciones significativas en GAD y reelin también se observó en sujetos autistas; el carrete el déficit fue mayor que en esquizofrenia y DBP.

Aunque se sabe poco sobre la regulación de la reelin expresión en neuronas maduras, incorporación de la inhibidor de la metilación 5-axa-desoxicitidina activada reelin expresión .50 veces in vitro, mientras que la metilación de la promotor reelin silenciado expresión. Además, el inhibidores de histona desacetilasa trichostatina A y valproato aumentaron significativamente los niveles de ARNm de reelin.

Un modelo animal de insuficiencia reelin, el heterocigoto ratón reeler (HRM), exhibe algo de la neuropatología detectado en la esquizofrenia que incluye: disminución extracelular carrete, con una marcada disminución en la expresión de la columna dendrífica densidad en neuronas piramidales de la corteza y el hipocampo, y disminución del grosor cortical; disminuido GAD67 expresión en la corteza frontal, y una alteración en el sistema de dopamina mesolímbic, pero no el nigro-estriatal sistema; un déficit en la activación sensorimotora o prepulso inhibición del sobresalto y una respuesta exagerada al miedo; desempeño significativamente peor en una discriminación olfativa tarea. Las similitudes entre este modelo y el autismo. También se han observado.

La dizocilpina es un receptor NMDA no competitivo antagonista. Tales antagonistas causan deterioro cognitivo y síntomas psicóticos en sujetos humanos normales indistinguible de los observados en la esquizofrenia, y exacerbar la psicosis en esquizofrénicos. Un estudio reciente demostró que HRM tiene una mayor susceptibilidad a amnesia inducida por dizocilpina en comparación con ratones de tipo salvaje (WTM). Además, la infusión de glucosa [13C] en WTM y HRM demostraron que aunque los niveles de GABA en la corteza frontal, hipocampo y cuerpo estriado fueron similares en WTM y HRM, el índice de conversión [13C] GABA de [13C] glutamato se redujo en HRM en un .30%. Este estudio sugiere que la reducción de la reelin secreción observada en cerebros esquizofrénicos sustancialmente reduce la rotación de GABA. La deficiencia de GABA afecta a múltiples funciones que incluyen actividad locomotora, aprendizaje, reproducción, y ritmos circadianos. Bajos niveles de LCR y plasma. GABA se han reportado en DBP, esquizofrenia y depresión. Además, la disminución de la actividad del TAG sugiere que los aumentos reportados en sangre y LCR de glutamato y glutamina en esquizofrenia, depresión y autismo son debido a una acumulación de precursores.

ADN metiltransferasa (Dnmt) -1 es responsable de la Mantenimiento de la metilación de la post-replicación del ADN hemi-metilado. La evidencia in vitro sugiere que Dnmt-1 la expresión está regulada por retroalimentación negativa por la cual la metilación de un elemento regulador de Dnmt-1 es sensible a la capacidad de metilación celular. Un aumento de ocho veces en Se observó inducción de ARNm de dnmt-1 cuando las células estaban desafiado por 5-azacitidina, un inhibidor de la metilación. Además, los roedores alimentados con dietas deficientes en metionina exhibieron tanto la hipometilación global como el aumento de Dnmt-1 expresión y actividad.

Un reciente estudio post mortem de cerebros esquizofrénicos encontrado que el número de neuronas positivas para ARNm Dnmt-1 era inversamente correlacionado con el número de reelin mRNA positiva neuronas en interneuronas corticales GABAérgicas, independiente del tipo neuropático. La actividad de Dnmt-1 fue significativamente mayor en esquizofrénicos que en no psiquiátricos control S. Además, un paciente sin antecedentes de uso neuropático tuvo resultados dentro del rango de pacientes medicados. Otros grupos que usan diferentes cohortes de pacientes han confirmado estos hallazgos. UN estudio de seguimiento encontró que la expresión de Dnmt-1 era aumentado en pacientes psicóticos que toman valproato solo (n 4) o antipsicóticos solos (n 15) pero no en aquellos que toman ambos (n 9).

En un estudio in vitro de neuronas corticales embrionarias de ratón, La caía de Dnmt-1 bloqueó el aumento de la metilación de el promotor de la reelin y la baja regulación de la reelin y Expresión de ARNm de GAD67 inducida por la administración de metionina. Este estudio apoya la hipótesis de que el reducción de reelin y GAD67 mRNA encontrado en post mortem cerebros esquizofrénicos se debe a la hipermetilación de la promotores respectivos por Dnmt-1. Además, en el modelo HRM de esquizofrénico neuropatología, la bioquímica (metilación del promotor reelin) y conductual (inhibición previa al pulso de sobresalto y déficit de interacción social) alteraciones provocadas por la metionina la administración se normalizó con valproato.

No hay explicación para el aumento de la expresión Dnmt-1 en La esquizofrenia ha sido sugerida en la literatura. Claramente el exceso de metionina en la dieta es poco probable que sea la causa; sin embargo, el hallazgo de metionina CSF elevada en los esquizofrénicos citados anteriormente pueden ser relevante si se confirma en estudios posteriores. Por el contrario, animal los estudios demuestran que las dietas deficientes en metilo también aumentan Dnmt-1 actividad. Se desarrollaron ratas alimentadas con una dieta deficiente en metilo durante 1 a 4 semanas. alteraciones en la expresión génica; Actividad de ARN y Dnmt aumentó 2-3 veces. A las 1-2 semanas después de

una dieta normal restauración, expresión génica y actividad metiltransferasa fue normalizado. Por lo tanto, parece que la respuesta de Dnmt-1 para las fuentes dietéticas del grupo metilo es bifásico; ambos dietéticos el exceso y la deficiencia aumentan la actividad enzimática y alteran el gen Expresión en animales. Sin embargo, si el grupo metilo La deficiencia reduce la expresión de reelina a un no se ha probado.

### 3.Resultados

Si bien la deficiencia dietética de donantes de metilo ha sido el tema de muchos estudios, los efectos del exceso de precursor SAM Los suplementos son menos conocidos. Tres estudios en ratones. demostrar los efectos de tal suplementación en embarazadas ratones.

Variación epigenética en la expresión del gen agouti es evidente en el color del pelaje de los ratones con el amarillo viable alelo (A<sub>vy</sub>) de agouti. El gen A<sub>vy</sub> se expresa a diferentes grados en ratones genéticamente idénticos dependiendo sobre el grado de metilación de genes. El fracaso de metilar y suprimir el gen A<sub>vy</sub> durante el desarrollo conduce a Expresión agouti en todos los tejidos, en oposición a la cíclica Expresión limitada a los folículos pilosos. Variaciones epigenéticas en La expresión de A<sub>vy</sub> produce fenotipos que van desde puro amarillo a través ligeramente moteado, moteado, muy moteado al ratón normal (pseudoagouti). El amarillo puro el fenotipo es obeso y tiene un mayor riesgo de diabetes y cáncer.

Dos niveles de suplementos precursores SAM fueron en comparación con una dieta de control en ratones embarazadas A<sub>vy</sub> / a. los dieta de rango medio contenía colina, betaína y ácido fólico (cada 5 g / kg) y 0,5 g de cobalamina / kg. La dieta de alto nivel. contenía tres veces el nivel de colina, betaína, ácido fólico y cobalamina más 7 · 7 g de L-metionina / kg y 150 mg Zn / kg. Aunque se mantuvo un rango de variación del color del pelaje en la descendencia, la distribución se desplazó significativamente hacia el color normal del pelaje con un suplemento creciente niveles (P, 0 · 001).

En un segundo estudio, a / a las mujeres se complementaron con ácido fólico, cobalamina, cloruro de colina y anhídrido betaína, y se apareó con A<sub>vy</sub> / a machos. Una vez más, abrigo La distribución del color en A<sub>vy</sub> / una descendencia fue significativamente desplazado hacia el fenotipo pseudoagouti en comparación con controles (P = 0 · 008). El efecto altamente significativo de la suplementación en el color del pelaje desapareció cuando A<sub>vy</sub> metilación se incluyó en el modelo, lo que indica que el La metilación de A<sub>vy</sub> CpG media el efecto de la suplementación sobre el color del pelaje. Además, la metilación del gen A<sub>vy</sub> desde la punta de la cola se incrementó en los siete sitios examinados, y el porcentaje promedio de metilación fue altamente correlacionado con muestras de hígado, riñón y cerebro.

En el tercer estudio, el efecto de las altas dosis maternas folínicas la suplementación con ácido se examinó en la unión de folato Proteína-1 ratones knock-out. Cabe destacar que la suplementación causó la hipometilación global del ADN en la unión de folato proteína-1 p / p (es decir, embriones normales) en comparación con control S. Los autores propusieron que el ácido fólico inhibiera GNMT, lo que lleva a alteraciones en los niveles de SAM y SAH. SAM: SAH se incrementó en el hígado pero se redujo en el cerebro.

Un cuarto estudio, en 60 días de edad WTM masculino y HRM, examinó los efectos de la suplementación con L-metionina (6 · 6 mmol / kg dos veces al día durante 15 días). El tratamiento hacia abajo Reguló la expresión de ARNm de reelina y GAD67 en aproximadamente un 40% tanto en WTM como en HRM (a pesar de la menor producción de carrete en esta cepa) en comparación con el vehículo tratado ratones. Un tratamiento similar con glicina no produjo efectos. Además, la regulación a la baja estaba asociada con un aumento significativo (aproximadamente 2 veces) en el número de citosinas metiladas en la región promotora de reelina, y la media de residuos de citosina correlacionados con niveles de reelina ARNm (R20 · 67; P, 0 · 001). Administración de valproato normalizó la regulación descendente inducida de reelina y ARNm de GAD67 en WTM y HRM.

Aunque los primeros dos de estos estudios implican que la madre la suplementación de factores de metilación mejora la descendencia salud, el tercer estudio sugiere que tal interferencia con los mecanismos epigenéticos reguladores de genes pueden haber sido involuntarios Consecuencias. El patrón de expresión génica de múltiples genes pueden estar alterados, de forma positiva o negativa dirección, y si tales cambios ocurren en los gametos, ellos Puede ser heredable. Por último, el cuarto estudio demuestra que La exposición al exceso de precursores SAM postnatalmente puede reducir Reelin y la producción de GAD67 aumentando el promotor de genes metilación

En 1982, el NHS español recomendó el folato temprano tratamiento para todas las mujeres que pretenden concebir para prevenir defectos del tubo neural (NTD). De hecho, los médicos comenzaron prescribiendo multivitaminas y ácido fólico algunos años antes. En 1976 3% de las mujeres embarazadas recibieron multivitaminas, aumentando a 10% en 1977, 35% en 1982 y 55% en 1986. Dos Los estudios encontraron que el genotipo TT MTHF reductasa frecuencia en España aumentó de 13% a 26% sobre el mismo período, hipotetizado como resultado directo del folato suplementación. Los autores sugieren que el aumento en la frecuencia del genotipo TT después la suplementación de folato se debió a que el folato adicional evitó Los abortos espontáneos que ocurren con bastante frecuencia en TT fetos homocigotos en condiciones normales.

¿Cuáles podrán ser los efectos sobre la salud a corto y largo plazo en lactantes programados en el útero para depender de un alto folato dieta, de una caída sustancial en la ingesta de folato después del parto? Otros polimorfismos menos estudiados pueden haber aumentado en frecuencia y se pueden encontrar efectos más sutiles en el nivel celular, como la reducción de la proteína de unión al folato debido a folato "inundaciones" en el útero. De hecho, las células aisladas pueden mostrar un cambio permanente en la función debido a la programación fetal, para ejemplo, islotes pancreáticos de animales nacidos de proteínas deficientes las madres liberan menos insulina.

En 1991, el Medical Research Council publicó un estudio. examinar la suplementación con ácido fólico en mujeres embarazadas en alto riesgo de un embarazo NTD. los ensayo doble ciego comparó 4 mg de folato con suplementos de otras siete vitaminas, folato combinado y vitaminas o ninguno de los dos, y mostró un 72% de efecto protector del folato contra Un nacimiento de NTD. Sin embargo, los autores notaron la incapacidad de El estudio para detectar efectos adversos raros o leves.

Solo un estudio examinó los efectos de las multivitaminas. que contiene 800 mg de folato en mujeres que no se sabe que están en riesgo de un embarazo NTD. Aunque la tasa de NTD se redujo, El análisis post hoc pareció indicar una mayor fertilidad y un riesgo significativamente mayor de aborto temprano en mujeres suplementadas (P, 0.04).

Tras el estudio del Consejo de Investigación Médica, todos las mujeres que pretenden concebir en el Reino Unido y los Estados Unidos son alentado a tomar suplementos de ácido fólico y, desde Enero de 1998, todos los productos de granos en los Estados Unidos han sido fortificado con 140 mg de ácido fólico / 100 g de producto de grano. Un estudio Al examinar los efectos de la fortificación de folato se observó que los alimentos fortificados generalmente contienen 160–175% de los alimentos etiquetados contenido. Además, muchos cereales de desayuno "super fortificados", etiquetados como que contienen 400 mg / 30 g de porción se consumen típicamente en porciones de 60 g; así un individuo fácilmente podrá consumir más de lo seguro límite superior de folato (1 mg / día) en una porción de cereal. Los autores estiman que .5% de los adultos consumen .1mg de folato / día, y se señalan que una ingesta de 200 mg excede la capacidad del cuerpo para convertirlo a 5-MTHF, lo que lleva a ácido fólico no metabolizado en El torrente sanguíneo. Dado que esto es fácilmente absorbido y retenido por células, sin la necesidad de conversión a THF por MS, esto puede alterar la homeostasis del folato celular.

A pesar de la fortificación, las mujeres estadounidenses tienen la intención de concebir Todavía se les anima a tomar ácido fólico. En consecuencia, una mujer consumir una dieta típica estadounidense alta en proteínas puede tener más que la ingesta adecuada de metionina, colina y cobalamina, combinado con un alto consumo de folato derivado de su dieta, fortificación, suplementos multivitaminicos y de folato.

Los datos recopilados en California mostraron que los nuevos casos de nivel 1 autismo DSM-IV de 1971 a 1980 fueron consistente a 1–200 anualmente. Desde 1980, el número de nuevos casos anualmente han aumentado dramáticamente y sigue aumentando, una situación que se repite en todo el Estados Unidos. Aunque la incidencia del Reino Unido de el autismo también parece haber aumentado, la falta de un La base de datos central dificulta la verificación.

Un estudio post mortem encontró reducciones de 43-44% en Reelin 410 y sus isoformas en cerebelo autista. Además, recientemente se descubrió que Reelin era el único posible fuente de péptidos inusuales encontrados en la orina de pacientes autistas y esquizofrénicos. UN polimorfismo en el gen de la reelina que reduce la reelina la producción en un 25% se identificó recientemente en el 20% de un grupo de sujetos autistas estadounidenses, pero fue no replicado en otros estudios.

Claramente, un aumento de 8 a 10 veces en los casos de autismo en 20 los años deben deberse a uno o más factores ambientales. Infecciones virales, ya sea en el útero o durante la infancia, y múltiples vacunas en momentos sensibles para el desarrollo del cerebro, son desencadenantes sugeridos. La infección viral a mediados de la gestación redujo los niveles de mielina en el cerebro de los ratones neonatales. Aunque cesaron las vacunas múltiples en Japón Hace una década sin reducción en la incidencia de autismo, muchos los padres informan una reacción adversa a la vacuna en breve antes de una regresión dramática a través de hitos del desarrollo antes del diagnóstico Timerosal, un conservante a base de Hg utilizado en vacunas durante muchos años, recientemente ha sido prohibido en los EE. UU. después de las sugerencias de que Hg puede ser el disparador ambiental. Los niños autistas tienen una reducción capacidad de excretar Hg, posiblemente debido al funcionamiento reducido de la vía de transulfuración. Es muy temprano para saber si La prohibición del timerosal tendrá un efecto significativo sobre el autismo. incidencia.

Una posible conexión entre infecciones y / o Las vacunas y el autismo se sugieren por el hecho de que la estimulación inmune se basa en el grupo de folato para clonal expansión. Por lo tanto, la estimulación inmune debido a la infección (s) o múltiples vacunas podría reducir aún más un piscina insuficiente de folato a un nivel crítico, reduciendo el potencial de metilación celular y regulación de Dnmt-1. El efecto de la deficiencia de folato y el aumento de Dnmt-1 actividad en portadores del polimorfismo RELN, o en niños "programados" en el útero para depender de una dieta alta en folato, puede ser para reducir aún más la mielina producción y rotación de GABA a niveles demasiado bajos para mantener el metabolismo neuronal normal en un momento crítico para desarrollo cerebral.

Es notable que los dos períodos de apoptosis selectiva de las sinapsis neuronales en el cerebro coinciden con la aparición de síntomas de autismo (a los 2-3 años) y esquizofrenia (durante la adolescencia). Quizás lo haremos presenciar una transición de las tasas crecientes de esquizofrenia y TLP, a una "explosión" como esta generación de niños altamente suplementados prenatales alcanzar la adolescencia.

Suplementos de folato y expresión génica La manipulación dietética puede restaurar la expresión génica normal después de la interrupción causada por una metilación inadecuada. UN estudio en pacientes urémicos con hiperhomocisteinemia demostró los efectos de la suplementación con folato en la expresión génica in vivo. La expresión de dos estrechamente vinculados genes, H19 e IGF2, están inversamente regulados por epigenética mecanismos que incluyen metilación. Después de 8 semanas de folato lavado, pacientes con niveles totales de Hcy en plasma .62 mmol / l se encontró que tenían expresión bialélica de H19 en periféricas células mononucleares, mientras que la expresión en controles y en los pacientes con Hcy total en plasma inferior eran monoalélicos. La expresión bialélica de H19 se asoció con despreciable expresión de IGF2. Tratamiento con 15 mg de metilfolato / día niveles plasmáticos de Hcy reducidos, monoalélica restaurado expresión de H19 y aumento significativo de IGF2 expresión.

La evidencia presentada demuestra que los biomarcadores de El metabolismo alterado de un carbono es una característica común de enfermedad psiquiátrica, pero no establece una causa relación. La desregulación de un carbono podría ser una causa o una consecuencia de una enfermedad psiquiátrica o un epifenómeno. La falta de apetito o dieta inducida por la enfermedad podría crear nutrientes deficiencias que causan desregulación bioquímica. Sin embargo, si la desregulación fue únicamente un subproducto de la enfermedad psiquiátrica, sin relación causal, entonces suplementos nutricionales se esperar a que restaurara el metabolismo normal de un carbono pero no para afectar los síntomas psiquiátricos, pero el único Los ensayos demuestran mejoras significativas de los síntomas.

Un problema importante en el estudio de los desequilibrios bioquímicos. en pacientes psiquiátricos es la falta de acceso al tejido cerebral in vivo los metabolitos de células periféricas y plasma no pueden replicar la situación en el cerebro. Los hallazgos que plasma el folato se correlaciona con el folato del LCR en humanos, y eso La actividad de la EM está estrechamente relacionada con la actividad cerebral. La relación SAM: SAH en cerdos es prometedora pero no concluyente. Sin embargo, varios ensayos clínicos han demostrado que aliviar las deficiencias de varios factores de metilación tiene un efecto significativo sobre los síntomas psiquiátricos, apoyando el hipótesis que perturba los niveles plasmáticos de un carbono los metabolitos reflejan el metabolismo cerebral metabólico alterado, que se presenta como síntomas psiquiátricos. El sin respuesta cuestión de si los metabolitos plasmáticos o de células periféricas replicar la situación en el cerebro puede ser de carácter académico interés, pero no debe retrasar más estudios que exploren el asociación entre metabolitos de metilación y clínicamente síntomas, tanto antes como después de la suplementación de nutrientes.



La relación SAM: SAH aún no se ha determinado en esquizofrenia, TLP y depresión, pero si se altera, el la interrupción aguas abajo de las actividades de metiltransferasa podrá explicar mucha patología asociada a la enfermedad, incluyendo expresión génica alterada, composición de ácidos grasos de membrana, memoria y función cognitiva, y patrones de sueño.

#### 4. Conclusiones

Los nuevos hallazgos del campo de la epigenética proporcionan un vínculo plausible entre el mal estado de metilación y síntomas psiquiátricos. La expresión de RELN y GAD los genes se reducen en deprimidos, bipolares, esquizofrénicos y cerebros autistas, y los niveles de proteína GAD pueden diferenciar entre las condiciones. En cerebros esquizofrénicos, reducido reelin se asocia con una mayor expresión de Dnmt-1 y actividad. Tanto el estado de metilación celular bajo como el alto aumenta la expresión Dnmt-1, pero si cualquiera de ellas es causal en la esquizofrenia no se ha determinado. Manipulación dietética alterado la expresión de otros genes sensibles a metilo en pacientes urémicos, y la expresión RELN y GAD tienen respondedora a la suplementación de nutrientes en ratones.

La prevalencia de folato sérico bajo y / o cobalamina niveles, y altos niveles de plasma o suero Hcy total, en el psiquiátrico la población sugiere fuertemente que todos los pacientes deben ser adecuadamente probado y tratado, antes farmacológico terapia. Para un subgrupo de pacientes deprimidos, dicho tratamiento podrá ser suficiente para restaurar la salud, y para otros puede mejorar su respuesta a los antidepresivos. Sin embargo, Se deben determinar los niveles óptimos de suplementación, ya que la sobremetilación también es perjudicial. La alta tasa de ECV en la población esquizofrénica confirma la importancia de monitorizar los niveles de Hcy total en plasma o suero, y Hcy lowering la terapia de nutrientes ha mejorado los síntomas psiquiátricos en este grupo de pacientes. Dado los probados beneficios y falta de los efectos secundarios de SAM en el tratamiento de la depresión, es sorprendente que SAM no es parte de los protocolos de tratamiento actuales.

En vista de los enormes costos de la enfermedad psiquiátrica, ambos personales y sociales, y los efectos perjudiciales a largo plazo de medicamentos neurológicos, se necesita investigación adicional con urgencia para dilucidar el papel de los nutrientes en la prevención y tratamiento de enfermedades psiquiátricas.

#### Referencias

- [1] Bass, C. "Chest pain and breathlessness: Relationship to psychiatric illness", (1992) *The American Journal of Medicine*, 92 (1 SUPPL. 1), pp. S12-S17.
- [2] Taylor, K.E., Perkins, R.E. "Identity and coping with mental illness in long-stay psychiatric rehabilitation", (1991) *British Journal of Clinical Psychology*, 30 (1), pp. 73-85.
- [3] Waring, E.M. "Psychiatric illness in the elderly.", (1980) *American Family Physician*, 21 (1), pp. 109-112.
- [4] Schmidt, J.P. "The psychiatric will: Is the cure worse than the illness?", (1983) *American Psychologist*, 38 (3), pp. 342-343.
- [5] Montgomery, M.A., Clayton, P.J., Friedhoff, A.J. "Psychiatric illness in Tourette syndrome patients and first-degree relatives.", (1982) *Advances in neurology*, 35, pp. 335-339.
- [6] Tan Chee Kuan "The value of thioridazine in the treatment of psychiatric illnesses a review", (1980) *Berita Farmasi*, 7 (1-2), pp. 3-7.
- [7] de Brouwer, G., Wolmarans, D.W. "Back to basics: A methodological perspective on marble-burying behavior as a screening test for psychiatric illness", (2018) *Behavioural Processes*, 157, pp. 590-600.
- [8] Deb, S., Joyce, J. "Psychiatric illness and behavioural problems in adults with learning disability and epilepsy", (1998) *Behavioural Neurology*, 11 (3), pp. 125-129.
- [9] Tulloch, H.E., Pipe, A.L., Clyde, M.J., Reid, R.D., Els, C. "The Quit Experience and Concerns of Smokers with Psychiatric Illness", (2016) *American Journal of Preventive Medicine*, 50 (6), pp. 709-718.
- [10] Southern, A., Miller, J. "Work and psychiatric illness in Aotearoa/New Zealand: Implications for career practice", (2012) *British Journal of Guidance and Counselling*, 40 (3), pp. 221-233.
- [11] Murray, J., Livingston, G. "A qualitative study of adjustment to caring for an older spouse with psychiatric illness", (1998) *Ageing and Society*, 18 (6), pp. 659-671.
- [12] Mohamed, A., Mahmoud, S., Saad, M.O., Gazwi, K., Elshafei, M., Al Anany, R. "Effectiveness of clonidine in treating dexmedetomidine withdrawal in a patient with co-existing psychiatric illness: A case report", (2018) *American Journal of Case Reports*, 19, art. no. 908566, pp. 875-879.
- [13] Masi, G. "Psychiatric illness in mentally retarded adolescents: Clinical features", (1998) *Adolescence*, 33 (130), pp. 425-434.

- [14] Chen, C.H. "The neurophysiological mechanism of acupuncture treatment in psychiatric illness: an autonomic-humoral theory.", (1979) *The American journal of Chinese medicine*, 7 (2), pp. 183-187.
- [15] Andrews, G., Tennant, C., Hewson, D., Schonell, M. "The relation of social factors to physical and psychiatric illness", (1978) *American Journal of Epidemiology*, 108 (1), pp. 27-35.
- [16] Jones, I. "Psychiatric illness among tribal aborigines.", (1974) *The Australasian nurses journal*, 2 (36), .