BEPS BIOPHARM

equilibrio natural

MADRID 7. ABRIL, 2018

Workshop equilibrio Omega-6 vs Omega-3

- Introduction
  - Omega-3, qué es?, EPA o DHA?, DHA y la evolución humana, …
- Importancia del equilibrio entre Omega-6 y Omega-3 en nuestra dieta
- Producción & técnicas de concentración
- EPA & DHA: sus efectos saludables…
  - Cardiovascular
  - Estrés, ansiedad y depresión
  - Inflamación crónica
  - Cáncer, por ejemplo cáncer colorrectal
  - Salud mental (demencía y Alzheimer)
  - TDAH – hiperactividad
- Cómo corregir el desequilibrio entre n6:n3?
  - Recomendaciones
  - Elección de complementos alimenticios Omega-3
  - Digestión & Biodisponibilidad
  - Concentración y mg omega-3 aportados
- Seguridad y límites de ingesta
- Cuanto omega-3 necesitamos?

Introducción

Algunos impactos financieros debido a una ingesta insuficiente de EPA+DHA (2015)

1.471,670

...personas murieron prematuramente de una enfermedad cardiovascular debido a la baja ingesta de EPA+DHA (Global)

US$ 485 Millón

ahorros potenciales en atención médica al reducir enfermedades coronarias suplementando EPA+DHA (EEUU)

US$ 6.1 Mil Millón

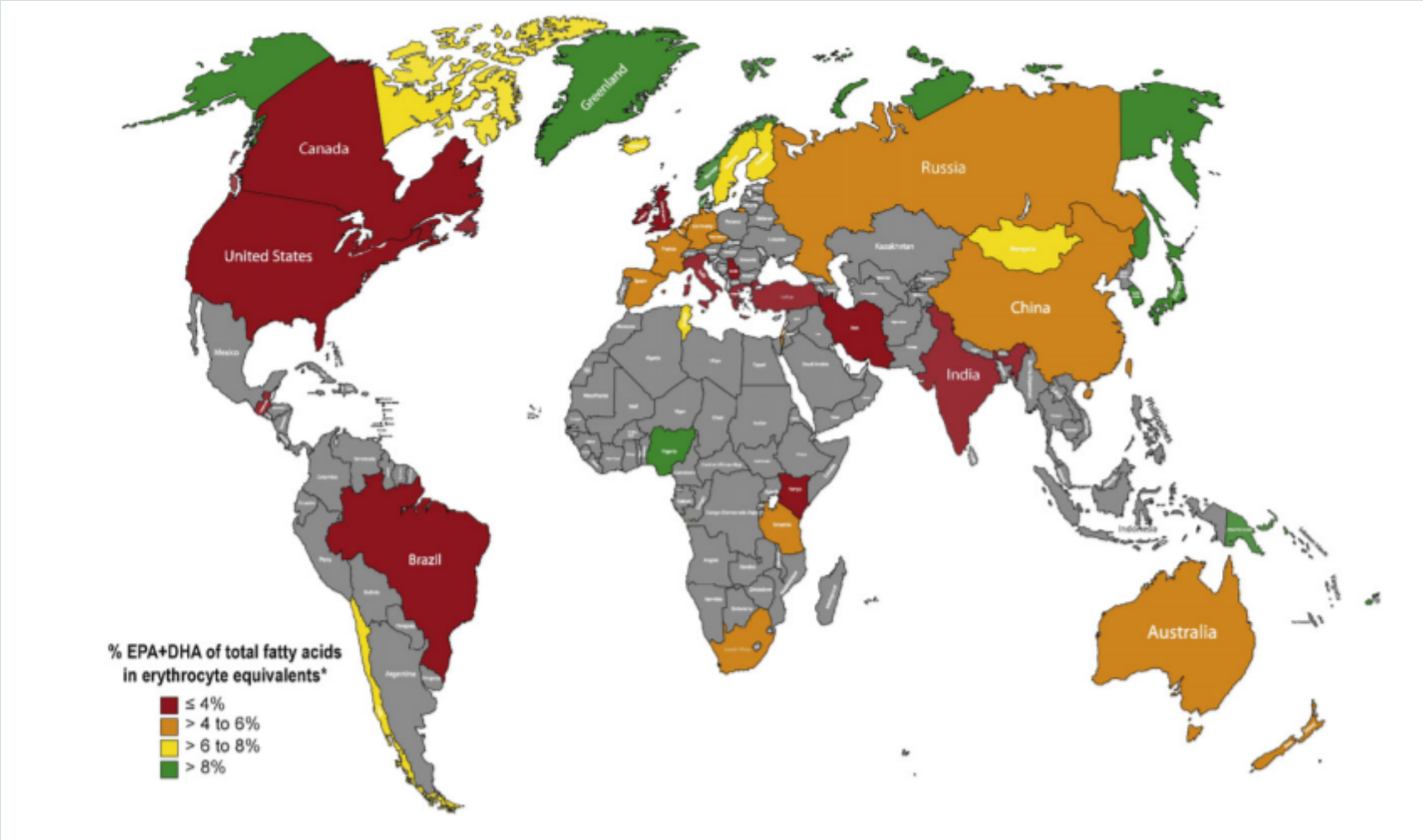
ahorros potenciales en los gastos de salud publica relacionados a los nacimientos prematuros - simplemente dando a los madres suficientemente DHA durante su embarazo (EEUU)

31.329.827

años productividad perdidos a nivel mundial debido a la ingesta baja de EPA + DHA

GOED OMEGA-3

Niveles de EPA & DHA en sangre

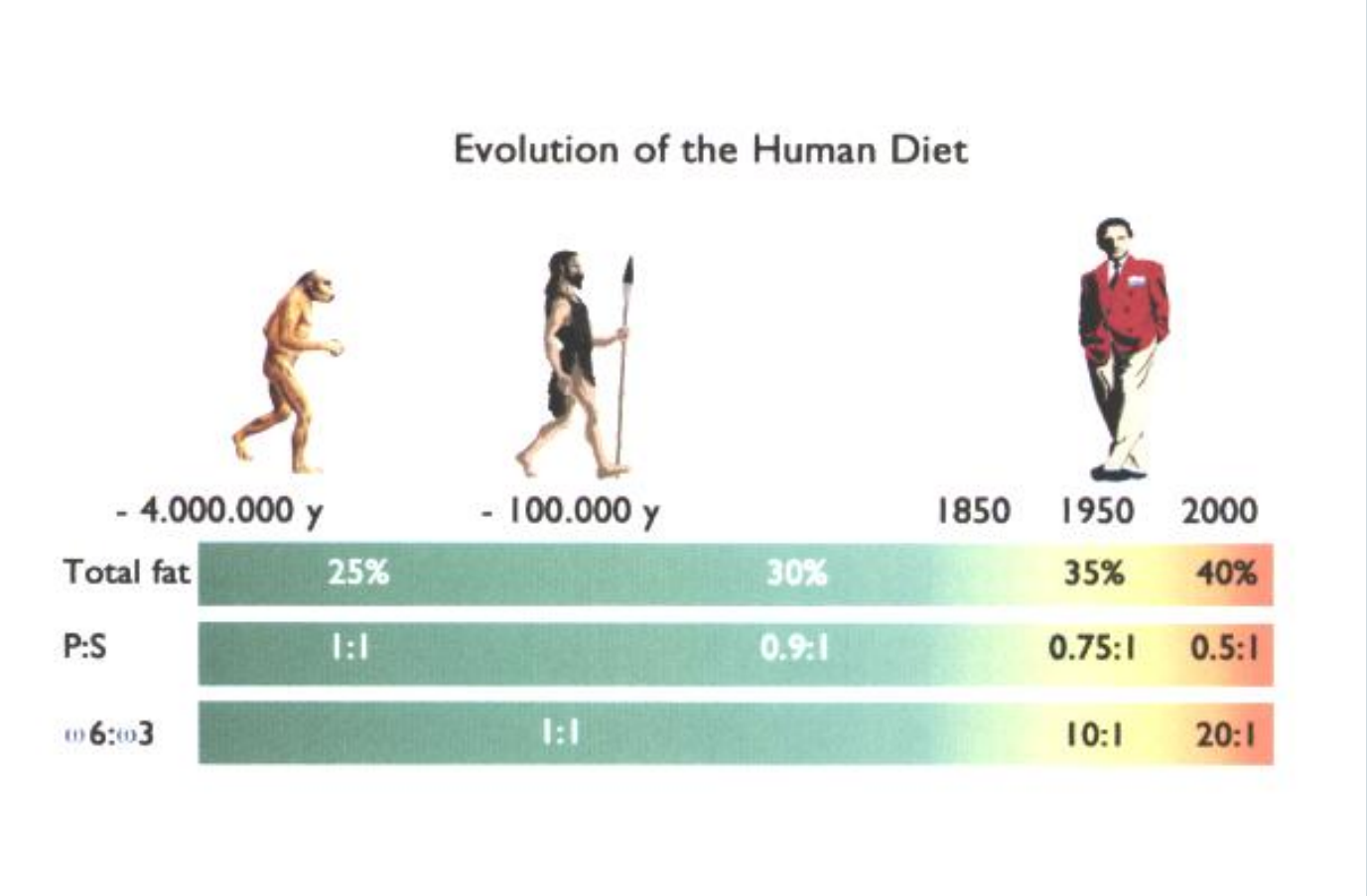


Stark KD, Van Elswyk ME, Higgins MR, Weatherford CA, Salem N Jr.. Global survey of the omega-3 fatty acids, docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in the blood stream of healthy adults. Prog Lipid Res. 2016 Jul;63:132-52.

Importancia del equilibrio entre Omega-6 y Omega-3 en nuestra dieta

Porqué y cómo hemos llegado a esta situación?

Omega-6 & Omega-3



Vegetales & carne de <u>caza</u> → Cereales & Carne

Por qué es demasiado Omega-6 un problema?

… sin OMEGA-6 no podemos vivir …

…pero si ingerimos más del que necesitamos …
el exceso se convierte en PGE2 …

… lo cual es muy peligroso.

Grasas

Saturadas

Mono insaturadas

Poli insaturadas

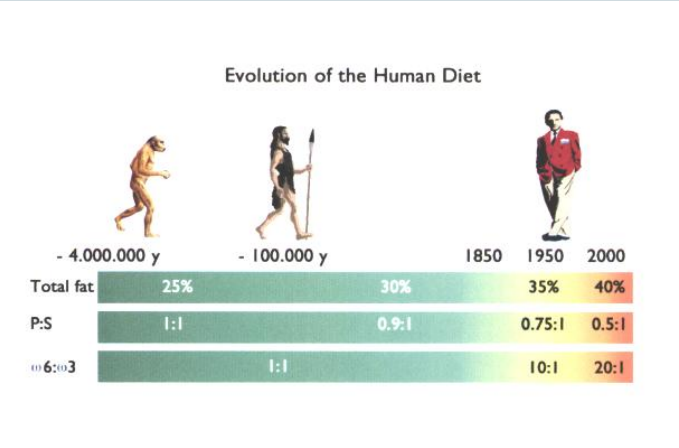
Omega-6 — **Omega-3**

1:1

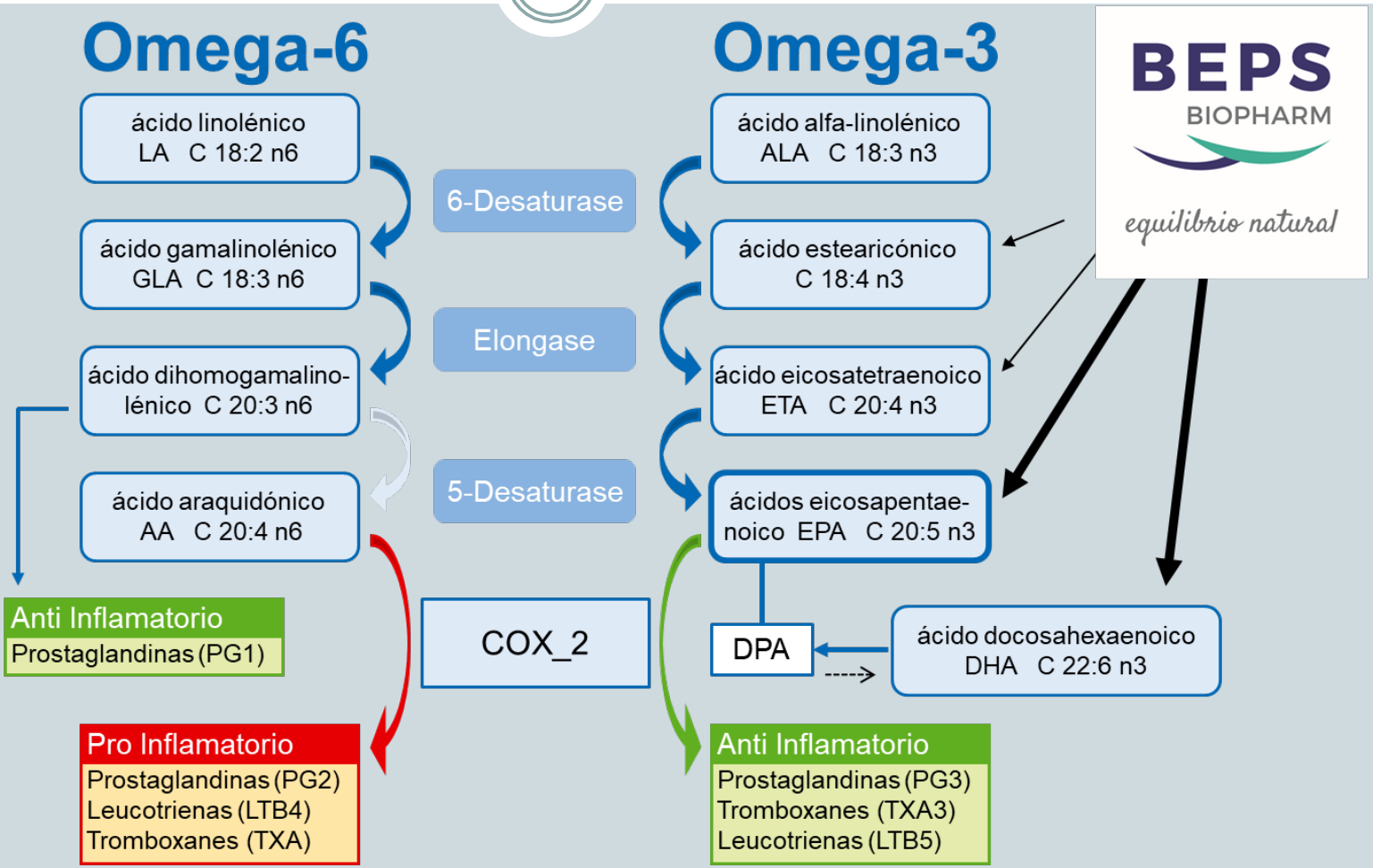
Omega-6 → **PGE-1**

Omega-3 → **PGE-3**
Thromboxanes
Leucotriene (PGE-5)

PGE-2
Thromboxane
Leucotriene (PGE-4)



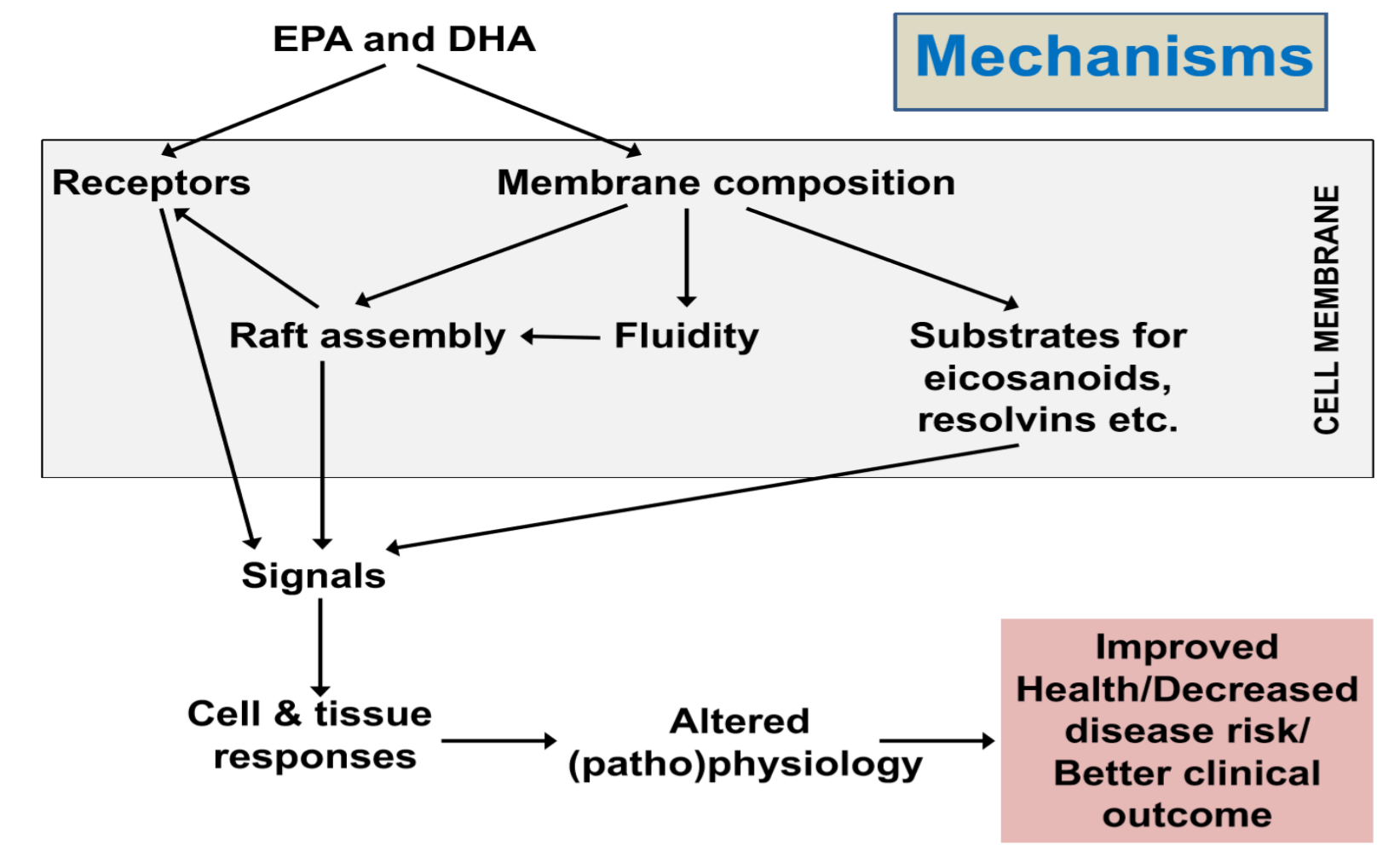
Porqué es el ratio n6/n3 tan importante?



PG1 = anti inflamatorio, anti coagulante, vasodilatante
PG2 + LTB4 = ambos pro inflamatorios
TXA2 = vasocontractivo, coagulante

PG3 + TXA-3 = anti inflamatorio, anticoagulante, vasodilatante
LTB5 = disminuye efectos inflamatorios de AA

EPA & DHA mecanismos de acción



Calder P C, GOED Exchange, Seattle, February 2018

Omega-3; Qué es?

Qué es EPA y DHA?

Cada grasa o aceite esta compuesto de ácidos grasos.
Ácidos grasos saturados (→ mantequilla, embutidos, …)
Ácidos grasos mono insaturados (→aceite de oliva)

"Ácidos grasos esenciales"

Muy sanos

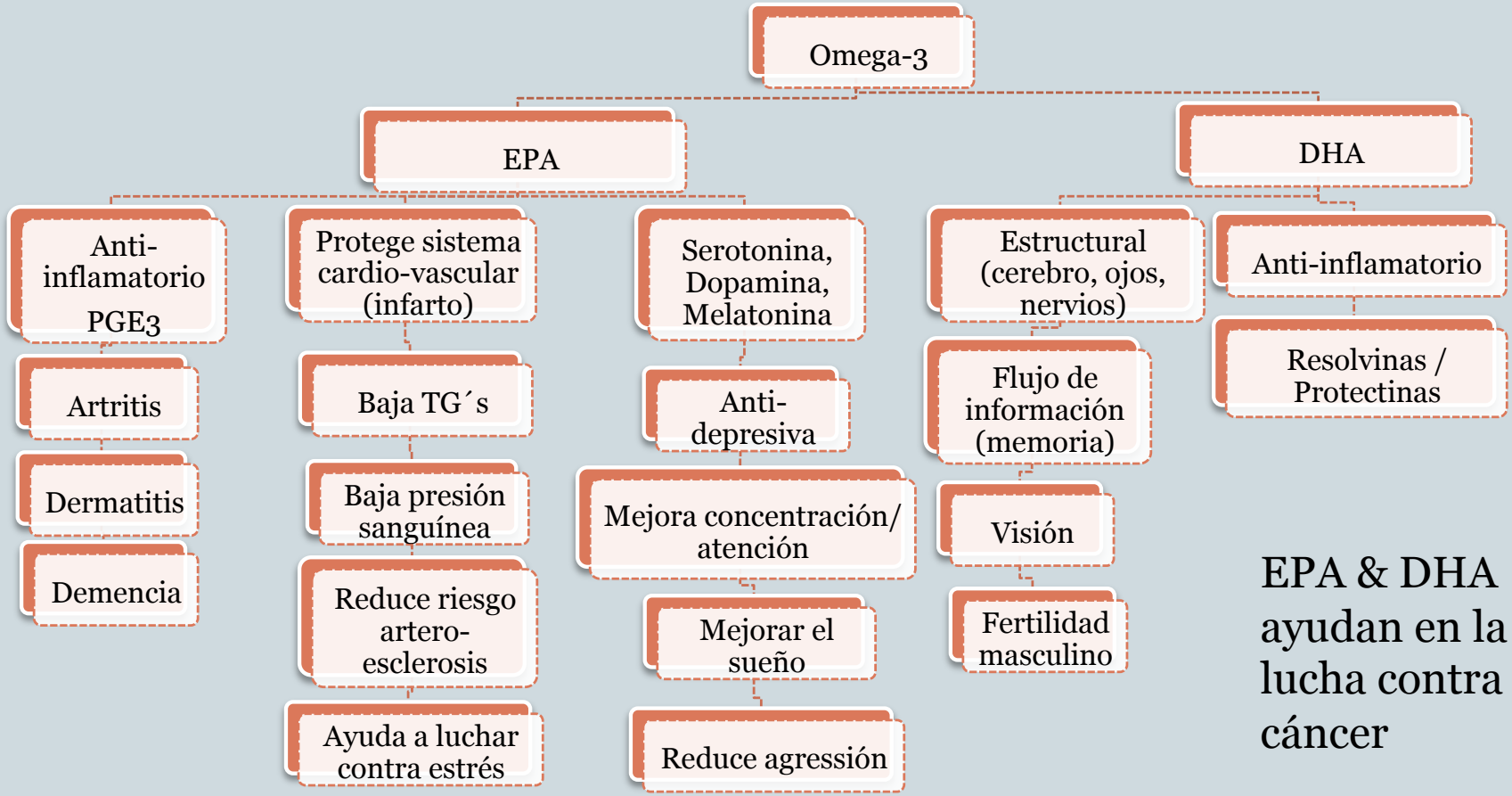
- Ácidos grasos poli insaturado
  - Omega-6 – si hay demasiado en nuestra dieta = pro-inflamatorio
  - Omega-3, anti-inflamatorio
    - Vegetal (ALA)
      - Aceite de lino
    - Animal (EPA, DHA) ETA + DPA
      - Pescado azul, calamares, krill, foca, …

Biologi-camente activos

No tan efectivo que el EPA o DHA

Qué es EPA y DHA?

EPA & DHA juegan un papel importante en muchos de los procesos bioquímicos en nuestro cuerpo.



EPA & DHA ayudan en la lucha contra el cáncer

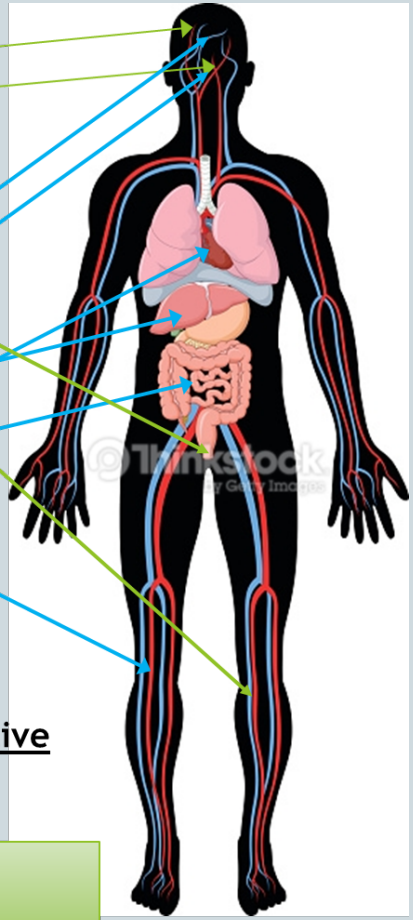
EPA o DHA?

MAINLY
STRUCTURAL

DHA

MAINLY
ANTI INFLAMMATORY

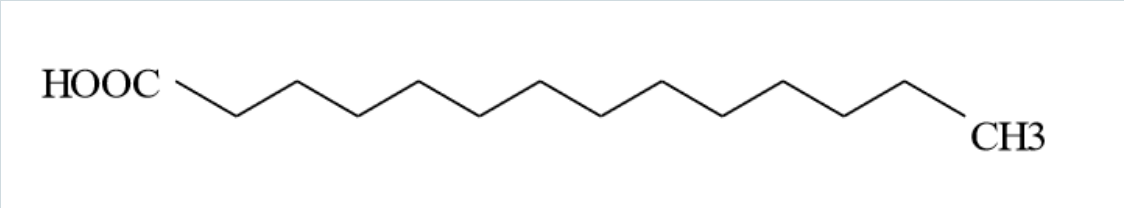
EPA/DPA



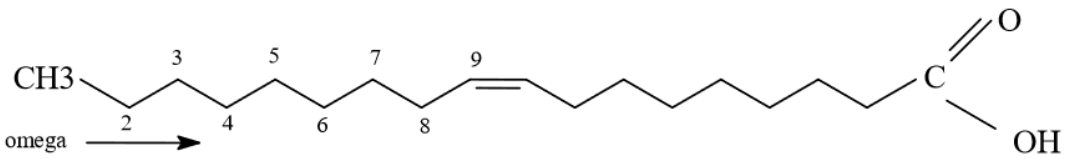
EPA/DPA + DHA have shown to be very beneficial **<u>in adjunctive cancer</u>** therapies

So, EPA or DHA ???

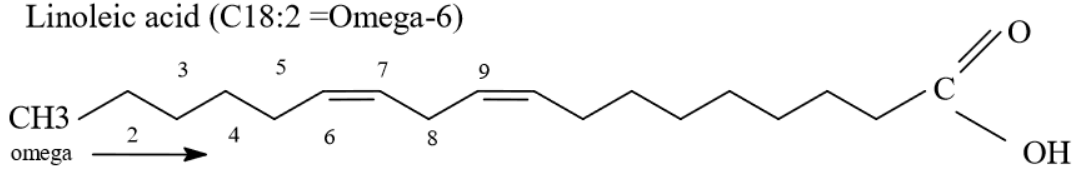
… un poco de química …



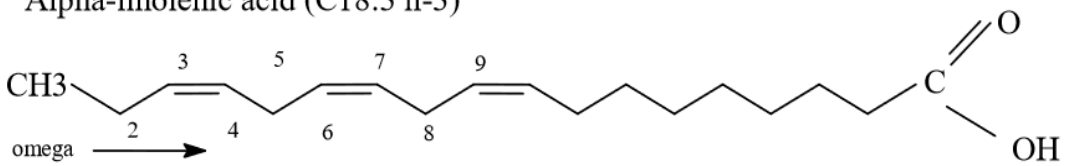
Oleic acid (C18:1 Omega-9)



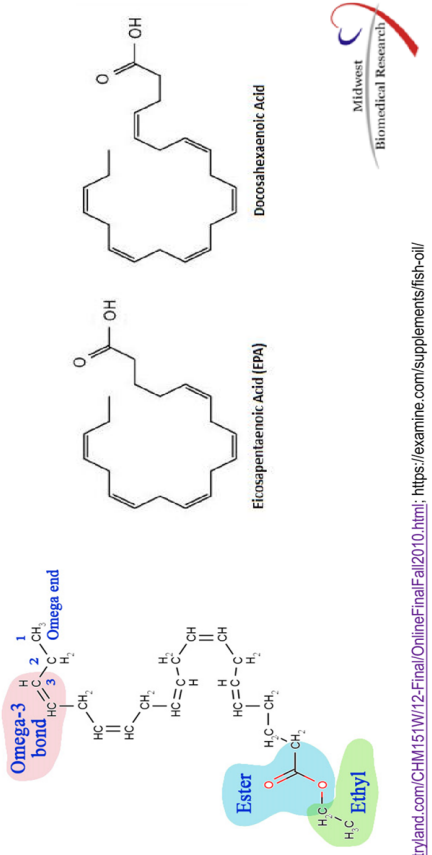
Linoleic acid (C18:2 =Omega-6)



Alpha-linolenic acid (C18:3 n-3)

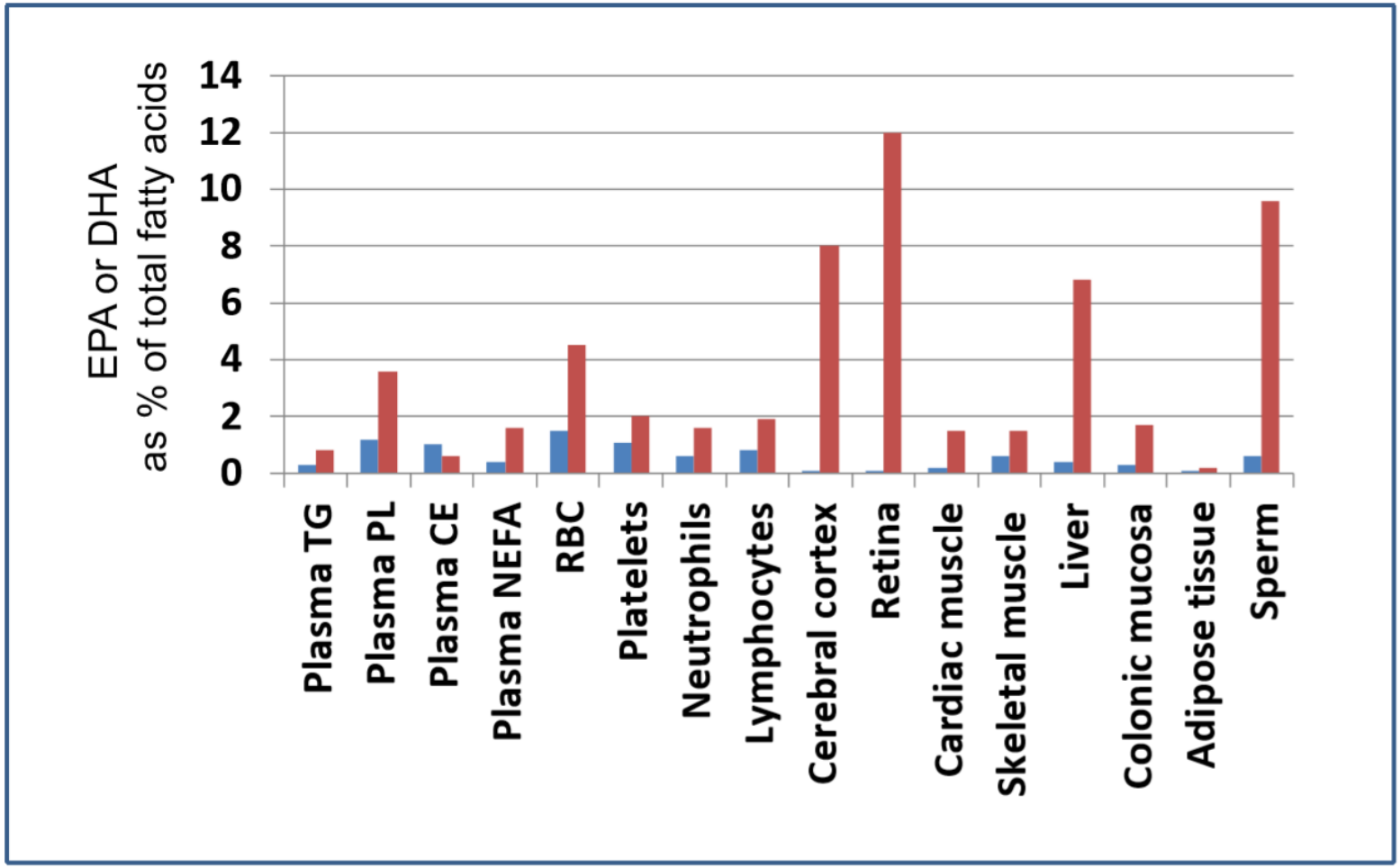


- **Ethyl ester and free fatty acid (carboxylic acid) forms**



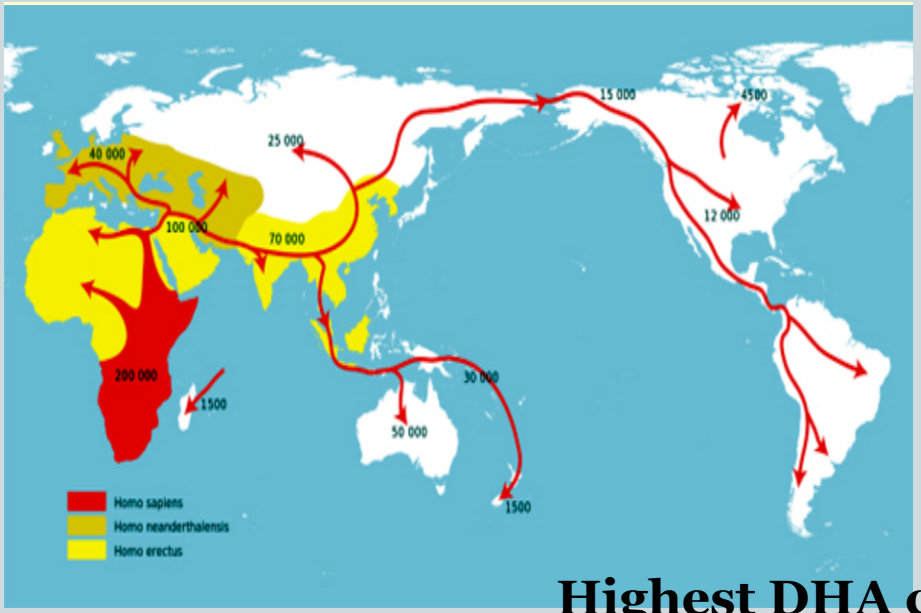
http://www.chemistryland.com/CHM151W/12-Final/OnlineFinalFall2010.html; https://examine.com/supplements/fish-oil/

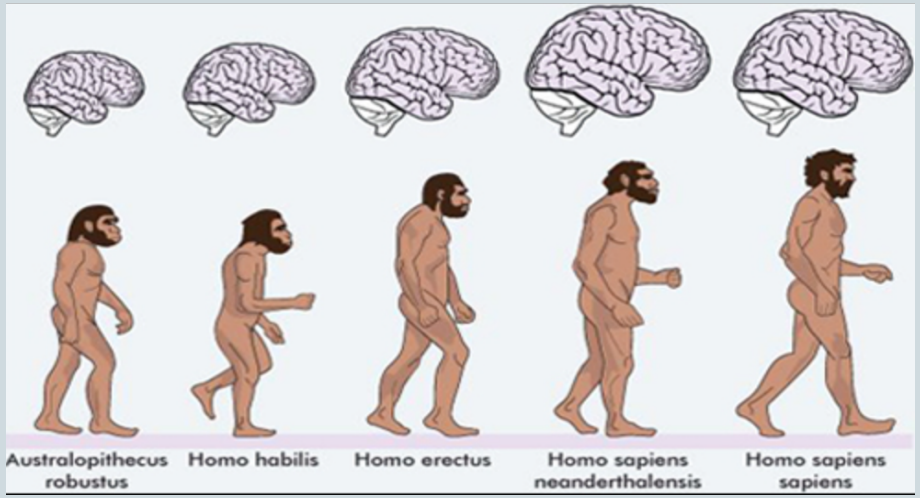
Contenido de EPA & DHA en muestras de humanos sanos



Calder P C, GOED Exchange, Seattle, February 2018

Evolución humana estrechamente relacionada con el tamaño del cerebro humano





Highest DHA concentration in brain areas and age

Age	Brain area	Function
Infancy	Striatum	Motor control
Adult	Cortex	Cognition
Senior	Cortex & Cerebellum	Cognition & motor control

DHA, cerebro y futuro desarrollo en Humanos

♣ Cerebro: 2% de nuestro volumen en el cuerpo pero consume cerca del 20% de nuestra energía.

♣ 60% de nuestro cerebro está compuesto de grasa (1,3 kg cerebro = 780 gramos de grasa.)

♣ 70% de las grasas polinsaturadas en nuestro cerebro están formadas de solo dos ácidos grasos: ácido araquidónico (AA, n6), y ácido docosahexaenoico (DHA, n3)

♣ El ratio entre los ácidos grasos Omega-6 y Omega-3 en nuestro cerebro es aproximadamente 2:1.

♣ La materia gris contiene 30% DHA

♣ Durante los últimos 3 meses del embarazo y el primer año de la vida el cerebro llega casi a su tamaño final.

♣ El feto necesita incorporar cada día una cantidad alta de DHA en su cerebro, los ojos, nervios y otros organos.

El futuro de nuestra especie (Homo sapiens) depende en gran parte de una adecuada composición de las grasas en la dieta de la madre!

Porqué y cómo hemos llegado a esta situación?

Producción & Técnicas de Concentración

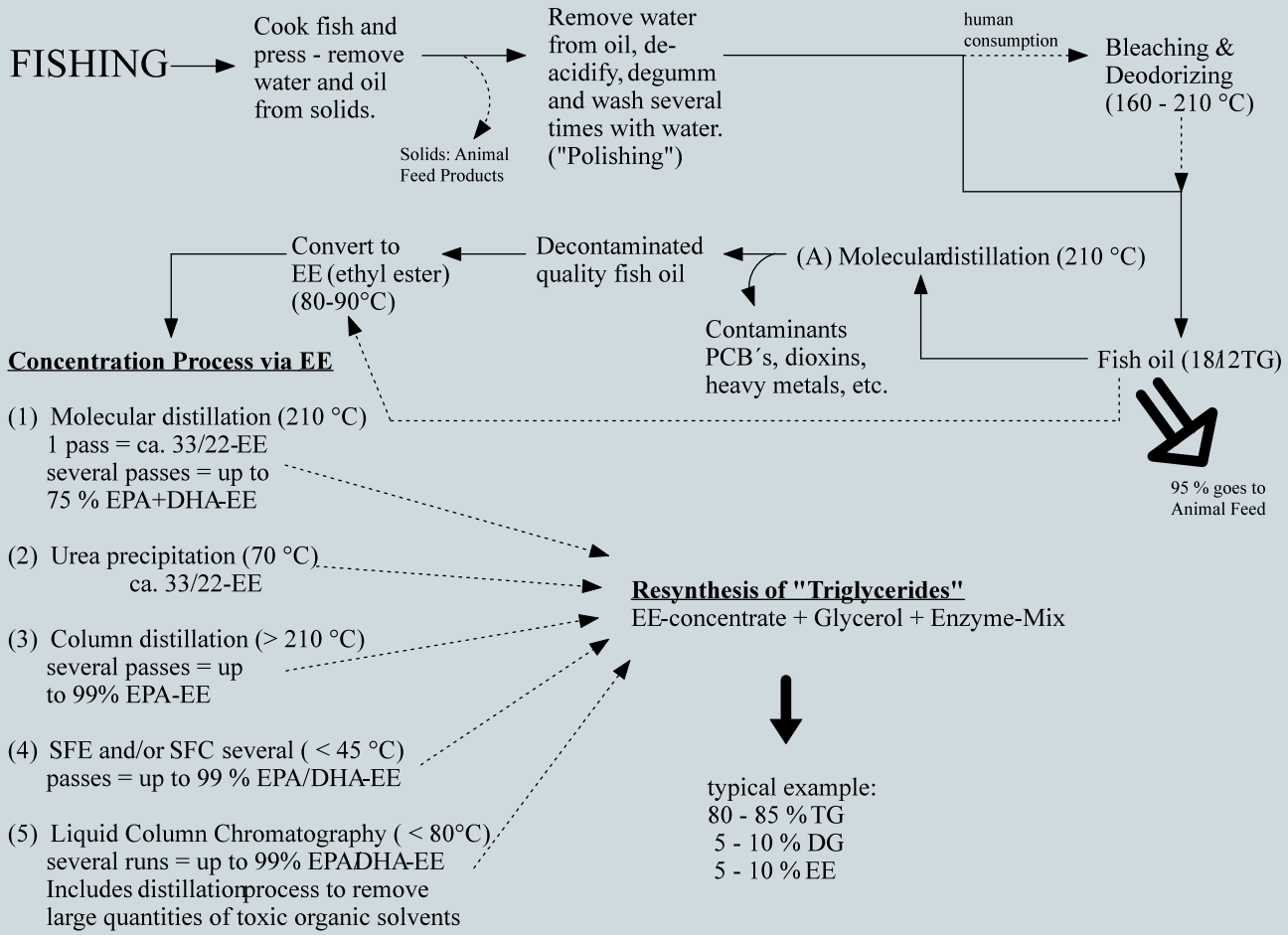
Factores que determinan la Calidad y el Precio

- Fuentes (algas, krill, calamar, pescado, foca, ...)
- Especies de pescado (pequeño o grande? sostenibilidad)
- Área/Zona de captura (contaminación)
- Concentración en Omega-3 (cantidad absoluta en mg)
- Biodisponibilidad (EE o TG?)
- Forma de dosificación (aceite, perlas, gelatina de pescado- o gelatina bovina/porcina)
- Presentación final

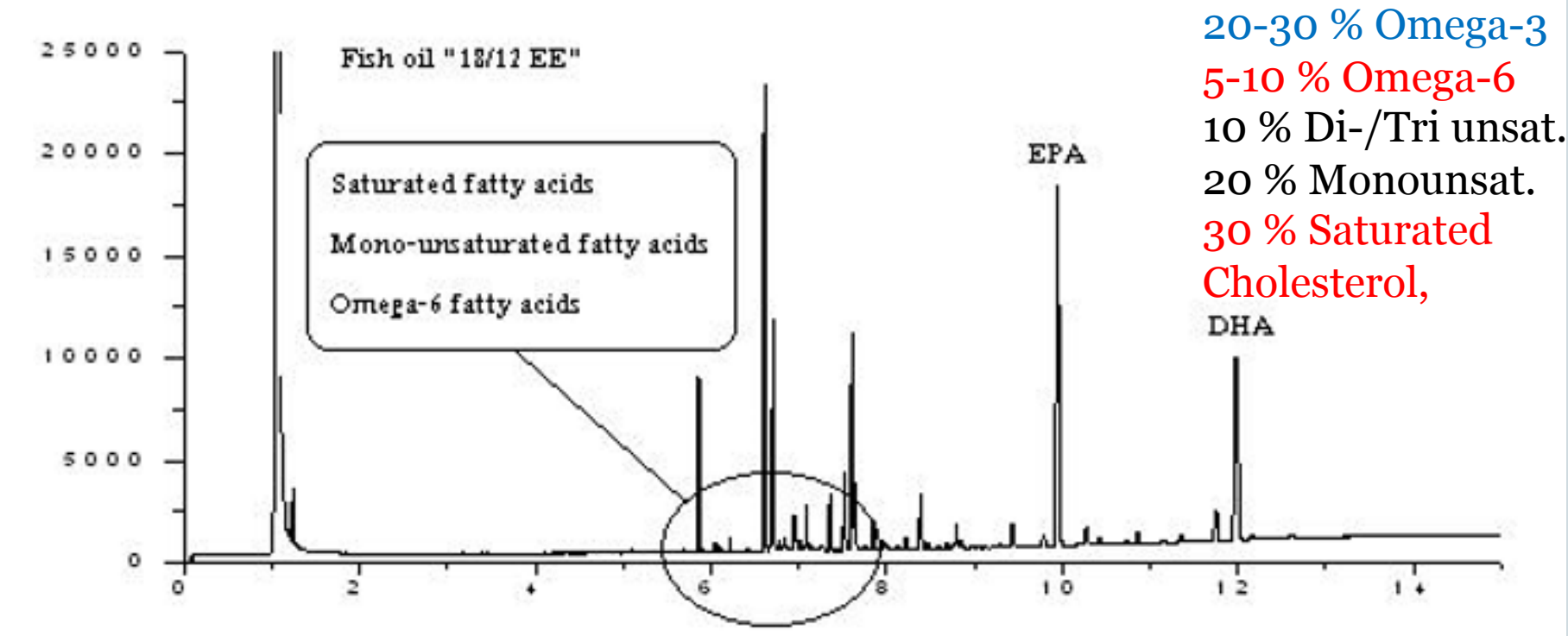
Un suplemento Omega-3 caro no es garantía de alta calidad pero un suplemento Omega-3 barato nunca puede ser un producto de calidad.

Corrientes oceánicas y contaminación

Aceite de pescado

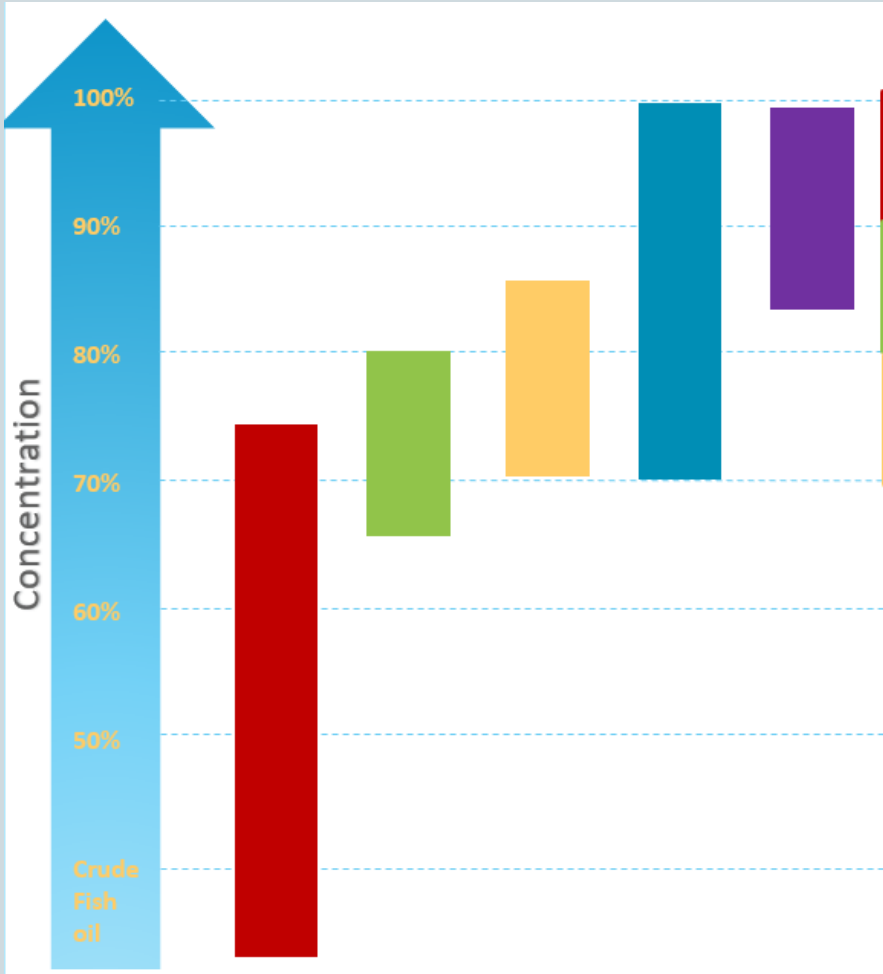


Composición de un aceite de pescado



20-30 % Omega-3
5-10 % Omega-6
10 % Di-/Tri unsat.
20 % Monounsat.
30 % Saturated
Cholesterol,

Tecnologías de Fabricación, purificación y concentración



Short Path Distillation (SPD) <75%
- Separates on Boiling Point
- Excellent process for concentrating high volumes of low concentrate Omega-3

High Performance Extraction (HPE) 65-80%
- Separates on Boiling Point
- Also a distillation technology, but more selective than SPD process.

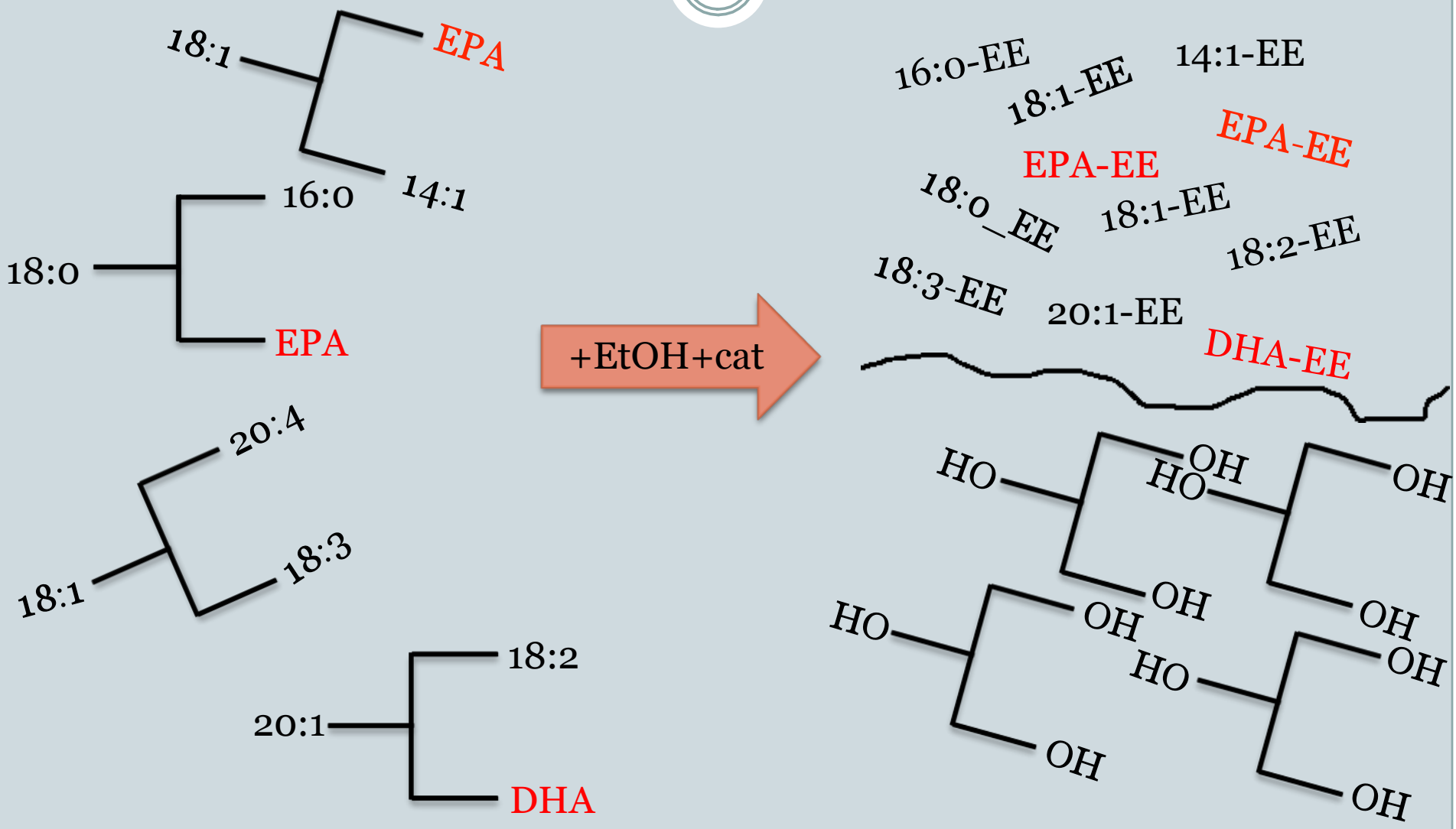
Urea Precipitation 70-85%
- Saturation Level Separation
- Removes unwanted saturated and monounsaturated fatty acids.

Super Critical Fluid Chromatography (SFC) 70-99%
- Super Critical CO_2 Separation Based on Molecular Weight and Structure
- Patented and unrivaled ability to separate Omega-3 components.

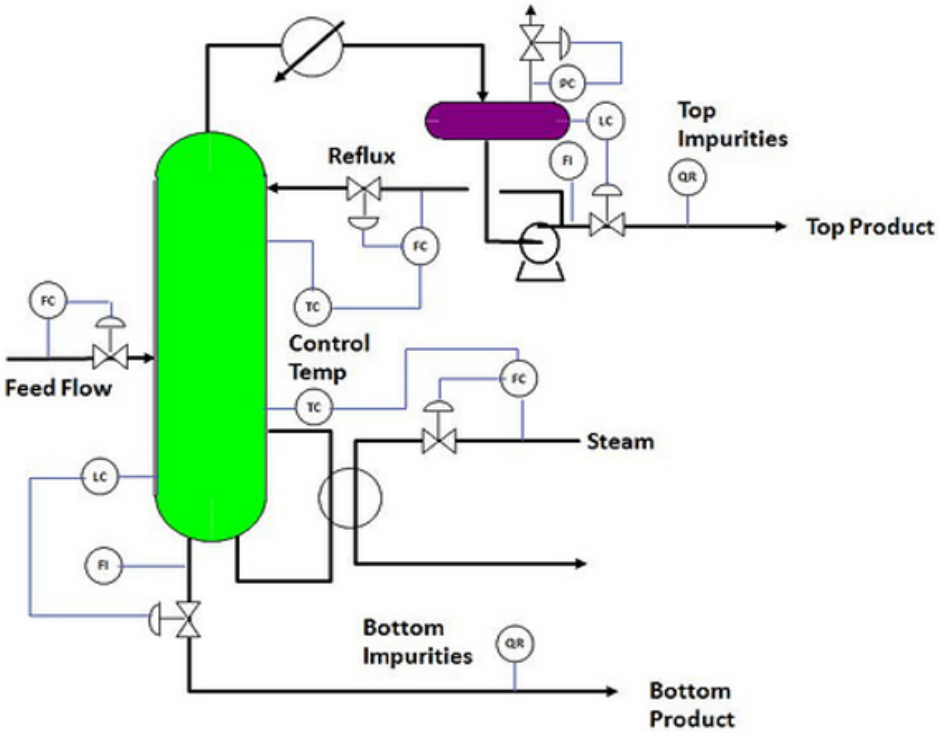
Silver Extraction 85-99%
- Separates on Grade Specific (4x & 5x) Unsaturation
- Ultra high concentration of EPA and DHA

Additional Processes:
- **SFE:** Supercritical Fluid Extraction CO_2 process which further removes impurities
- **Enzymatic Conversion:** Converts Ethyl Esters (EE) to Tri-glycerides (TG), Mono-glycerides, and Di-glycerides (DG)

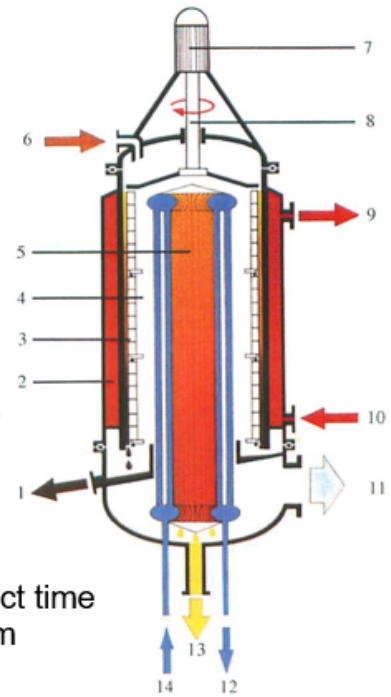
Por qué convertir TG en EE?



Destilación versus Destilación short-path



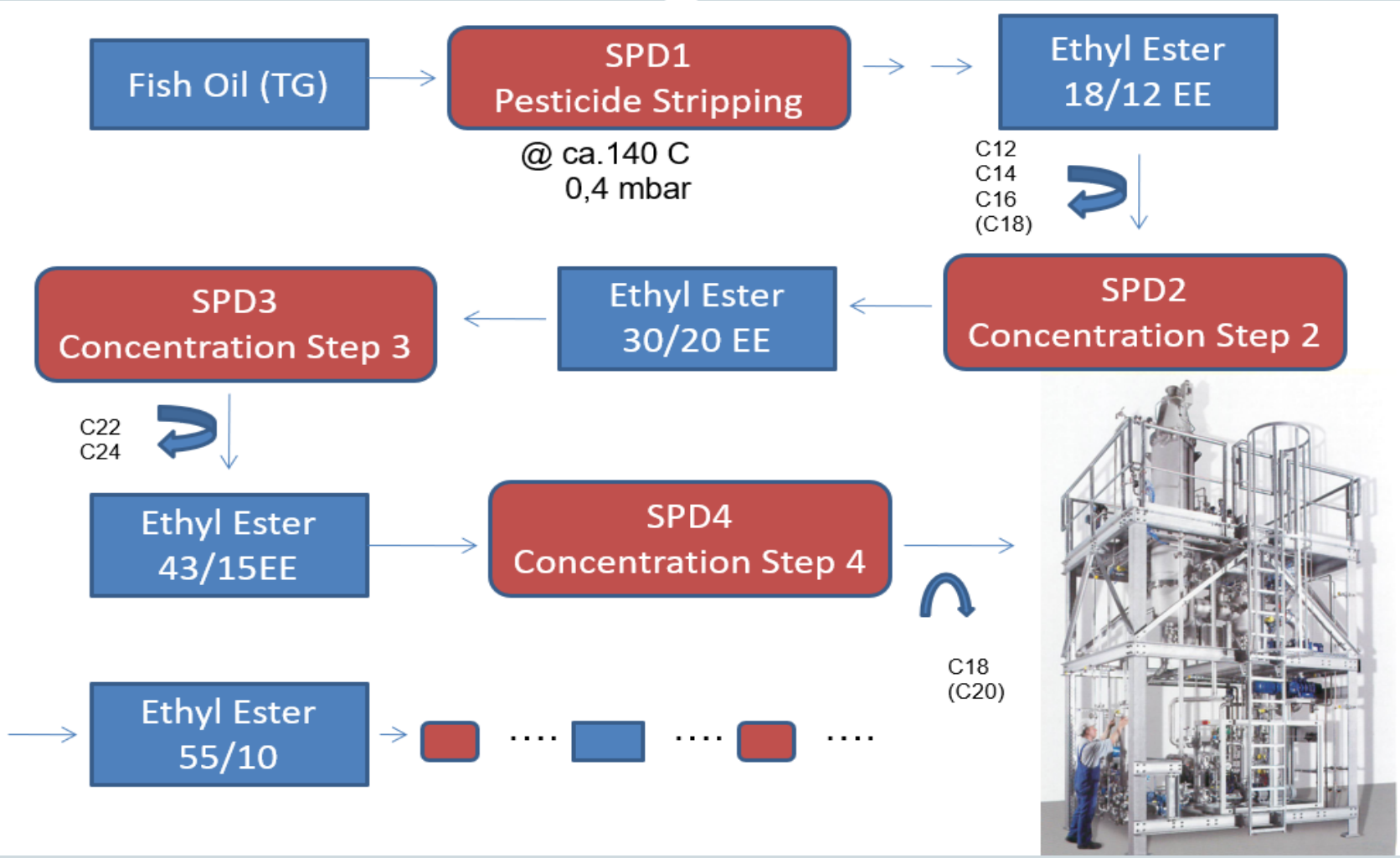
210-250 C. Long contact time
Ambient-strong vacuum



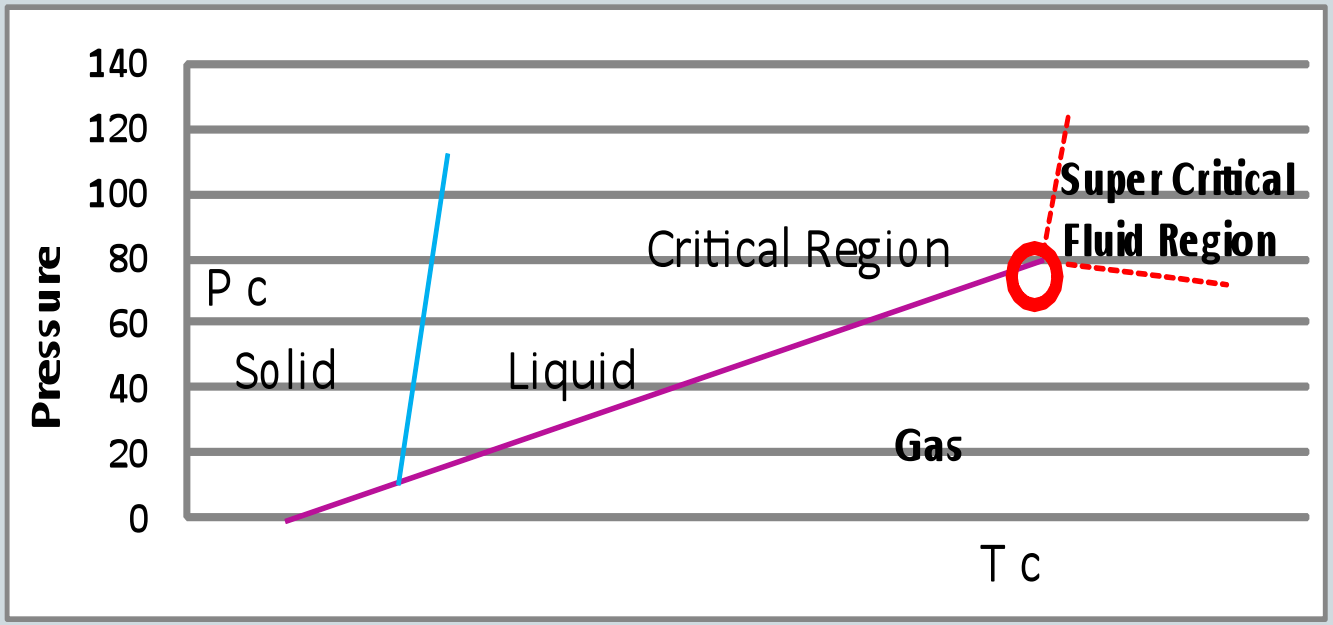
140 C. Short contact time
Very strong vacuum

1	Residue nozzle	8	Shaft with distribution plate
2	Heating jacket	9	Hot oil (in)
3	Roller wiper system	10	Hot oil (out)
4	Vacuum chamber	11	Vacuum nozzle
5	Inner condenser	12	Cooling media (out)
6	Feed nozzle	13	Destillate nozzle
7	Motor	14	Cooling media (in)

Fig. 7: Schematic design of a Short Path Distillator

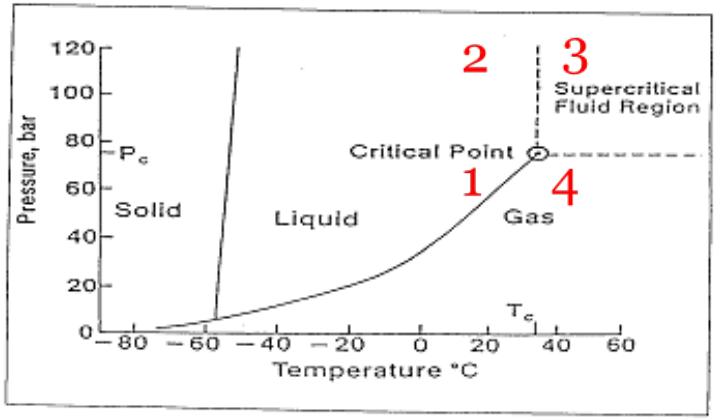

Fish Oil (TG)
SPD1
Pesticide Stripping
@ ca.140 C
0,4 mbar
Ethyl Ester
18/12 EE
C12
C14
C16
(C18)
SPD2
Concentration Step 2
Ethyl Ester
30/20 EE
SPD3
Concentration Step 3
C22
C24
Ethyl Ester
43/15EE
SPD4
Concentration Step 4
C18
(C20)
Ethyl Ester
55/10

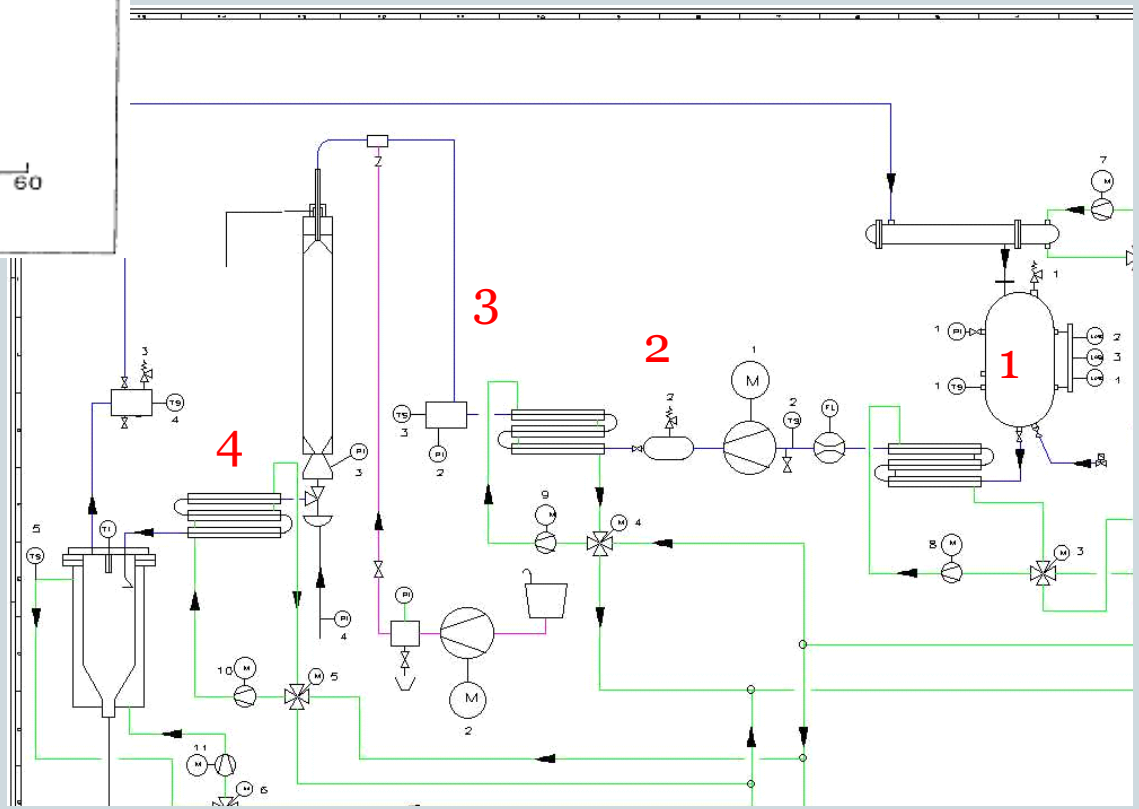
CO2 Super Crítico



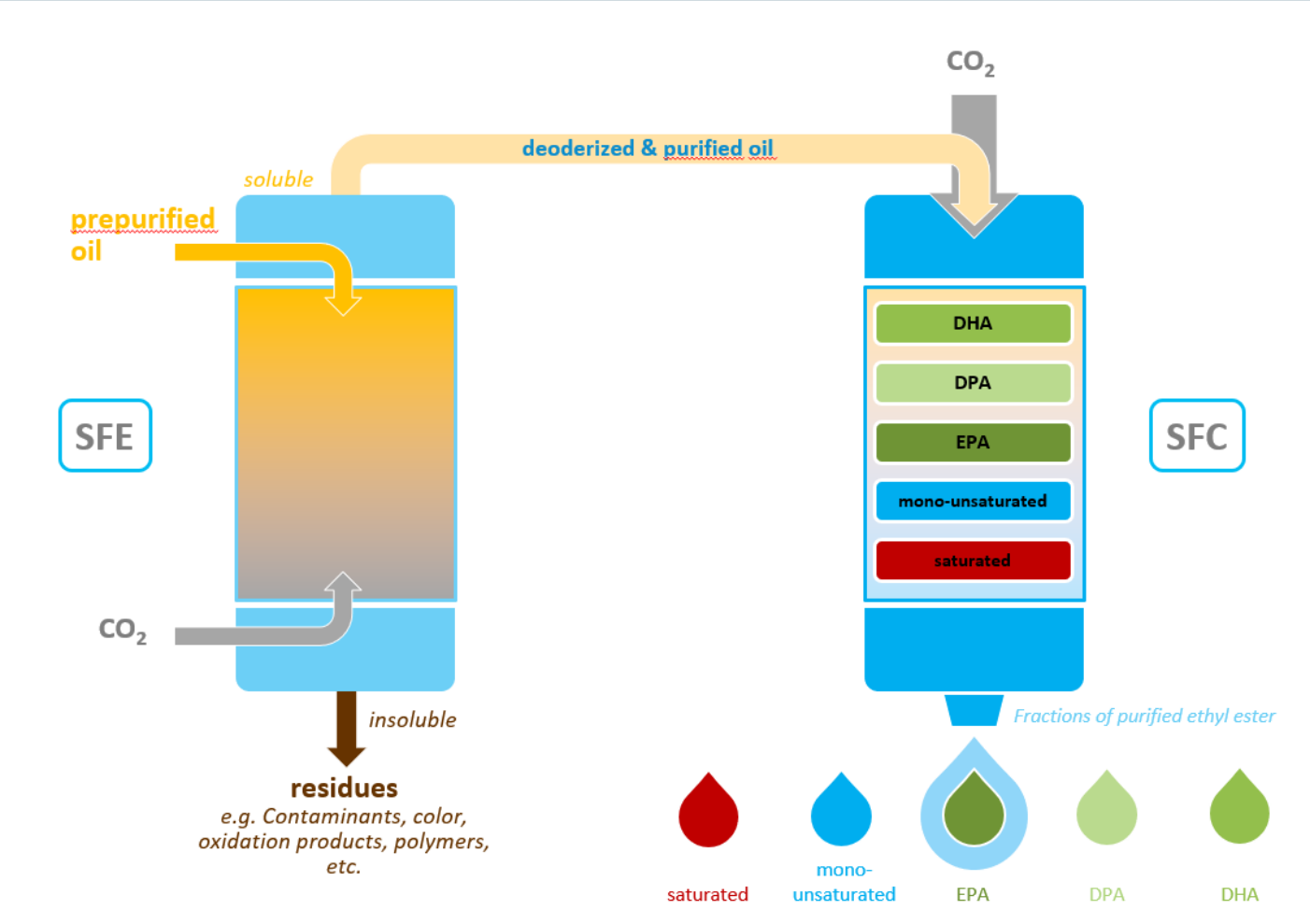
Mobile Phase CO2	Density [g/m]	Viscosity [g/cm s]	Diffusion Coefficient [cm²/s]	Preferred Columns
Gas	~ 10^{-3}	(1-3) -10^{-4}	0.1 -0.4	Capillary
Fluid	0.47 – 1.0	3-10^{-4} - 10^{-3}	(7-2) – 10^{-4}	Capillary and Packed Column
Liquid	0.6 – 1.6	(0.2-3) -10^{-2}	(2-0.2) – 10^{-5}	Packed Column

El proceso SFC

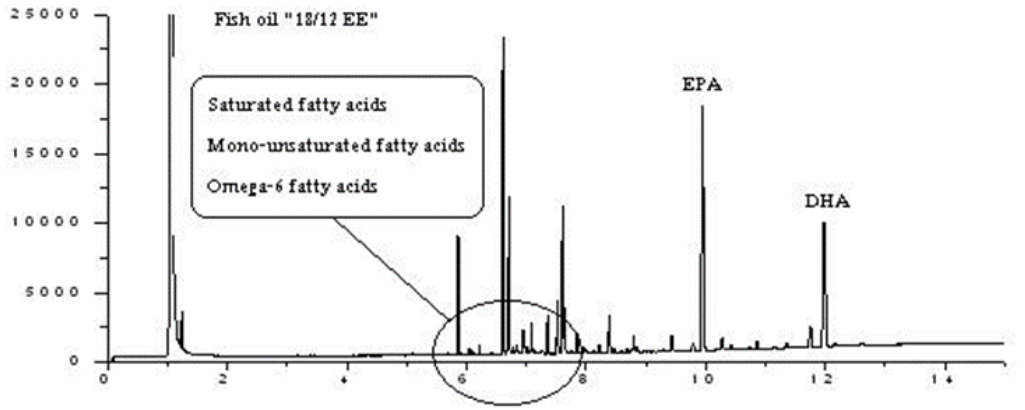


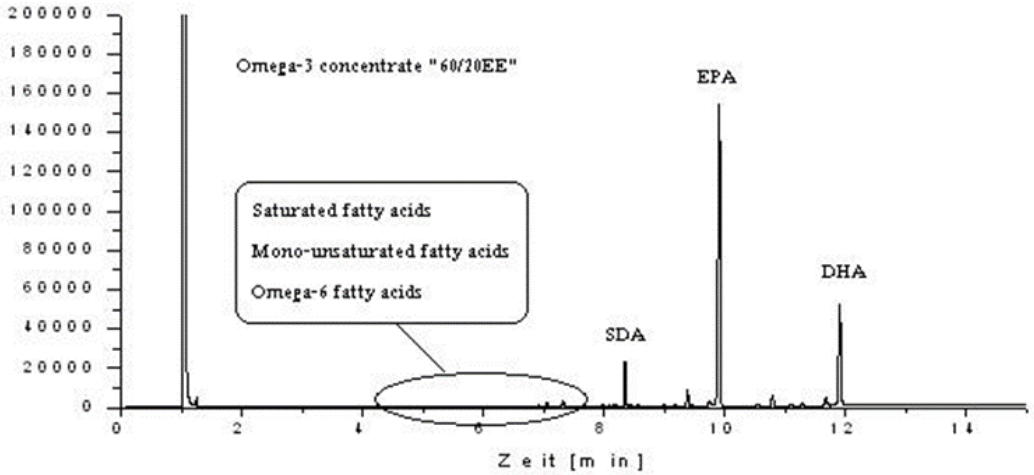


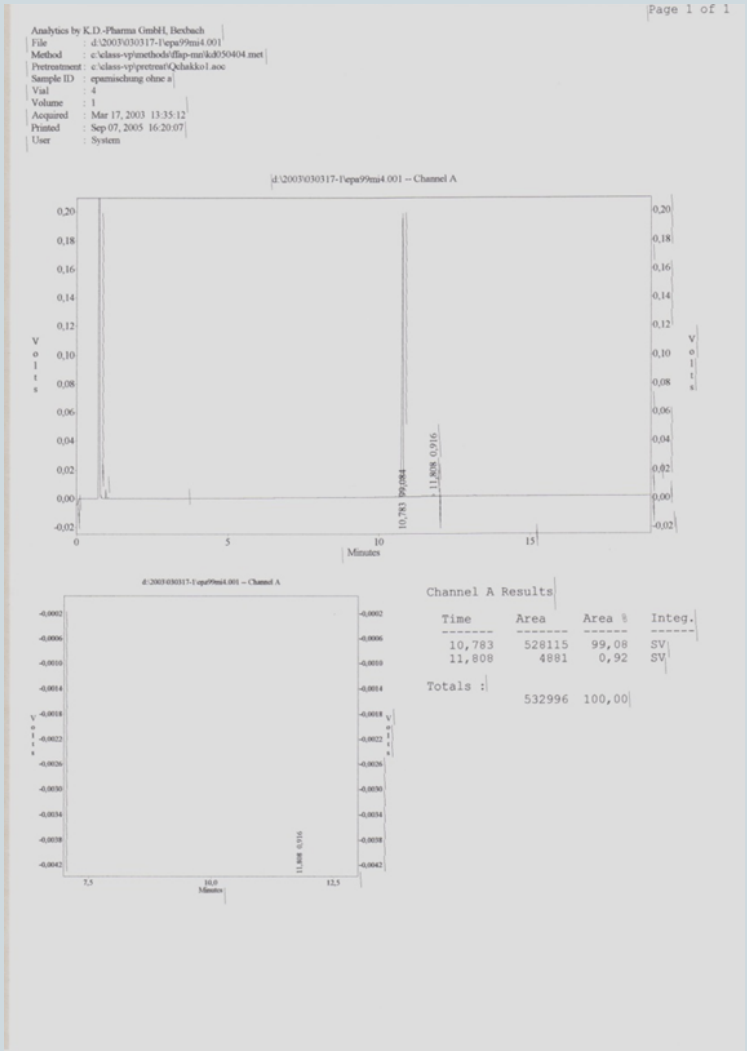
Tecnología SFC



SFC


Fish oil "18/12 EE"
Saturated fatty acids
Mono-unsaturated fatty acids
Omega-6 fatty acids
EPA
DHA
25000
20000
15000
10000
5000
0
0
2
4
6
8
10
12
14


Omega-3 concentrate "60/20EE"
Saturated fatty acids
Mono-unsaturated fatty acids
Omega-6 fatty acids
SDA
EPA
DHA
200000
180000
160000
140000
120000
100000
80000
60000
40000
20000
0
0
2
4
6
8
10
12
14
Zeit [min]

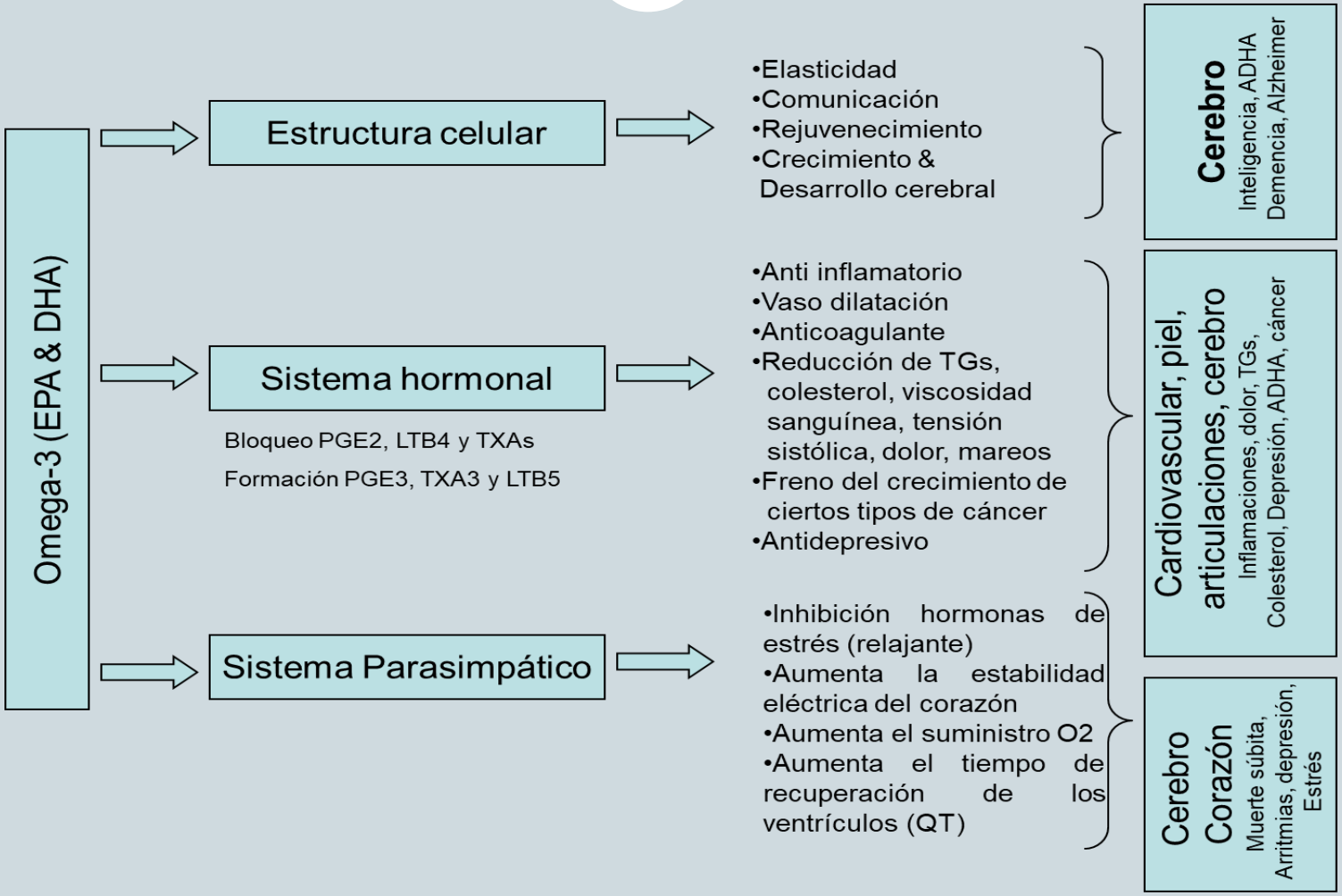

Page 1 of 1
Analytics by K.D.-Pharma GmbH, Bexbach
File : d:\2003\030317-1\epa99mi4.001
Method : c:\class-vp\methods\flap-mi\kd050404.met
Pretreatment : c:\class-vp\pretreat\Qchakko1.aoc
Sample ID : epamischung ohne a
Vial : 4
Volume : 1
Acquired : Mar 17, 2003 13:35:12
Printed : Sep 07, 2005 16:20:07
User : System
d:\2003\030317-1\epa99mi4.001 -- Channel A
Volts
Minutes
10,783 99,084
11,808 0,916
Channel A Results
Time Area Area % Integ.
10,783 528115 99,08 SV
11,808 4881 0,92 SV
Totals :
532996 100,00

Ventajas más importantes de SFC

- Altamente selectivo
- Sin estrés térmico (a bajas temperaturas)
- Sin disolventes tóxicos
- Máxima protección contra oxidación
- No hace falta eliminar disolvente después de la separación
- Un 99% de CO2 esta reciclado
- Condiciones garantizan máxima calidad y pureza

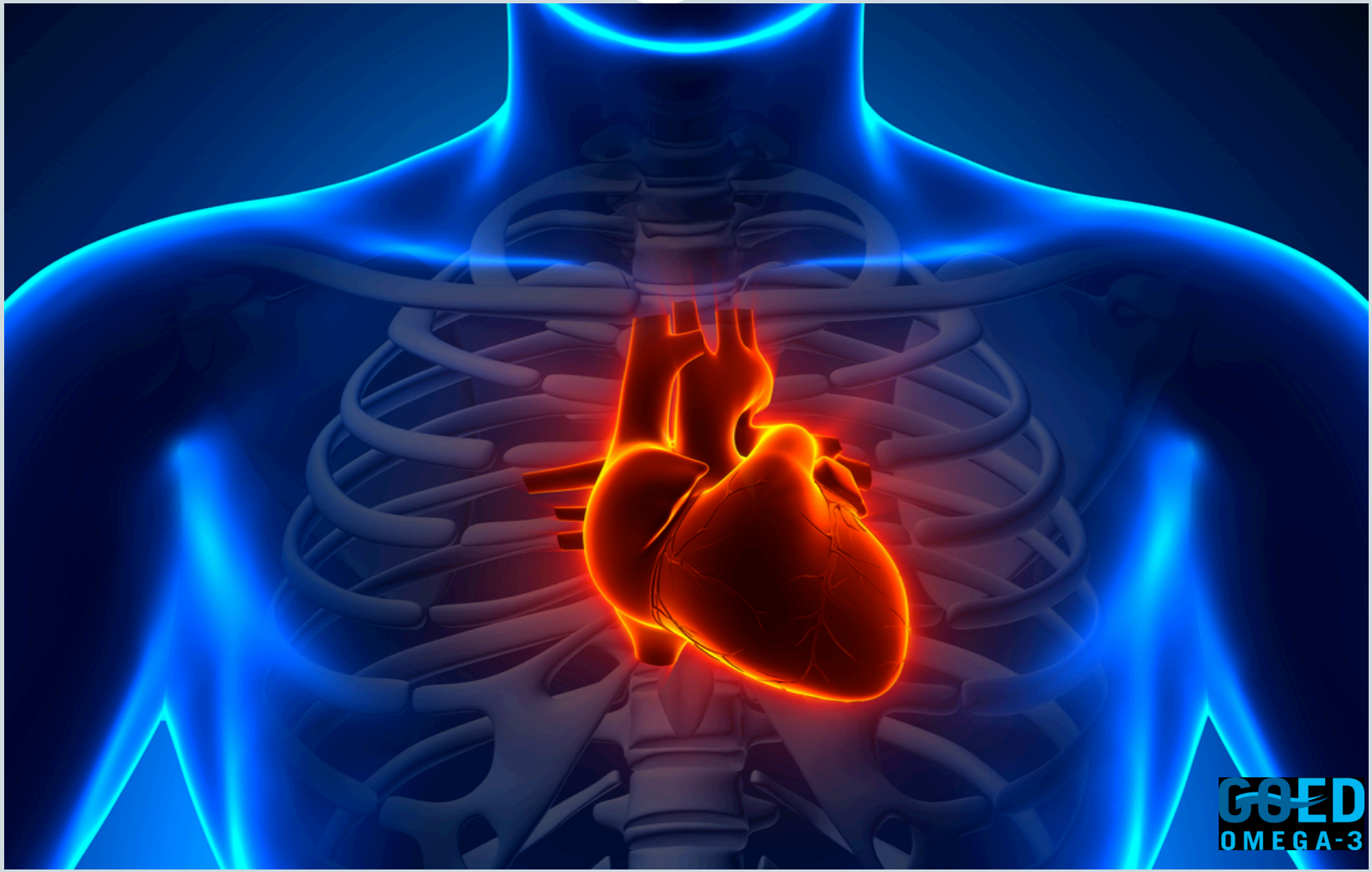
EPA & DHA: sus efectos saludables

Cómo actúan los omega-3 sobre nuestra salud?



www.omega3-homeshopping.com

Omega-3 & salud del corazón



DART – Dieta & Ensayo de Reinfarto (1989)

- RCT
- 2033 hombres con historial previo de IM

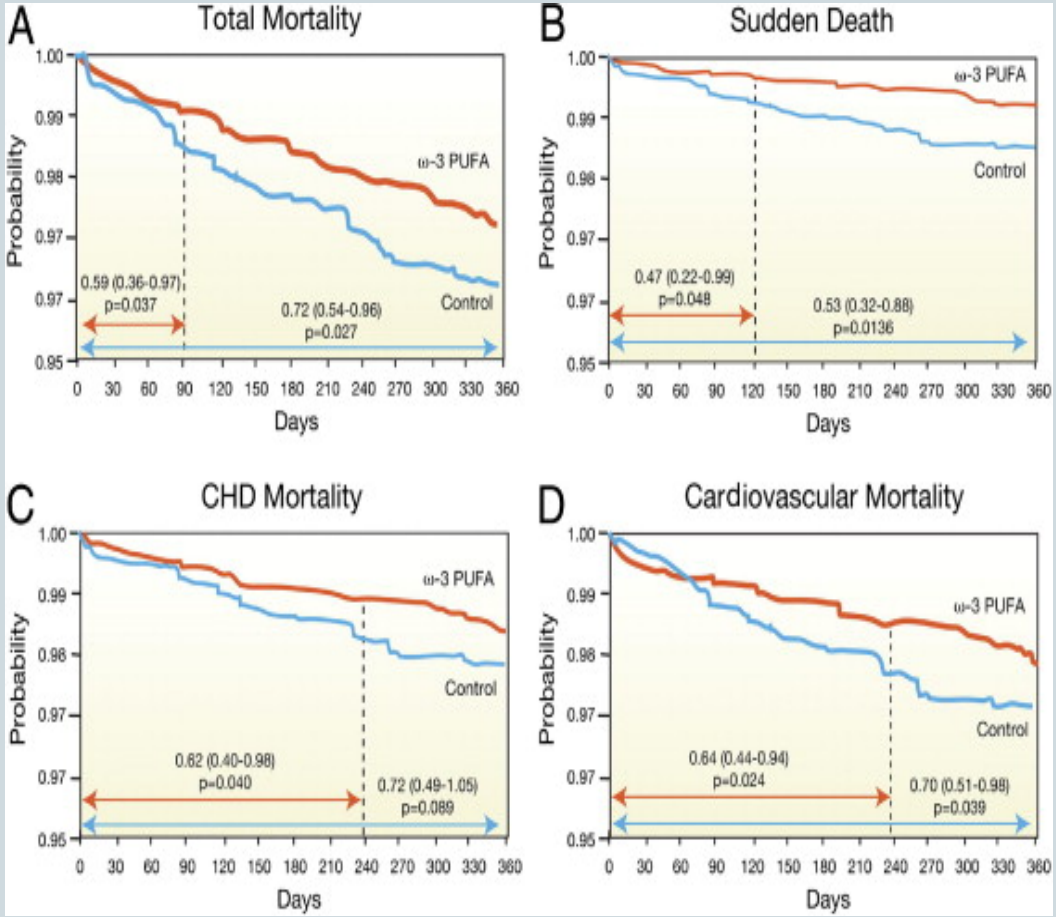
- **Resultados:** consumo de 2 raciones/a la semana de pescado azul
  - Reducido el riesgo de muerte por enfermedad isquémica del corazón
  - Reducidas todas las causas de mortalidad en un 29%

*Lancet 1989;334(8666):757-761.

GISSI Prevenzione (1999)

- RCT
- 11,324 adultos con historia de reciente IM
- Ensayo randomizado recibieron 850 mg EPA/ DHA vs no intervención

- **Resultados:** EPA/DHA redujeron el riesgo de todas las causas de mortalidad, muerte súbita, muerte coronaria y muerte cardiovascular.



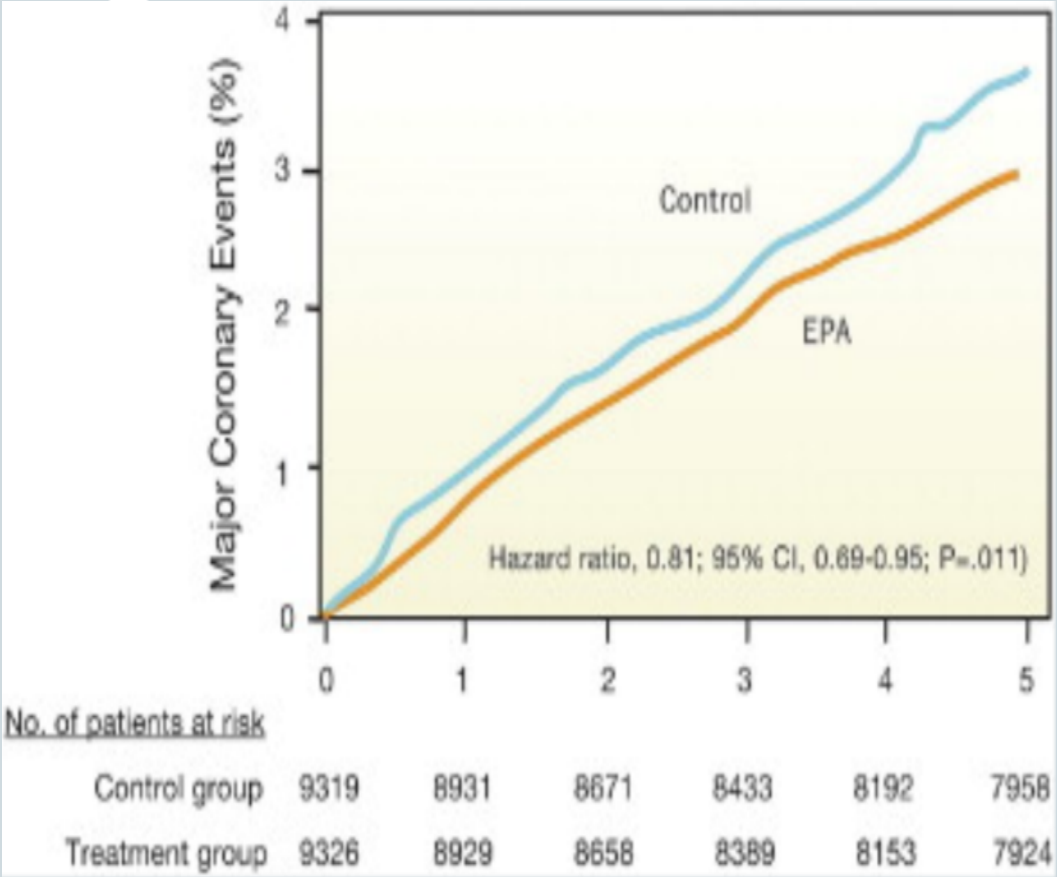
Reprinted, with permission, from GISSI-Prevenzione Investigators, 1999

*Lancet 1999;354(9177):447–455.

JELIS – Japan EPA Lipid Intervention Study (2007)

- 18,645 pacientes con hipercolesterolemia (70% mujeres)
- Randomizado recibieron solo estatinas o estatinas + 1,800 mg/d EPA
- Durante 5-años

- **Resultados:** el grupo de EPA tuvo19% riesgo reducido de eventos coronarios adversos



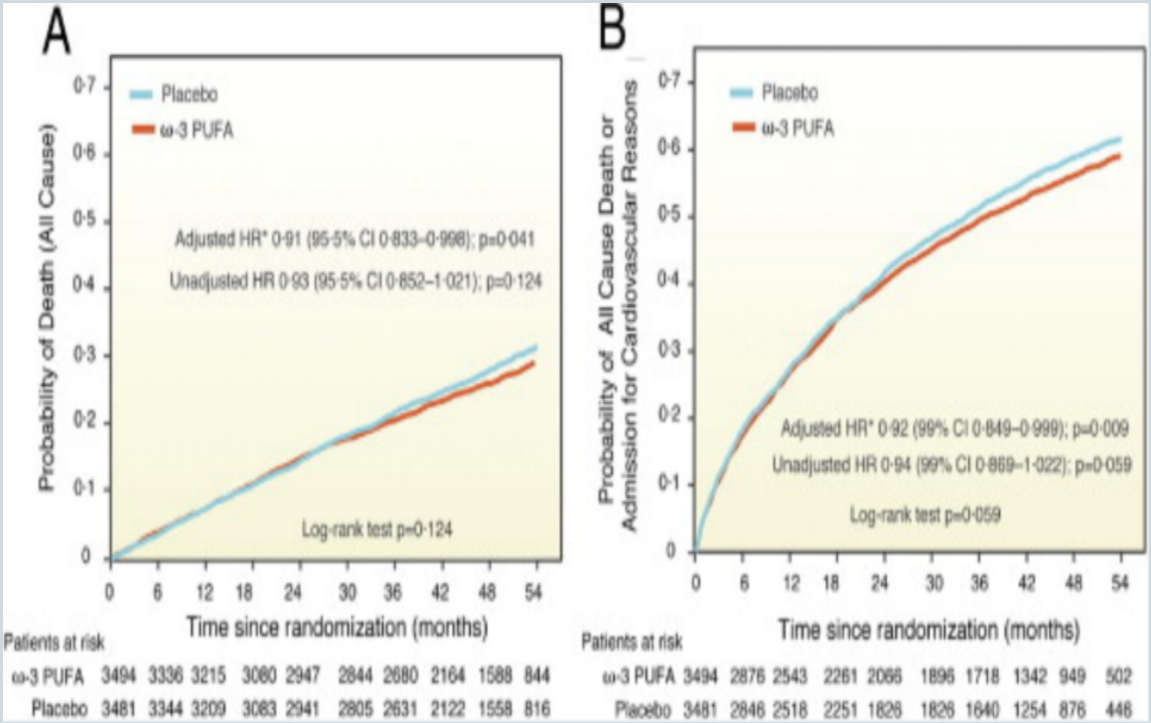
Reprinted, with permission, from Yokoyama et al., 2007

*Lancet 2007;369(9567):1090-1098.

GISSI-HF (2008)

- 7,000 pacientes con fallo cardiaco clase II-IV
- Randomizado reciben bien 1 g Lovaza (850-882 mg EPA+DHA), Rosuvastatina (10 mg), Ambos, o un placebo Dual

- **Resultados:** Los grupos O-3
  - ↓ mortalidad total
  - ↓ en CVD mortalidad

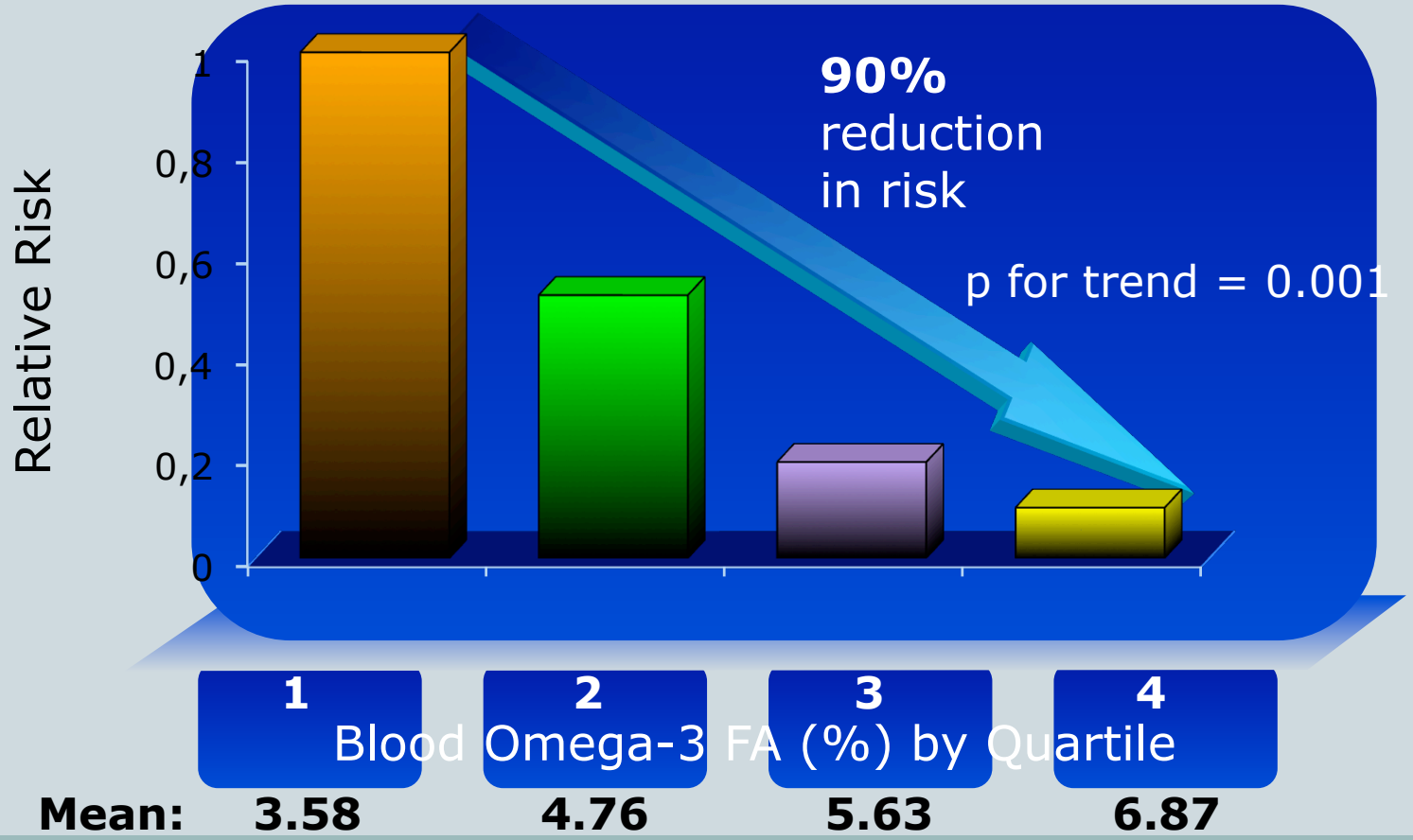


Reprinted, with permission, from the GISSI-HF Investigators, 2008

Lancet 2008;372:1223-1230..

Estudio Salud de los Médicos (2002)

Riesgo relativo de Muerte súbita cardiaca y Niveles de Omega-3 en Sangre



Albert CM et al. *N Engl J Med* 2002:346:1113-1118.

Investigación en curso

VITamina D y OmegA-3 Trial (VITAL)

- 25,874 hombres y mujeres de todo EE.UU.
- Toman diariamente suplementos de vitamina D_3 (2000 UI) u Omacor® (etil éster de ác. grasos omega-3), 1 g/d.
- Objetivo: si se puede reducir el riesgo de desarrollar cáncer, enfermedad cardiovascular, y ataque fulminante en gente que no tienen una historia previa de estas enfermedades

Investigación en curso

Reducción de episodios Cardiovasculares Con EPA – Ensayo de Intervención (REDUCE-IT)

- Objetivo: evaluar si Vascepa® (icosapent etil), combinado con una terapia de estatinas, es superior a la terapia con estatinas sola, cuando se usa como prevención en la reducción de eventos cardiovasculares a largo plazo en pacientes con alto riesgo con dislipidemia mixta.

Estrés

Estrés

Estrés

Procesamiento conciente → Cerebro

Procesamiento inconciente → Sistema nervoso autónomo

Sistema nervoso autónomo → Simpático / Parasimpático

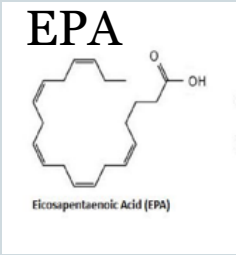
Efectos sobre el corazón

Simpático

- Activador
- Liberación de las hormonas de estrés
- Menos estabilidad eléctrica del corazón
- Aumento del riesgo de arritmias
- Menos oxígeno
- Disminución del tiempo de recuperación de los ventrículos
- Aumenta la coagulación de la sangre

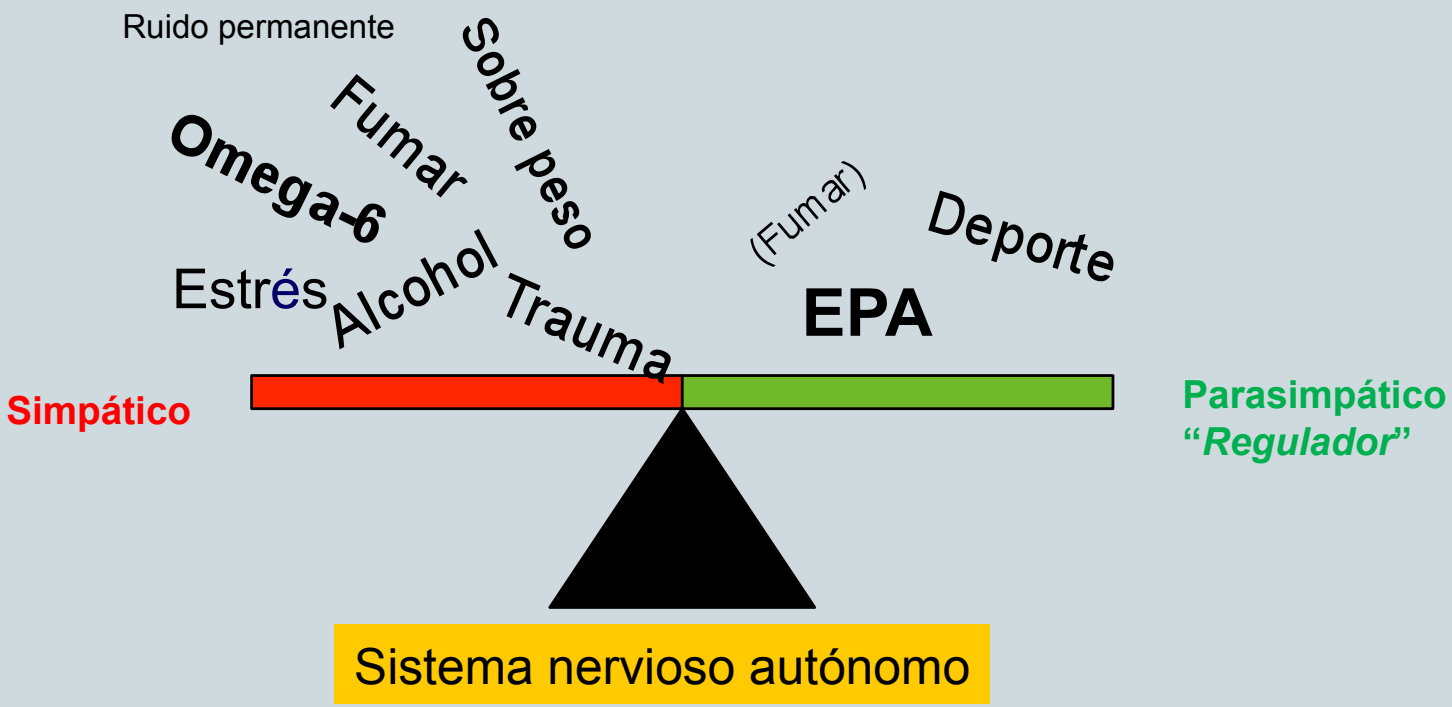
Parasimpático

- Relajante
- Inhibición de las hormonas de estrés
- Aumento de la estabilidad eléctrica del corazón
- Aumento del suministro de oxígeno
- Aumento del tiempo de la recuperación de los ventrículos (QT)
- Disminuye la coagulación, relaja las arterias



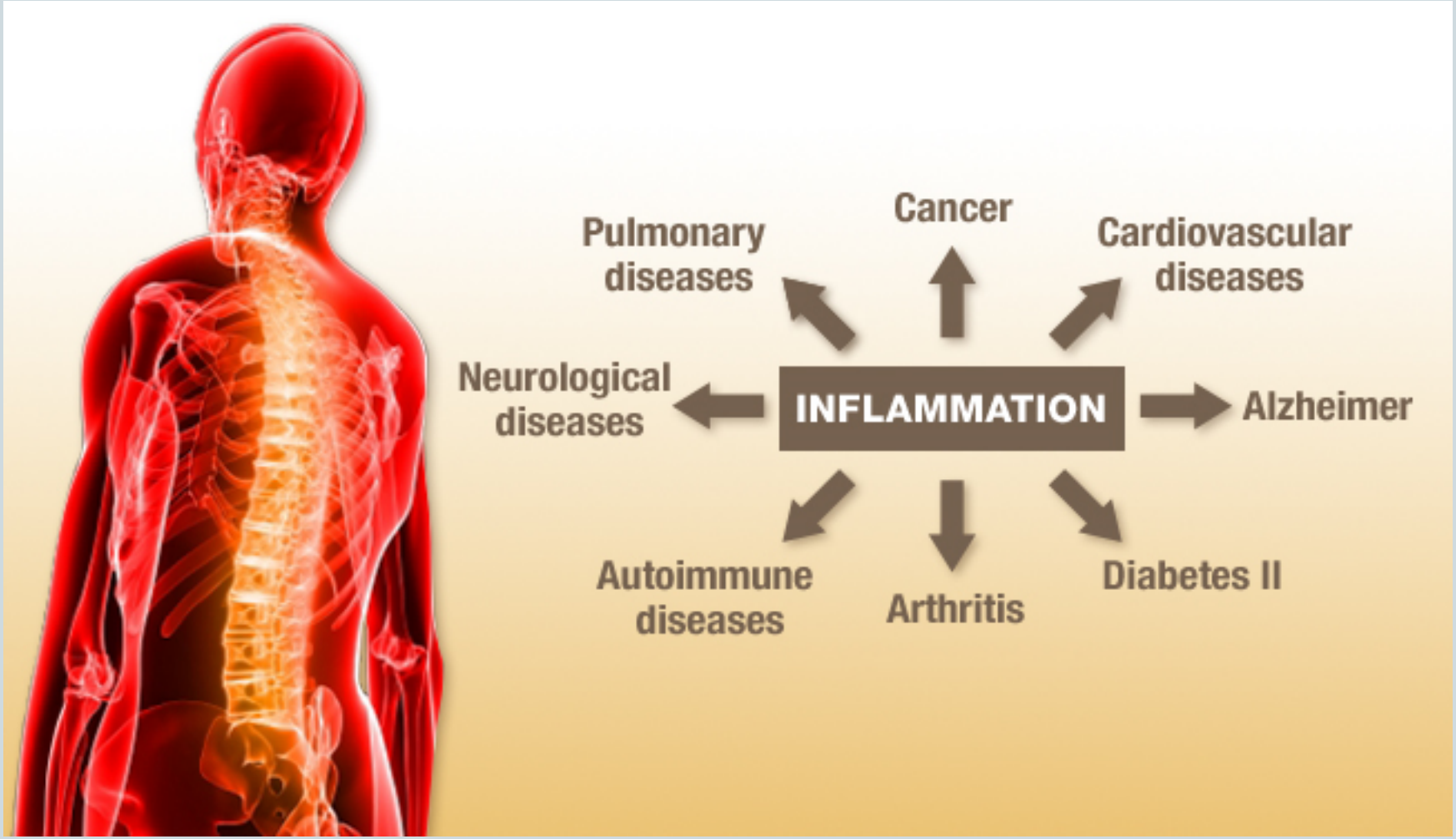
Según Prof. Wittling - **Zentrum für Neuropsychologische Forschung (ZNF) der Universität Trier, 2007**

Estrés – procesamiento inconsciente

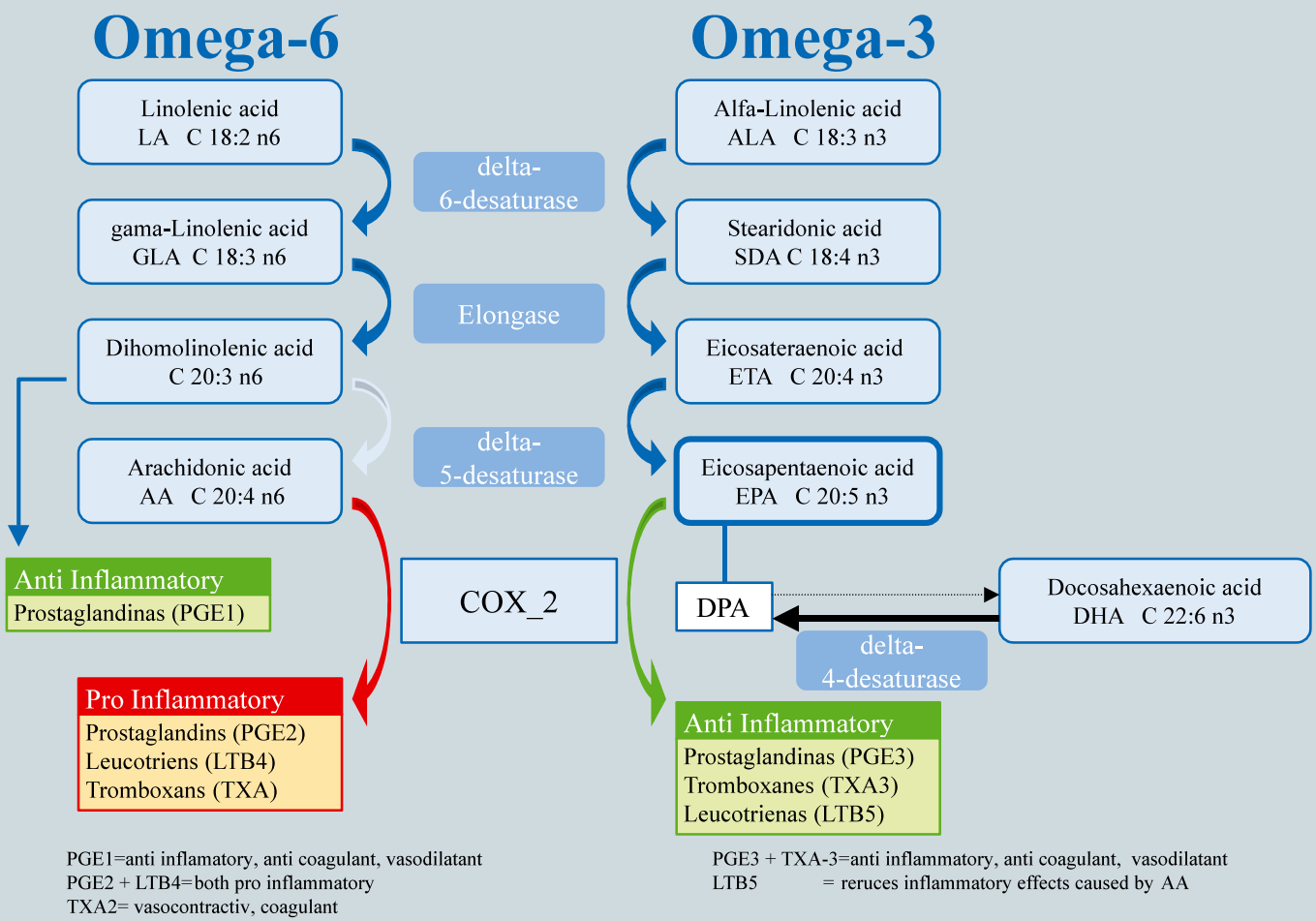


Simpático > Parasimpático = Alto riesgo de infarto
Parasimpático > Simpático = Bajo riesgo de infarto

Inflamación crónica



Omega3 y COX-2



PGE1=anti inflamatory, anti coagulant, vasodilatant
PGE2 + LTB4=both pro inflammatory
TXA2= vasocontractiv, coagulant

PGE3 + TXA-3=anti inflammatory, anti coagulant, vasodilatant
LTB5 = reruces inflammatory effects caused by AA

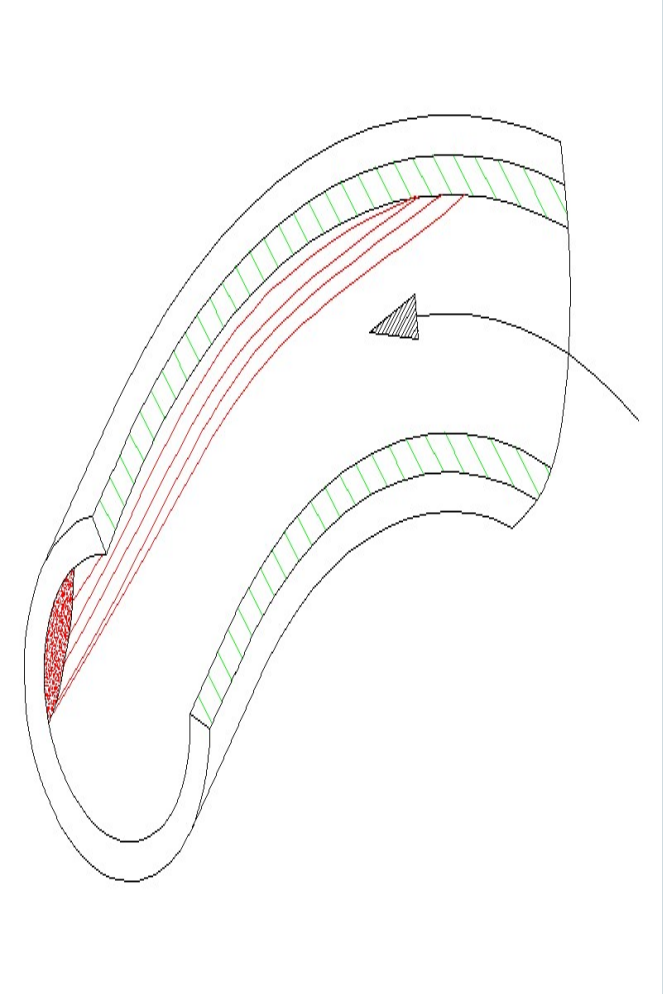
Arteroesclerosis

1. La zona marcada en rojo en el interior de la arteria es la zona que sufre más estrés debido a la colisión entre partículas de la sangre y la Intima.

2. Este estrés permanente provoca inflamaciones crónicas, especialmente en combinación con una dieta demasiado rica en Omega-6.

3. Estructura de la Intima cambia y es más permeable para los componentes que forman el deposito (placa).

4. El proceso de Arteroesclerosis comienza.



Arteroesclerosis

Ruptura de la Placa

- Ruptura del “tejido“
- Exposición de la placa
- Activación del mecanismo de coagulación
- Obstrucción de la arteria
- Infarto

www.omega3-homeshopping.com

Artritis reumatoide

Una enfermedad inflamatoria crónica de las articulaciones, que origina dolor, rigidez, hinchazón y pérdida de movilidad.

•Enfermedad auto inmunitaria.

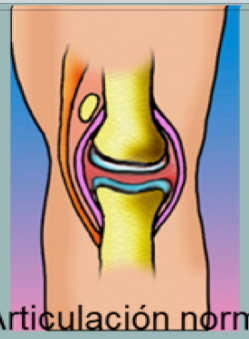
•Propio sistema inmune ataca a las articulaciones.

Niña de 9 años

Ingr. Activo: **EPA** y DHA

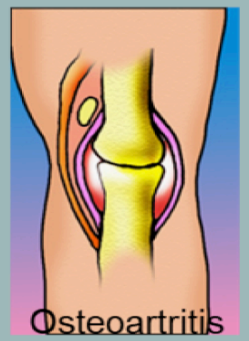
Dosificación: 1 – 3 g **EPA y** DHA/día

Omega-3 no puede curar ni prevenir la A.R. pero sí puede reducir la inflamación y disminuir los síntomas.



Articulación normal

Artritis reumatoide



Osteoartritis

PSORIASIS

... Alteración inflamatoria de la piel (aprox. 2 % de población mundial), muy frecuente, caracterizada por brotes frecuentes de erupción en placas rojas escamosas, de predominio sobre codos, rodillas, tronco, manos/uñas y cuero cabelludo.

Ingr. Activo: **EPA** y DHA
Dosificación: 3 g **EPA** y DHA/día

Omega-3 no puede curar ni prevenir la Soriasis pero sí puede reducir la inflamación y disminuir los síntomas.

Colitis Ulcerosa & EPA

DDW 2016 and Clinical Gastroenterology and Hepatology
accepted for publication 2017

Eicosapentaenoic acid reduces fecal level of calprotectin and prevents clinical relapse in patients with Ulcerative Colitis (a double – blind, randomized, placebo controlled trial)

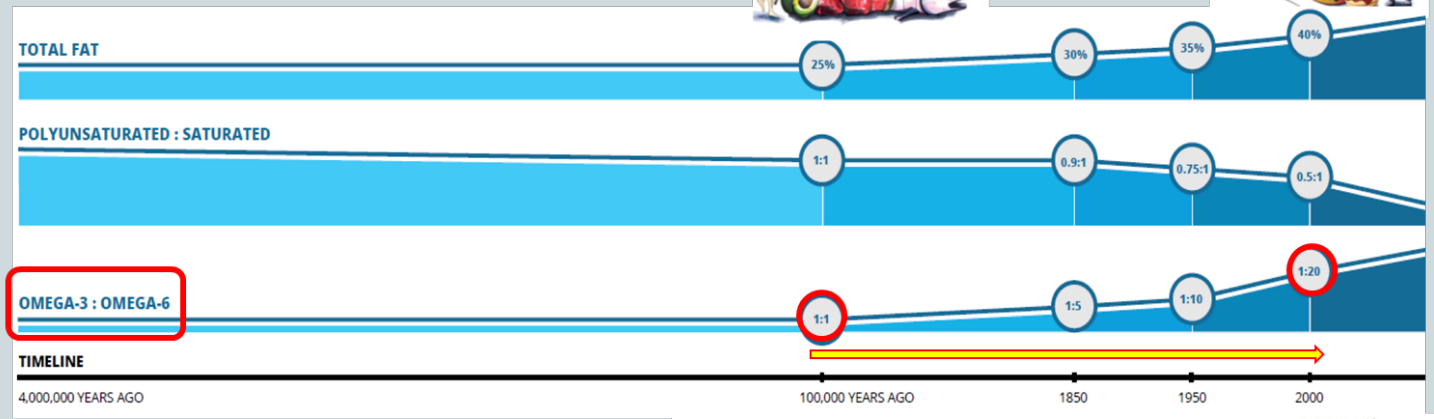
ClinicalTrials.gov: NCT02179372

Scaioli E, Sartini A, Bellanova M, Campieri M, Festi D, Bazzoli F, **Belluzzi A**

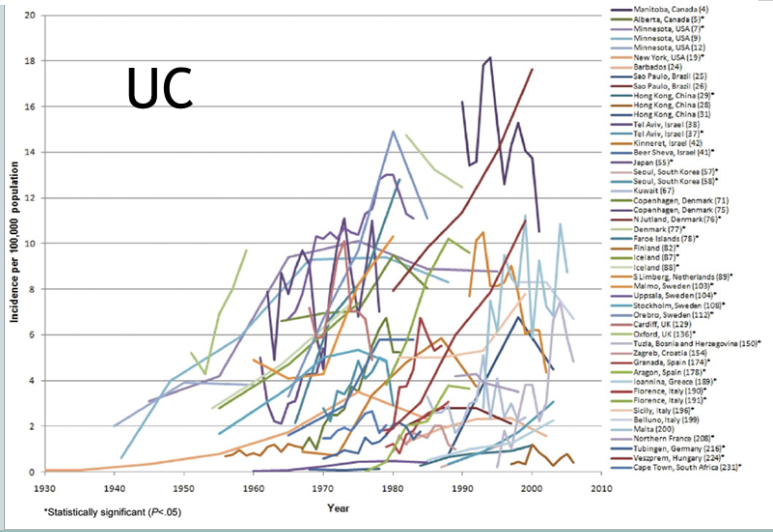
Department of Medical and Surgical Sciences
S. Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, Italy

Omega 3/6 ratio e incidencia CU

IBD: In food we trust …



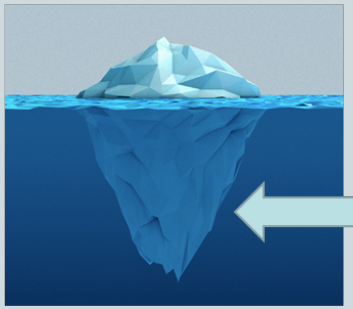
- ↓ ratio n-3/n-6 → ↑ UC incidence
- ↑ n-3 intake → ↓ UC incidence



Tjonneland 2009, De silva 2010, Molodecky 2012, Ananthakrishnan 2014, Lee 2015, Marion-Letellier 2016, Lewis 2017

Colitis ulcerosa, calprotectina fecal & riesgo de recaída

Ulcerative colitis in clinical remission: stratifying relapse risk

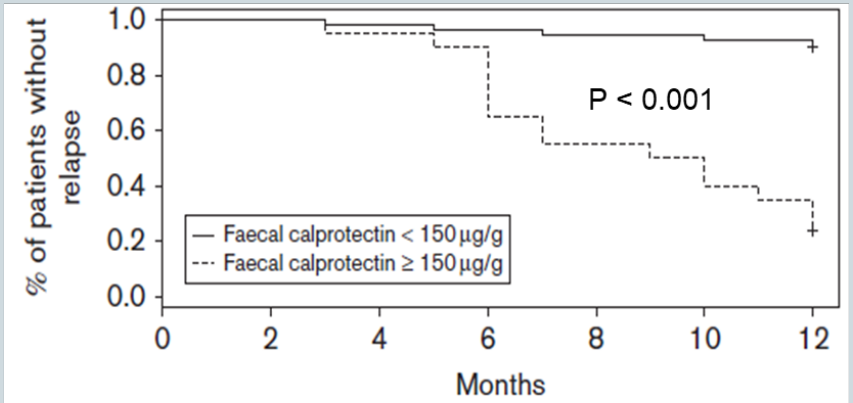


Tissue inflammation and ↑ **fecal calprotectin** before symptoms

Fecal calprotectin for selection of UC patients at ↑ risk of relapse

Low Risk

< 150 µg/g



High Risk

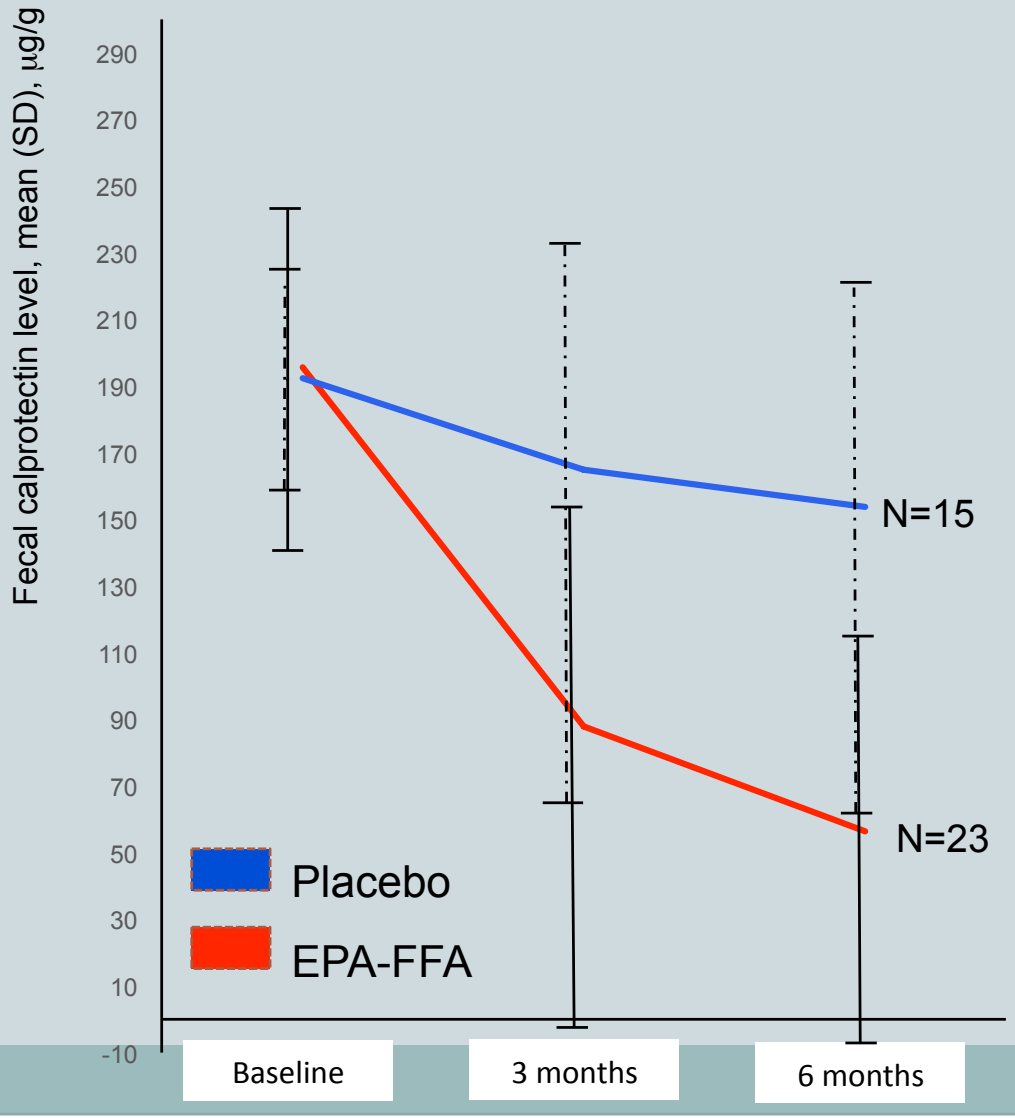
≥ 150 µg/g

Costa 2005, Gisbert 2009, Garcia-Sanchez 2010, Yamamoto 2014, Scaioli 2015

Relapse is preceded by ↑ fecal calprotectin level at least 3 mo before

de Vos 2013, Jauregui-Amezaga 2014, Molander 2015

Prevención de recaída clínica en Colitis Ulcerosa



Pacientes que mantuvieron una tendencia a la remisión clínica (N=38): desde el punto de partida al mes 3 y 6, entre los grupos

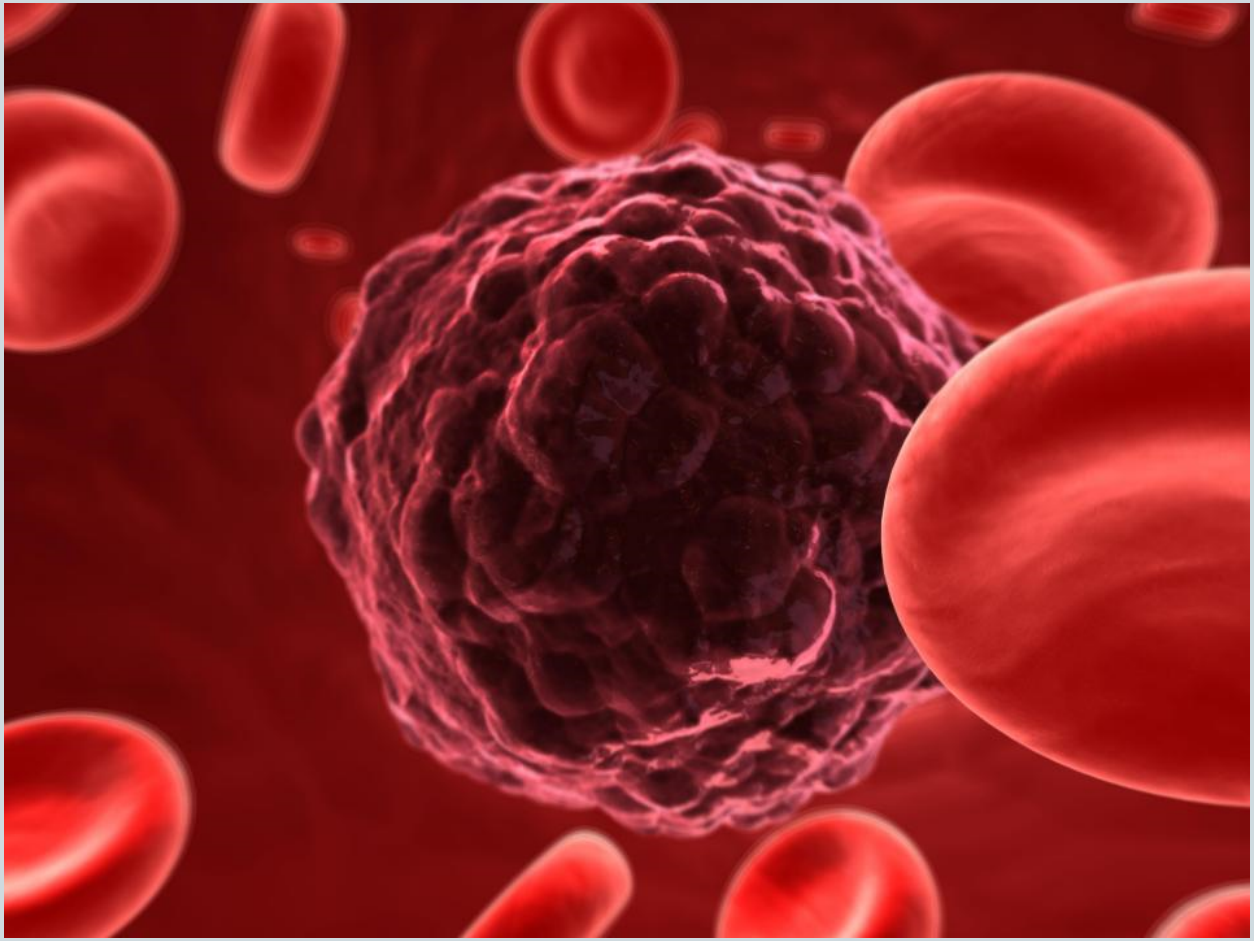
DDW 2016 and Clinical Gastroenterology and Hepatology
accepted for publication 2017

Eicosapentaenoic acid reduces fecal level of calprotectin and prevents clinical relapse in patients with Ulcerative Colitis (a double - blind, randomized, placebo controlled trial)
ClinicalTrials.gov: NCT02179372

Scaioli E, Sartini A, Bellanova M, Campieri M, Festi D, Bazzoli F, Belluzzi A

Department of Medical and Surgical Sciences
S. Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, Italy

Cáncer e.g. cáncer colorrectal

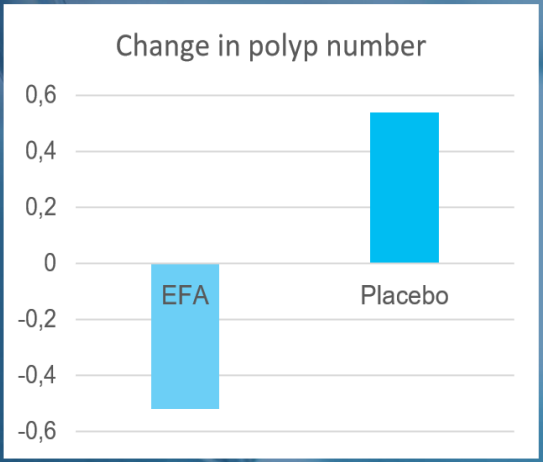


EPA-FFA y cáncer colorrectal

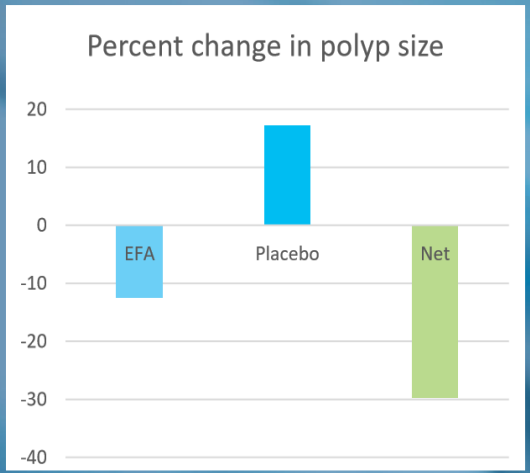
EPA-FFA tratamiento de PAF (Familial Adenomatous Polyposis)

Phase II Efficacy Results

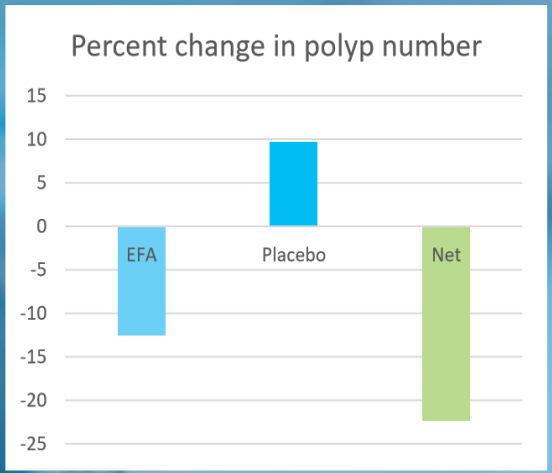
- Statistically significant difference for the primary endpoint change in polyp number after 6 months of treatment
- Statistically significant differences in key secondary endpoints



Primary endpoint p = 0.0046



Secondary endpoint p = 0.0270



Secondary endpoint p = 0.0122

Cáncer: EPA o DHA?

AA (n6):

- Proinflamatorio
- Estimula el crecimiento
- Estimula angiogénesis

DHA (n3):

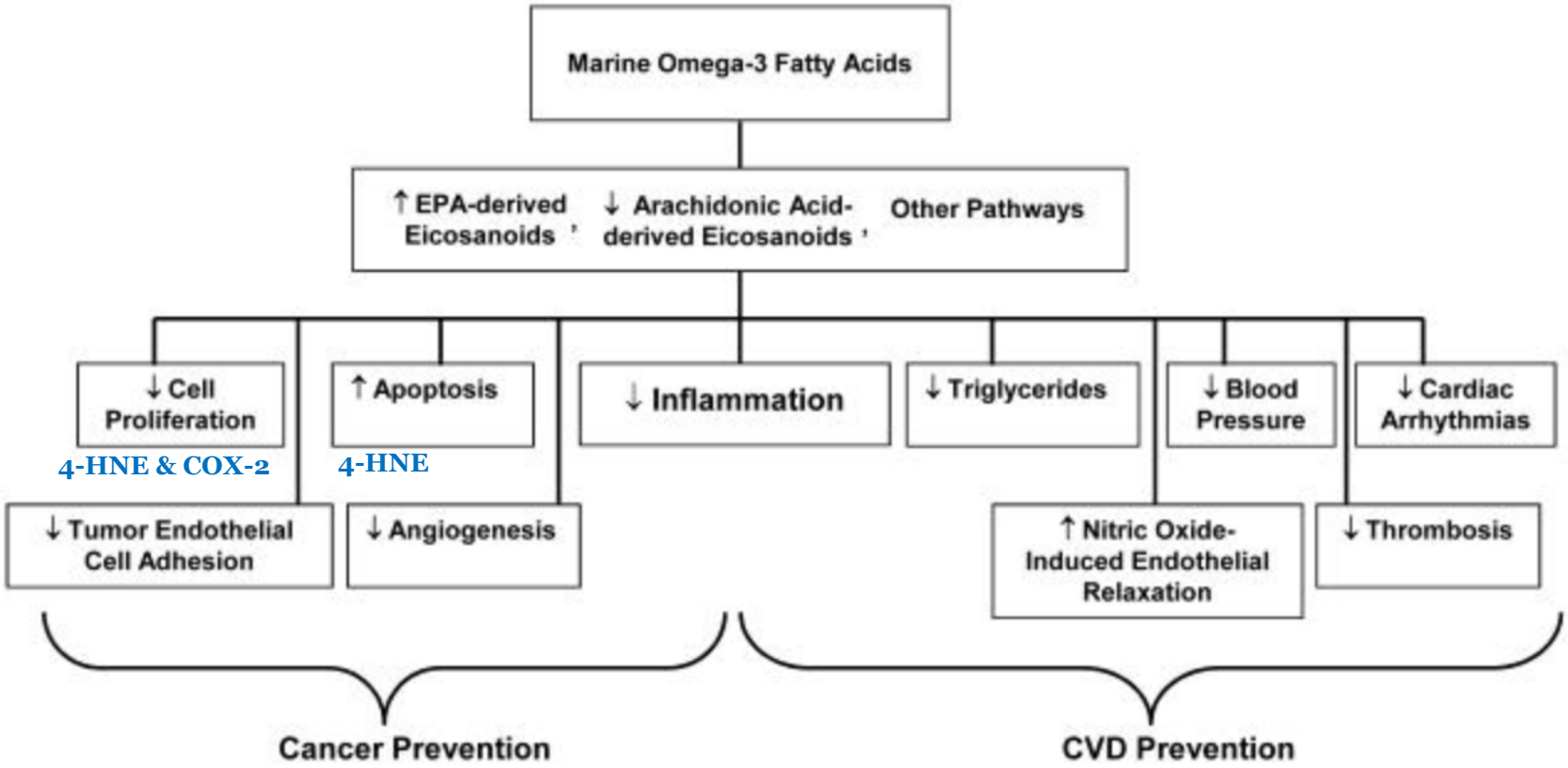
- Aumenta la fluidez y con esto la permeabilidad de las membranas celulares del cáncer , lo cual permite que la quimioterapia sea más efectiva.
- Reduce angiogénesis
- Anti inflamatorio

EPA (n3)

- Antiinflamatorio
- Reduce angiogénesis
- Anti depresivo
- No se pierde tanto peso corporal durante la quimio

Mejor ambos (EPA +DHA) mín. 3 a 5 gr por día.

Omega3 Corazón & Cáncer



Salud del Cerebro

Depresión & Sueño

EPA es necesario para la formación de **Serotonina** ("la hormona que te hace sentir bien"), **Dopamina** y **Melatonina** (esenciales para un buen descanso nocturno)

Tryptophan

↓ Tryptophanehydroxylase (TPM)

5-hydroxytryptophan

↓ **EPA** Amino acid decarboxylase (DDC)

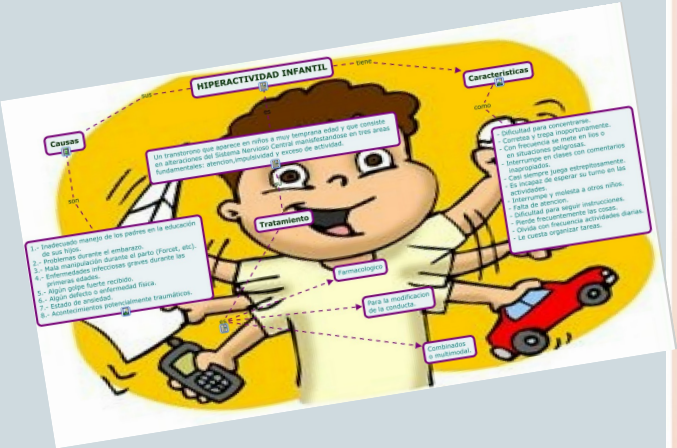
(Rate limiting step, Omega-3 – especially EPA regulate the activity of the DDC and Other enzymes involved)

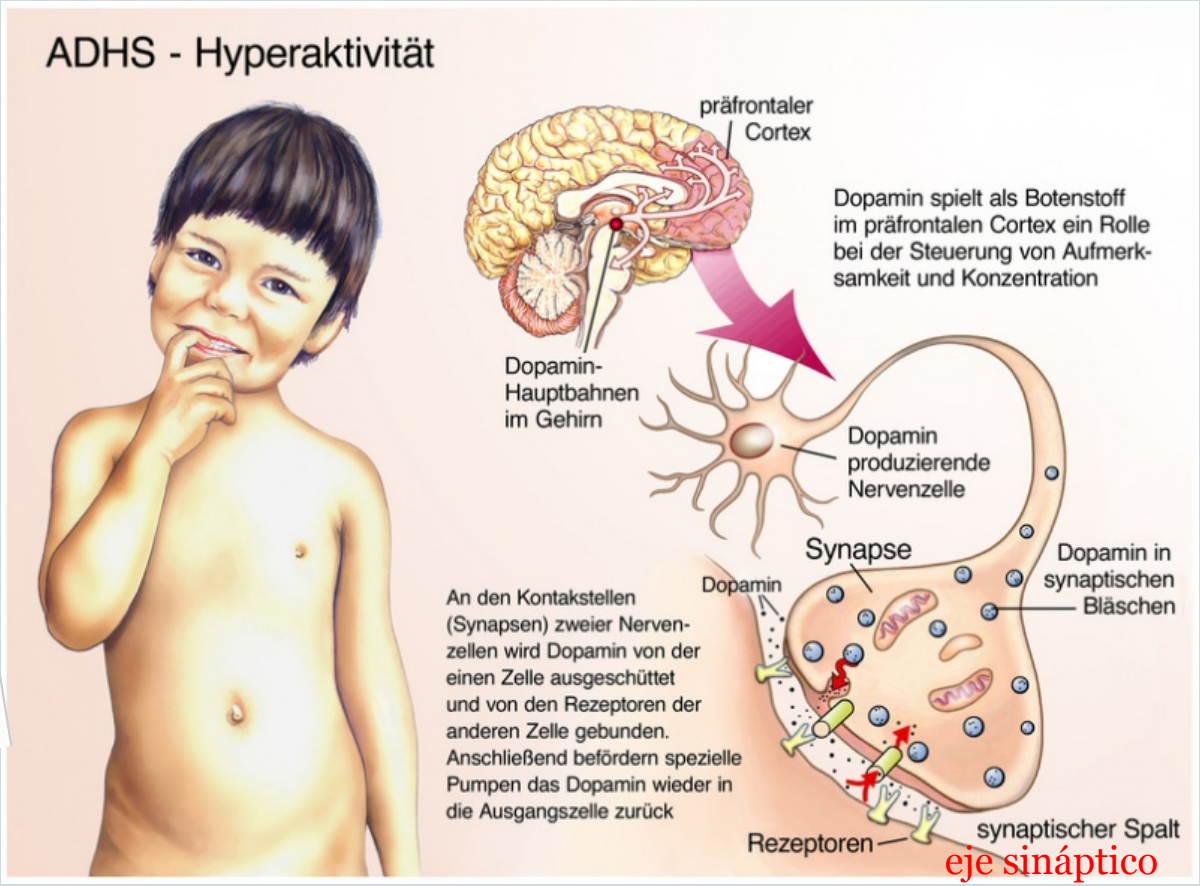
Serotonin *"Feel good Hormone", "anti stress hormone"*

↓

Melatonin *"natural sleeping drug"*

TDAH - Trastorno del Déficit de Atención con Hiperactividad





TDAH - Trastorno del Déficit de Atención con Hiperactividad

La concentración de DHA y Dopamina en el eje sináptico parece jugar un papel clave en la atención y el comportamiento social

- Muchos niños diagnosticados con TDAH tienen en común un nivel muy bajo de omega-3 en su sangre y en los tejidos corporales.
- EPA + DHA incrementan la concentración de dopamina en el cerebro (por lo tanto siguen el mismo mecanismo de acción que los medicamentos)
- Estudios clínicos doble ciego mostraron: que una dosis de 600 mg EPA+DHA por día resultaron después de 3-6 meses en resultados positivos similares comparados a la medicación estándar. De todos modos, no todos los niños afectados tuvieron los mismos resultados.

N. Sinn, J. Bryan: *Effect of supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients on learning and behavior problems associated with child ADHD*. In: *J Dev Behav Pediatr*. 28, 2007, S. 82–91.

A. J. Richardson, P. Montgomery: *The Oxford-Durham study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder.* In: *Pediatrics*. 115, 2005, S. 1360–1366.

J. Frölich, Manfred Döpfner: *Die Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren – eine wirksame Behandlungsoption?* In: *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*. 36, 2008, S. 109–116.

Panorama de demencia & alzheimer en 40 años

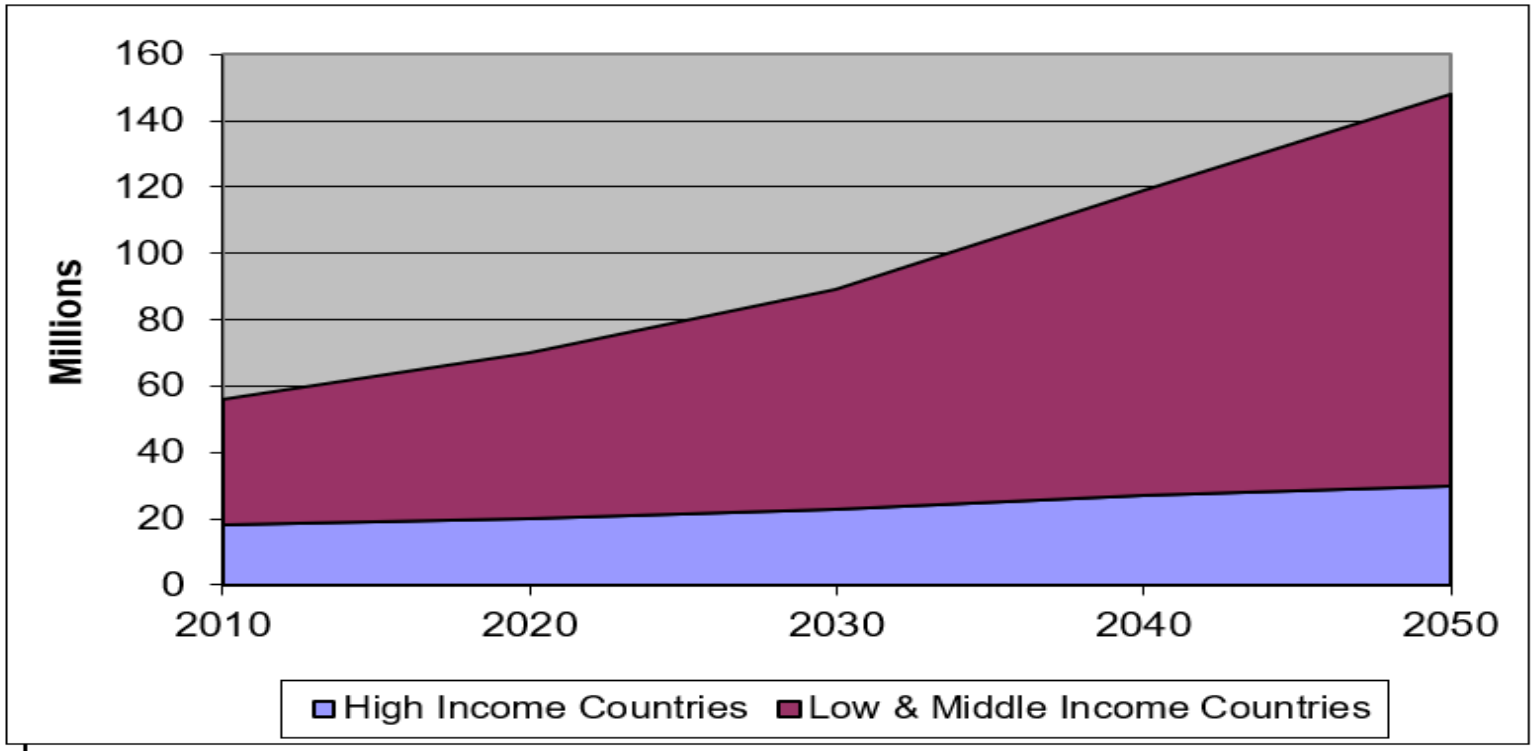


Figure 27: 40 year forecast for the development of dementia and Alzheimer Disease in the high income countries and in the middle-to low income countries (175)

(175) World Alzheimer Report 2009 –Excecutive Summary. www.alz.org/national/documents/report

Demencia & Alzheimer

- 30% materia gris esta compuesto de DHA
- 14 mil millones de células (neuronas) conectadas a través de "brazos" (axones) y terminando en sinapsis (punto de intercambio de información).
- Los axones transportan la información (impulso eléctrico) de una célula a la otra.
- Para evitar "cortocircuitos" las axones tienen una capa de protección (Mielina) con alta concentración en DHA (aumenta fluidez y elasticidad)
- Con los años la capa de mielina oxida y si no hay bastante DHA en nuestra dieta para reponer el DHA gastado, se empieza a deteriorar. → cortocircuitos → perdida de función del cerebro.
  - Studio "Gunma National University Medical Department, Japan": pacientes mostraron una mejora de 65% en los síntomas de demencia después un tratamiento con DHA

Mielina, DHA & Alzheimer

DEFINICIÓN DE MIELINA

La **mielina** se sitúa en el sistema nervioso, formando **vainas** que se encargan de rodear los axones de las neuronas. Se trata de un sistema de bicapas fosfolipídicas constituidas por **esfingolípido**, que posibilita la transmisión de los impulsos nerviosos a las diversas regiones corporales mediante un efecto aislante.

https://www.sharecare.com/health/brain/brain-contain-fat

Songela Chen et.el.. n-3 PUFA supplementation benefits microglial responses to myelin pathology. *Nature, Scientific Reports* **volume 4**, Article number: 7458 (2014)

Demencia & Alzheimer

- El cerebro puede reemplazar DHA gastado (oxidado) por DHA fresco (procedente de nuestra dieta)
- La oxidación de DHA es un proceso normal y es parte del envejecimiento. A menudo provocado por radicales libres → provocan inflamación crónica → células mueren (n6:n3!)
- El reemplazamiento de DHA ocurre por la noche mientras dormimos. Por eso es importante tomar un suplemento DHA con la cena. 4-5h más tarde llega la max. concentración de DHA en la sangre.
- DHA dentro la mielina también puede ser reemplazado,
- EPA + DHA estimulan la formación de mielina nueva

Cómo corregir el desequilibrio?

Cómo corregir el desequilibrio n6:n3?

- Reducir las fuentes de omega-6 en la dieta
  - Productos cárnicos
  - Lácteos
  - Aceite de girasol, maíz, mantequilla, …
  - Nota: dos tablas a final de la documentación
- Comer más pescado azul – pero ojo con los contaminantes!
- Tomar un suplemento Omega-3 de alta calidad que aporta por lo menos 700-1000 mg EPA+DHA por día (como "prevención").
- Para un "tratamiento" necesitamos un mínimo de 1000-2000 mg EPA y/o DHA cada día.
- Efectos notable después 3-6 semanas

Composición grasas animales

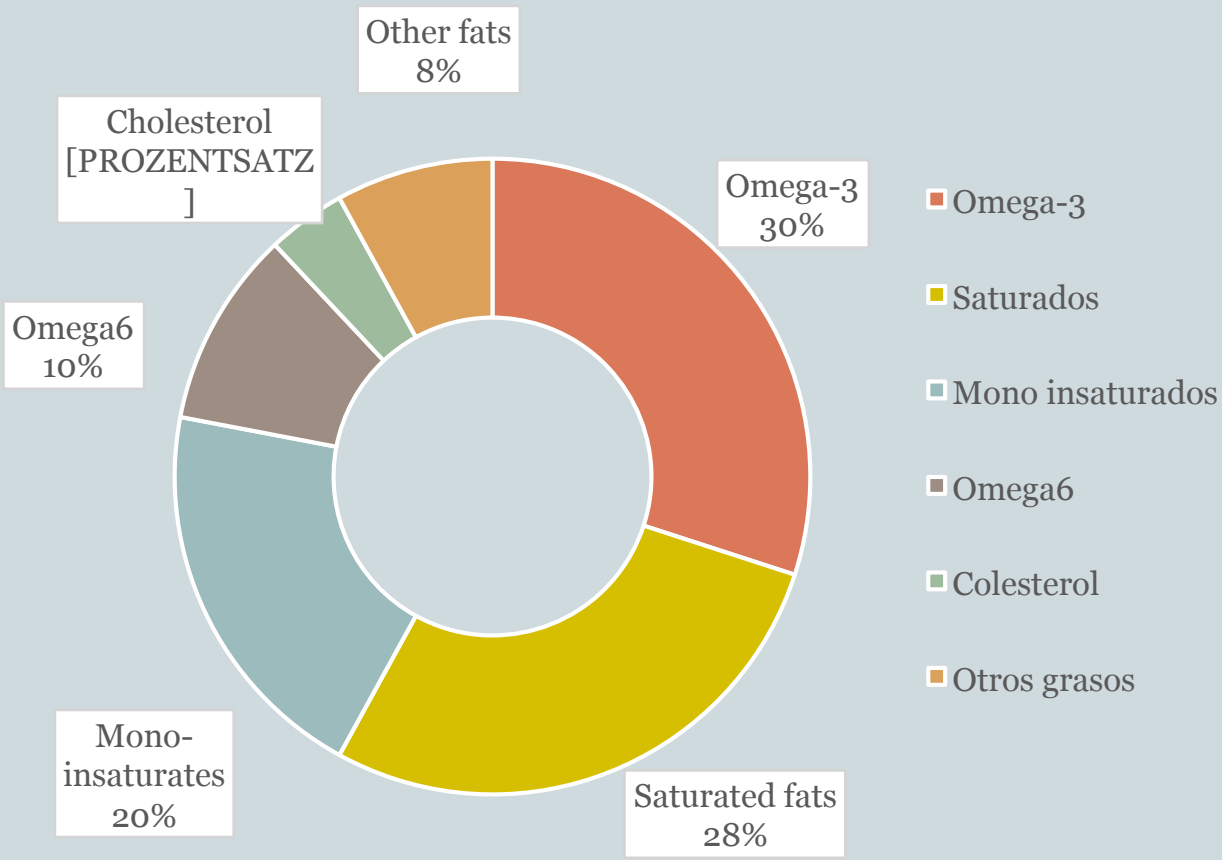
Tipo de grasa/ aceite	Grasas saturadas (g/100g)	Grasas Mono insaturadas (g/ 100g)	Omega-6 total (g/100g)	Omega-3 total (g/100g)	EPA (g/100g)	DHA (g/100g)	Omega-6 : Omega-3(aprox.)
Grasa de Mantequilla	64	31	3,3	0,5	0,01	0	6,6
Grasa de ternera	54	43	2,75	0,5	0,02	0	5,5
Grasa de cerdo	40	49	10,3	0,1	0	0	103
Grasa de pechuga de pollo	27,3	45,5	16,4	2,7	0	0,01	6,1
Huevo	3,3	4,9	1,5	0,3	0	0,01	5
Aceite de arenque	22	56,8	12	11,8	2,8	2,7	1
Aceite de sardina	28,6	27,4	2,9	35,1	17	12,9	0,1
Aceite de anchoa del pacífico	34,2	29,6	3,0	32,9	18,2	10,9	0,1
Aceite de salmón	20	17	1,5	35,3	4,5	17	0,1
Aceite de atún	25,5	20,5	2,0	35,0	6,0	27,0	0,1
Aceite de foca*	15	58	2,4	26,2	0,1		
Aceite de krill	30	9	2	30	15	9	0,1
Aceite de trucha de agua dulce	25,6	32,4	9,8	27,2	7	9	0,4

Composición grasas vegetales

Tipo de aceite	Omega-6 18:2n6 LA (g/100g)	Omega-6 18:3n6 GLA (g/100g)	Omega-3 18:3n3 ALA (g/100g)	Omega-6 : Omega-3 (aprox.)	OMEGA-9 18:1n9 MUFA (g/100g)	Grasas saturadas (g/100g)
Girasol	61-71		< 0,5	>122	16-23	12
Maíz	51-59		< 0,5	>102	24-29	13-17
Sésamo	36-47		< 0,5	>72	34-48	12-19
Cacahuete	29-35		< 0,5	>58	47	18
Almendra	17		< 0,5	>34	78	5
Aceituna / Oliva	8-13		0,6-1	22	75-76	15-16
Palma	2-9		0,1	20	13	85
Coco	1,5-3		0,1	15	6	91
Trigo	50-55		5-7	10	25	18
Nuez	51-65		6-10	8,5	14-28	7-16
Soja	54		7-8	7	23	15
Calabaza	50		8	6,3	34	9
Cannabis	20		60 (23 GLA)	0,33	12	8
Macadamia	1,5-4		<0,5	3	69-61	9-15
Semilla de colza	20-30		7-11	2,9	54-61	7
Oro del placer (Camelia Sativa)	14-20		32-40	0,5	N/A	N/A
Lino o linaza (Linum Usitatissimum)	11-16	<1	45-60	<0,3	17	7-11
Borraja (Borago officinalis)*	32-37	19-25	<1	>50	17-21	11-17

Composición estándar del Aceite de Pescado
(baja concentración)

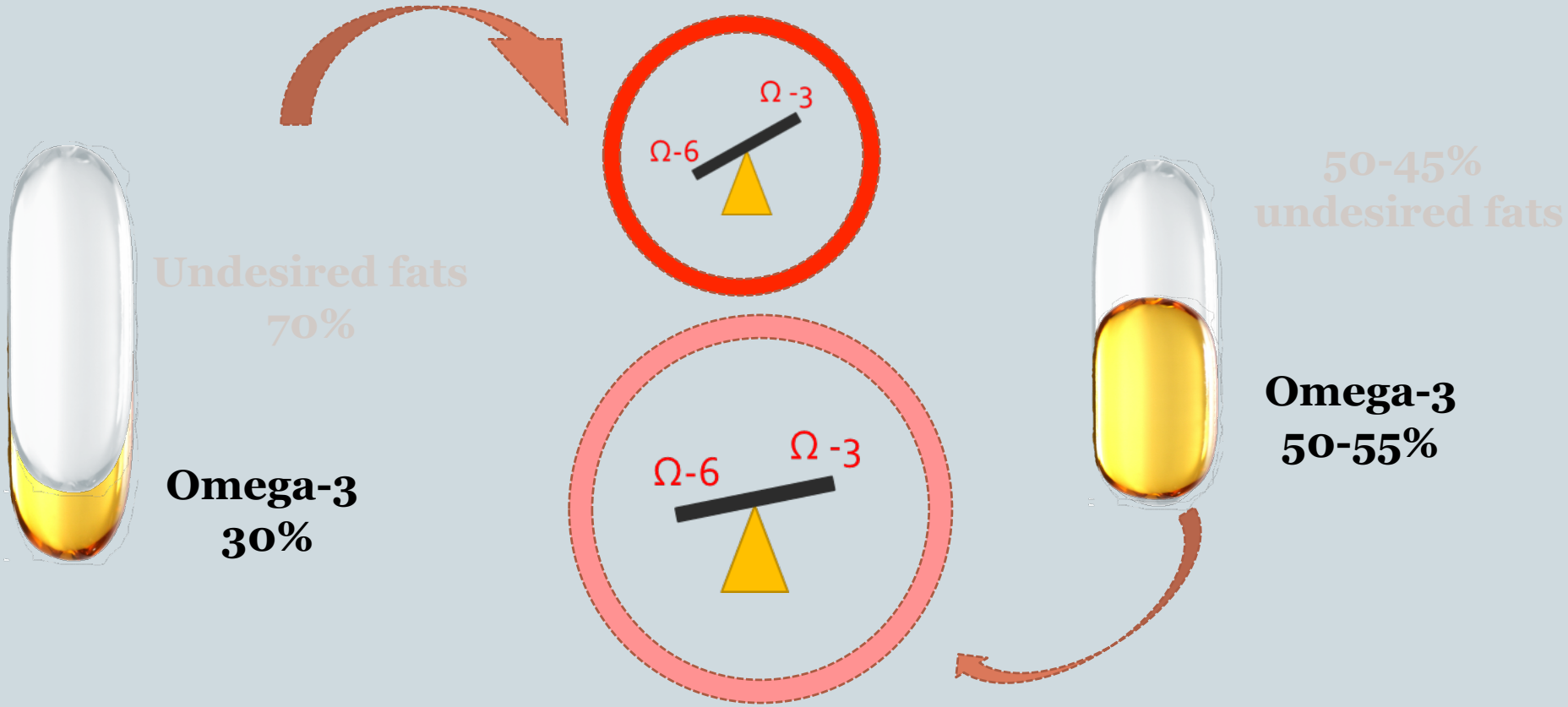
Composición del aceite de salmón



70% grasas no desea

Omega-3
30%

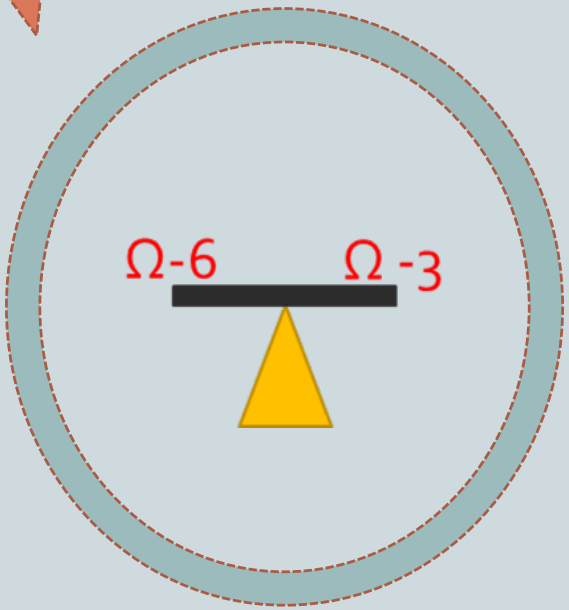
¿Cómo podemos volver a un ratio n6:n3 saludable?



Los aceites de pescado más comunes (baja concentración) son buenos para los niños y ciertas indicaciones pero no sirven para equilibrar nuestro ratio n6:n3

Cómo podemos volver a un ratio n6:n3 saludable

Omega-3
80-90%



Los aceites omega-3 altamente concentrados (>80%) ayudan a reinstalar un ratio equilibrado n6:n3 en nuestro cuerpo

Efecto de suplementación n3 ratio n6/n3

1 x cápsula de aceite de Salmón (1.000 mg) por día

Omega-6	17 g	+	0.10 g	=	17.10 g	= 13,2
Omega-3	1 g		0.30 g		1.30 g	

1 x Cardio & Cognition caps por día

Omega-6	17 g	+	0.000 g	=	17.000 g	= 8.1
Omega-3	1 g		1.100 g		2.100 g	

2 x Cardio & Cognition caps por día

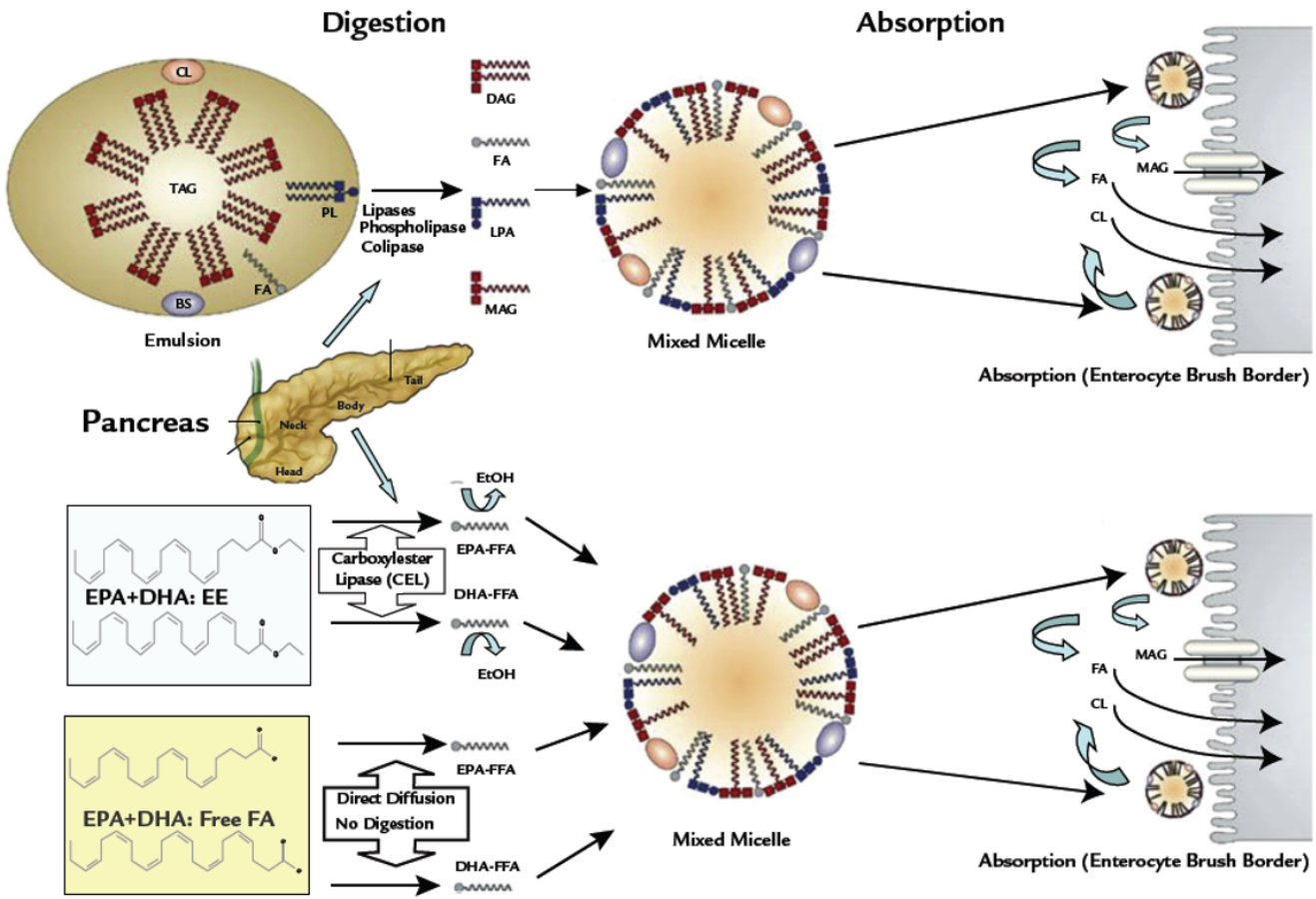
Omega-6	17 g	+	0.000 g	=	17.000 g	= 5.3
Omega-3	1 g		2.200 g		3.200 g	

La alta concentración no es la única solución …

- Muy importante es la cantidad absoluta en mg (!) de EPA, DPA y DHA ingerida por día.
- La Concentración: nos ayuda a alcanzar esta cantidad de una forma más cómoda (comodidad del consumidor / „compliance“!)

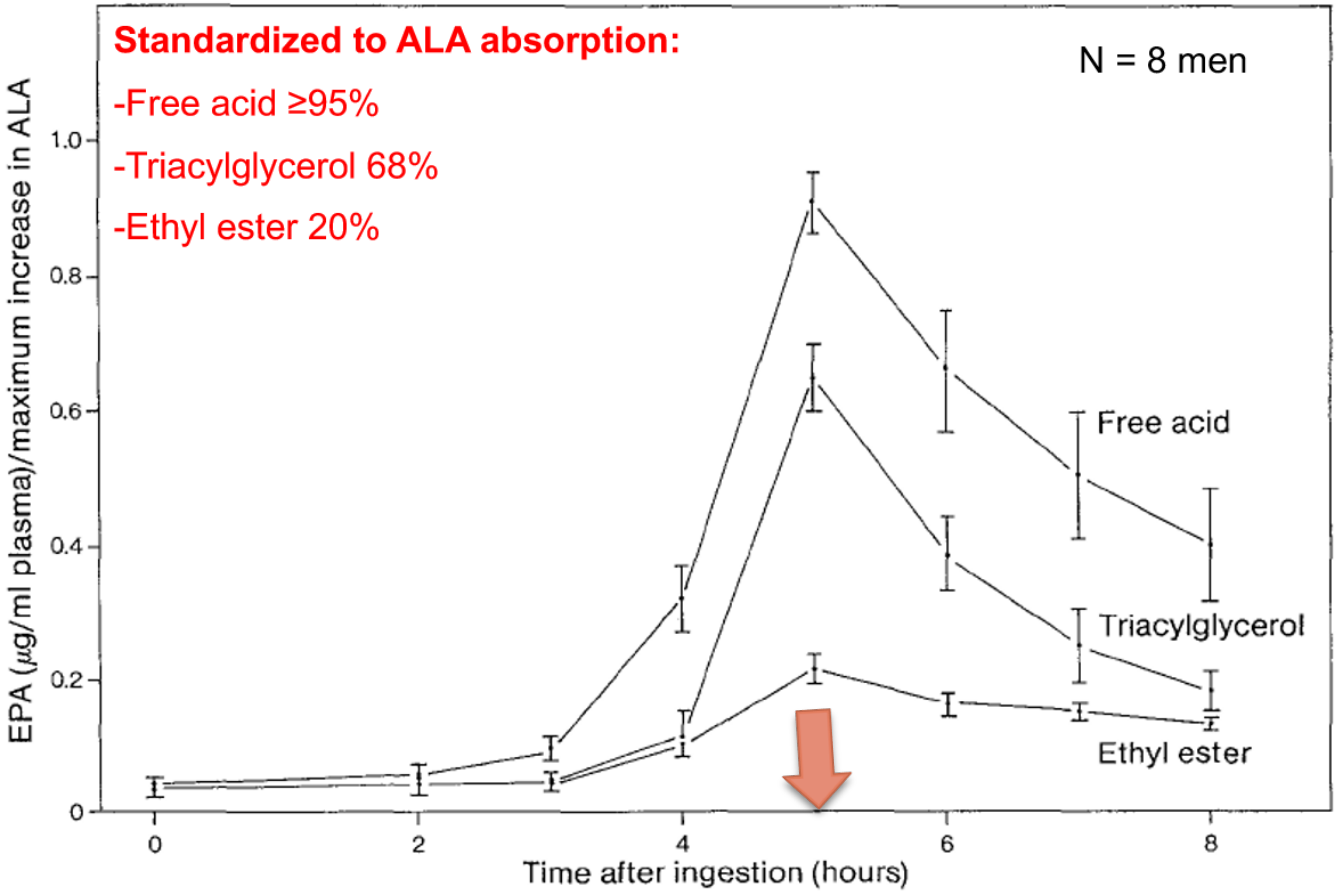
Biodisponibilidad

Digestión & Absorción de TG vs EE



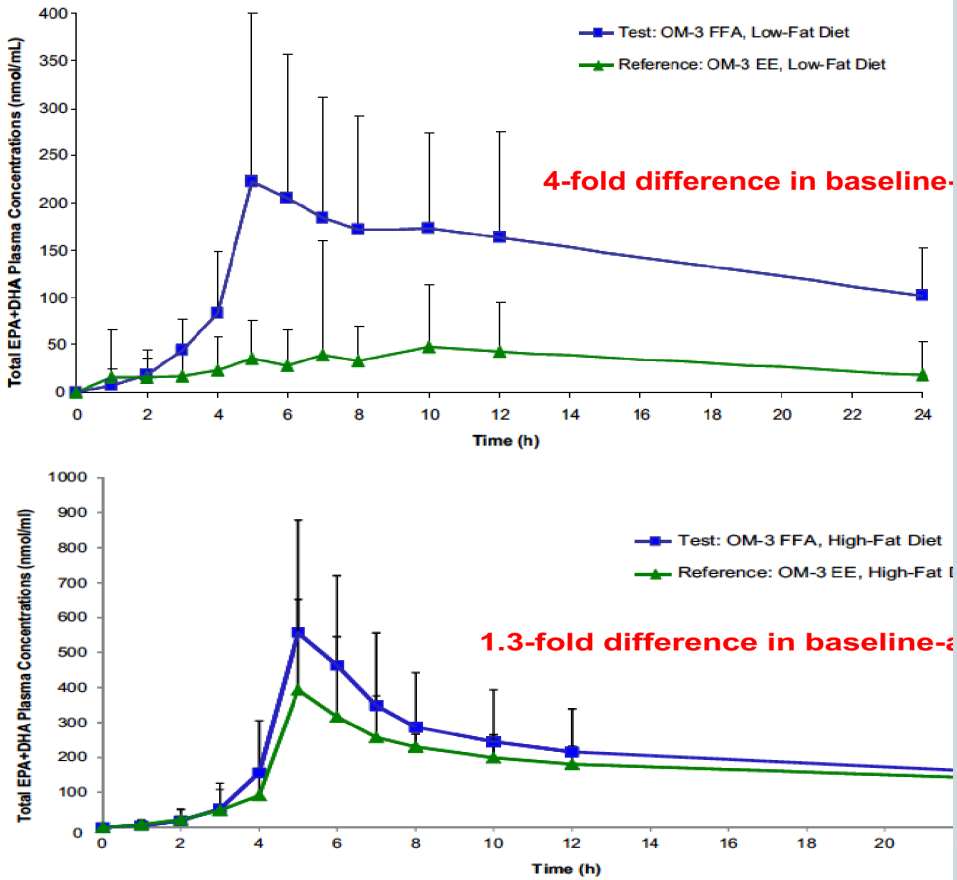
Davidson MH, et al. J Clin Lipidol. 2012;6:573-584; Maki KC, et al. Clin Ther. 2017;39:652-658.

Biodisponibilidad TG, vs FFA vs EE



Lawson D, et al. Biochem Biophys Res Commun. 1988;152:328-335.

En ayunas vs con alimento



Davidson MH, et al. *J Clin Lipidol*. 2012;6:573-584.

Recomendaciones para una mayor biodisponibilidad

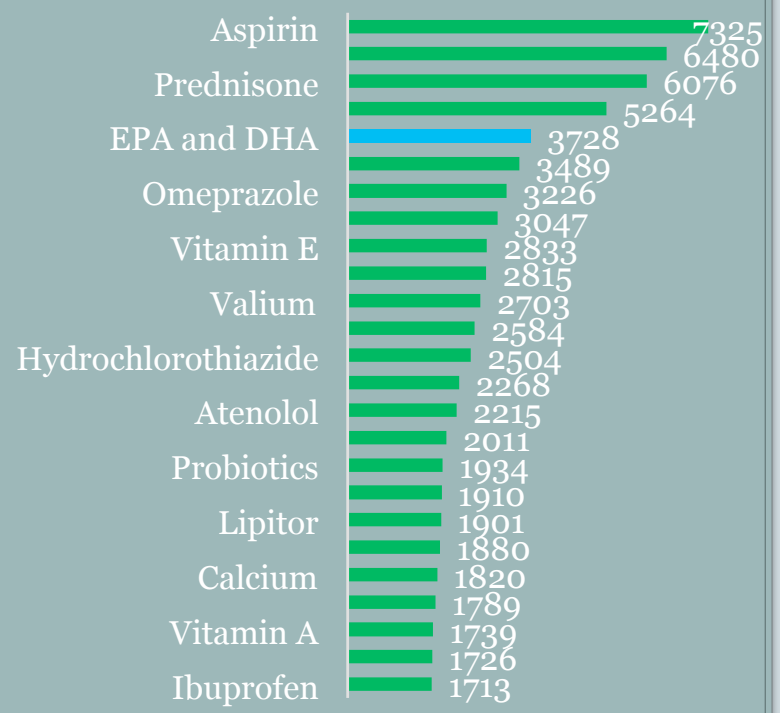
1. Preferir una forma (r)TG sobre la forma en etil éster
2. Tomar tus suplementos de Omega-3 junto a una comida.
3. Intentar una ingesta minima de 1000 mg EPA + DHA por día.
4. Preferiblemente tomar DHA con la cena

Seguridad & límites superiores

EPA & DHA son los nutrientes más estudiados

Son los compuestos más estudiados en la salud humana incluso más que algunos de los productos farmacéuticos bien conocidos.

ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIOS EN HUMANOS



Seguridad & límites superiores

A lo largo de los años, las autoridades sanitarias regulatorias nacionales de todo el mundo han realizado evaluaciones de seguridad para EPA + DHA. Es importante destacar que todos han llegado a la conclusión de que un mayor riesgo de sangrado NO es motivo de preocupación

Contenido en peróxido de los aceites marinos vs aceites vegetales

Table 3
Peroxide values of marine and vegetable oils.

Product group	Median (mEq/kg oil)	SEM	N
Fish oil[ϒ]	2.66[b]	0.08	2892
Krill oil	0.56[c]	0.10	40
Algal oil	1.40[b]	0.76	21
Sunflower oil	1.84[b]	1.26	16
Olive oil[*]	13.80[a]	0.73	38

Groups not sharing a letter are significantly different from each other ($p < 0.05$).
SEM = standard error of the median.
N = sample size.
ϒ Fish oil products included refined fish oils as well as concentrates.
* Extra-virgin olive oil.

De Boer A., Ismael A., et.al. Food Chemistry 254 (2018) 249-255

Seguridad & límites superiores

Australia

Revisado en 2010
- En solo tres casos reportados se observaron interacciones con anticoagulantes
- Estudios controlados randomizados NO observaron sangrado
- No limites de seguridad establecidos

Noruega

Revisado en 2011
- Concluyó que no es posible identificar claros efectos adversos
- Posibles interacciones con medicamentos solo se observaros por encima de 6.9g/día EPA+DHA
- No limites de seguridad establecidos pero hasta 6.9g/día confirmado como seguro

Unión Europea

Revisado en 2012
- No se pudieron fijar limites de seguridad, pero se consideraron hasta 5g/día seguro
- No se observó sangrado ni interacciones con medicamentos
- 5g/día EPA+DHA se estableció sin nivel de eventos adversos

Estados Unidos

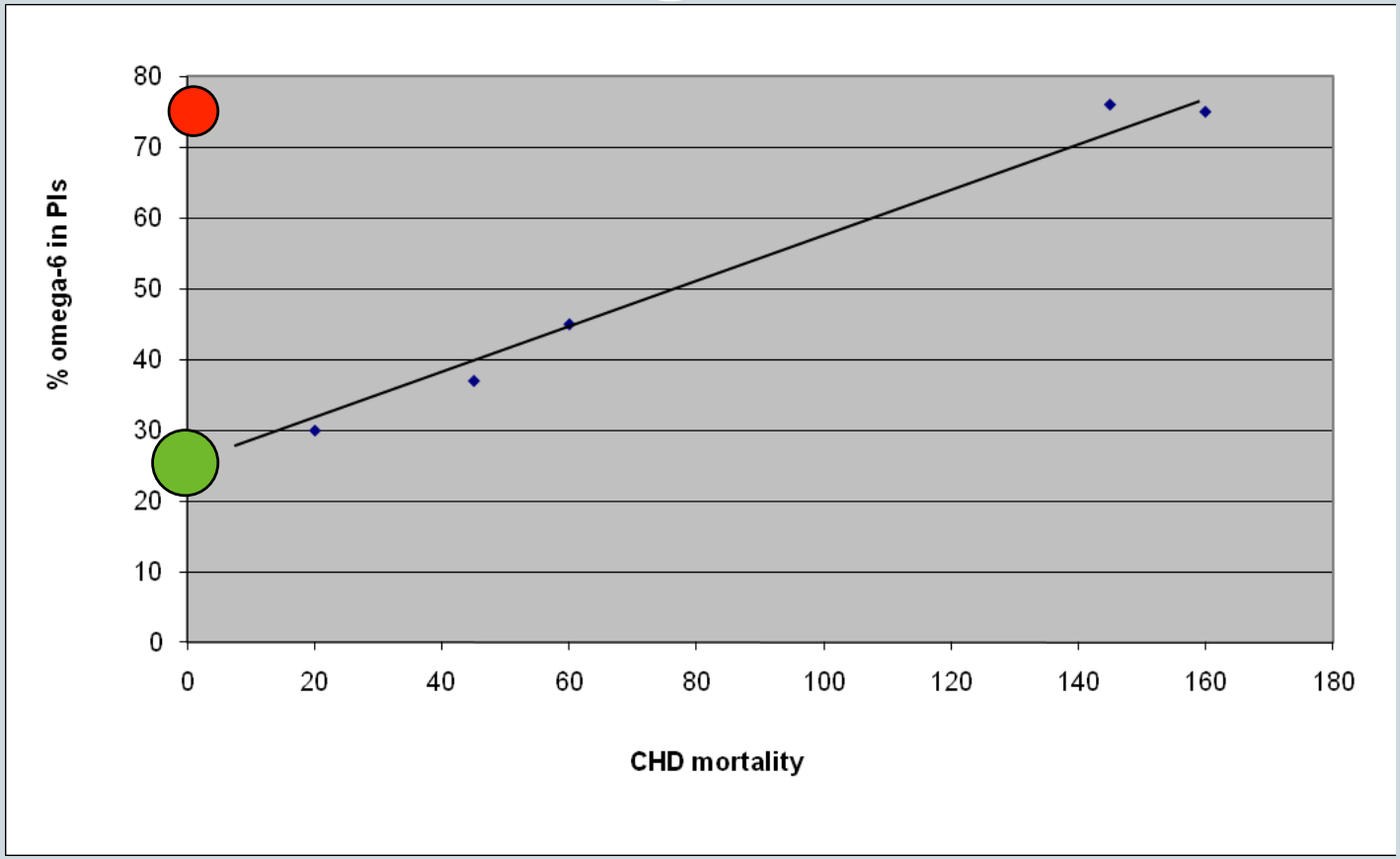
Establecido hace décadas
- Límites de seguridad establecidos por existir poca evidencia
- Establecidos a través del proceso GRAS
- 3g EPA+DHA por día como límite superior

Cuánto n3 necesito?

Cuanto Omega-3 necesitamos?

- No se puede trabajar con las recomendaciones diarias.
- Cada persona necesita su cantidad propia. La cual depende de:
  - Sexo
  - Edad
  - Metabolismo
  - Si fuma, bebe, etc..
  - Estatus social
  - Y otros más …

Estatus de Omega-6



Correlación entre concentración de omega-6 LCPUFAS (AA)* en tejido de fosfolípidos y mortalidad cardiovascular. Datos extraídos de Lands et al. (85)

* % AA in sum (EPA+DHA) + AA

Estatus Omega-6

$$\frac{\Omega 6_{inicial} - \Omega 6_{deseado}}{7.5} = X \text{ g } \Omega 3/\text{día}$$

- Ω6 inicial : 65 % n6 in PL
- Ω6 deseado : 25 % n6 in PL

$$\frac{65-25}{7{,}5} = x \text{ g EPA+DHA/día} = \mathbf{5{,}33 \text{ g } \Omega 3/\text{día}}$$

Lands W.E.M. Functional foods in primary prevention or nutraceuticals in secondary prevention? CurrK Topics Nutrceut. Res. (2003) 1, 113-120)

Las 10 cosas que no debemos olvidar …

1. Omega-3 pertenece a los compuestos más ampliamente estudiados.
2. Tanto EPA como DHA son importantes.
3. EPA & DHA son importantes en todas las etapas de la vida.
4. Min. 1000 mg EPA + DHA por día (adultos).
5. Los efectos más beneficiosos se basan en el bloqueo selectivo COX-2.
6. DHA es un ácido graso importante a nivel estructural para nuestro cerebro.
7. EPA se relaciona mucho con la Serotonina, Dopamina & Melatonina
8. Son seguros hasta 5.000 mg EPA+DHA/día
9. La próxima generación de “Omega-3“ tendrá sinergias con otros compuestos naturales.
10. Un suplemento de Omega-3 caro no es garantía de alta calidad pero uno barato nunca puede ser un producto de calidad.

GRACIAS

BEPS
BIOPHARM

equilibrio natural

puroΩmega

BEPS
BIOPHARM
equilibrio natural

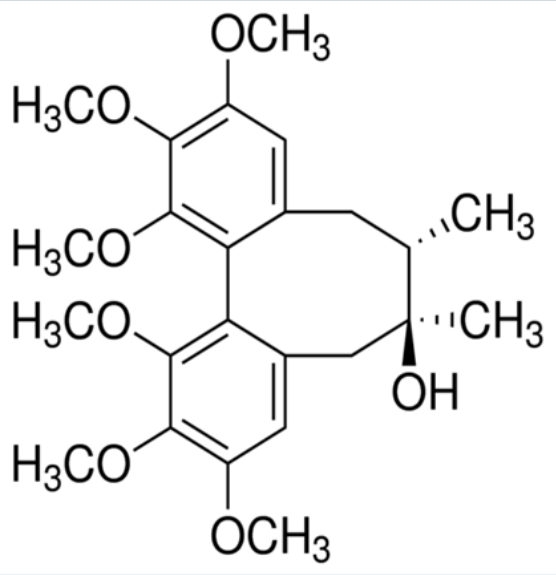
Schisandrinas
(Lignanos polifenólicos)

Fuente:

- Extracto de CO2 de bayas secas de Schisandra chinensis CO2 (sin disolventes).
- Bayas secas: Extracto = 10:1 / Fresco : baya seca = 10:1
- 100 mg extracto CO2 = 10 g bayas frescas

Composición del extracto con CO2:

- Schisandrinas totales: > 12%
- De las cuales Gomisinas: 4-6%
- Aceites esenciales: 10%



Lignanos Dibenzociclooctadienos (schisandrinas)

Biodisponibilidad: pobre en agua. Mejorada en presencia de ácidos grasos. Distribución en el cuerpo: hígado, riñones, pulmones, corazón y bazo (orden descendente)

Tmax entre 1-8h (= noción de larga duración)

Schisandrinas
evidencia cientifica y efectos de salud

Las Schisandrinas son adaptogénicas y…

- Reducen los biomarcadores del estrés como los corticosterones,
- Son sedantes, aumentan la transmisión de acetilcolina * y el flujo sanguíneo
- Han demostrado ser más efectivos que Diazepam para normalizar los niveles de adrenalina y serotonina en situaciones de estrés (Ansiedad)
- Reducen la ansiedad y mejoran el sueño
- Reducen el estrés oxidativo, por lo tanto, el daño celular cerebral **
- Detoxificación del hígado muy eficiente
- Aumentan la fertilidad masculina

(*) inhibición de la acetilcolinesterasa, lo que aumenta los niveles de acetilcolina en el cerebro, lo que explica una mejor cognición y atención.

(**) "Hormesis": las esquisandrinas en el primer paso inducen la oxidación en las mitocondrias y las neuronas, y luego en un segundo paso desencadenan una respuesta antioxidante aún más fuerte..

Los compuestos Adaptogénicos aumentan la capacidad de soportar el estrés mientras aumentan el estado de alerta mental y la eficiencia metabólica

Schisandrinas
evidencia científica de sus efectos saludables

La mejora en la neurotransmisión colinérgica y la inhibición de la acetilcolinesterasa aumentan los niveles y la transmisión de acetilcolina en el cerebro, lo que explica una mejoría en:

- ✓ memoria,
- ✓ atención,
- ✓ cognición,
- ✓ precisión
- ✓ atentión

Regulación a la baja de citoquinas proinflamatorias tales como TNF-a, IL-1beta, IL-6, PGE(2)/COX-2 y NO.