

“An Ancient Nutrient for the Modern Human Brain”

Triglicérido de DHA en el neurodesarrollo. Experiencia clínica en el TDAH infantil

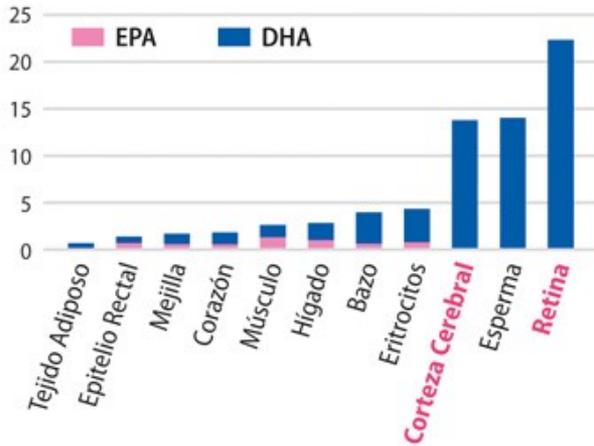


BRUDYLAB[®]
Creemos en la Investigación

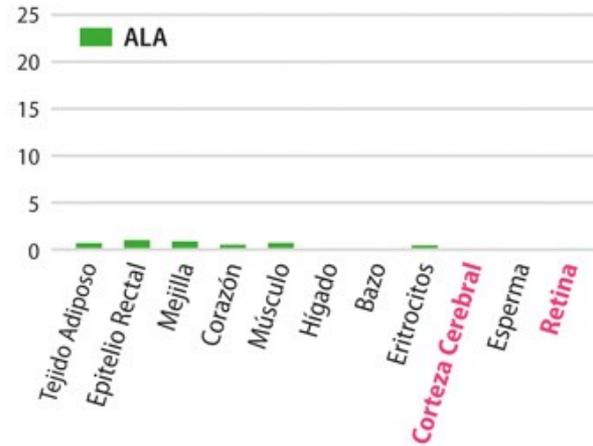
J. Borrás, MD, MBA
Valencia 2019

Contenido de AGPI CL en los tejidos humanos

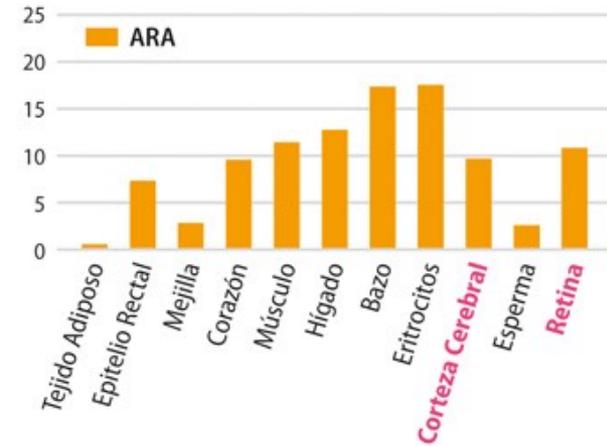
DHA Y EPA (g/100g)



ALA (g/100g)



ARA (g/100g)

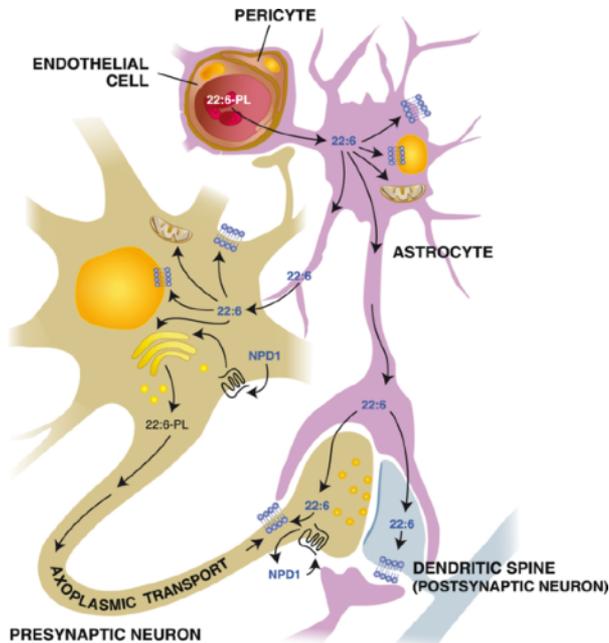
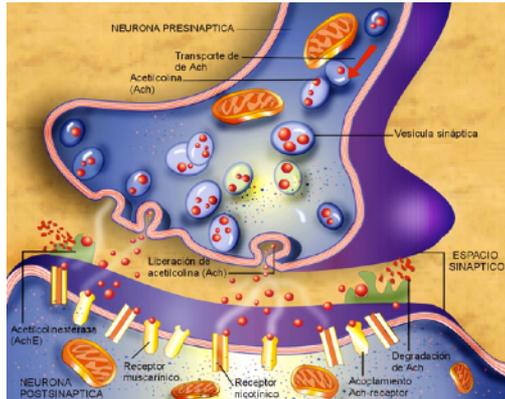


EPA: Ácido Eicosapentaenoico / DHA: Ácido Docosahexaenoico / ALA: Ácido Alfa-linolénico / ARA: Ácido Araquidónico

- **DHA principal lípido estructural en tejido cerebral y SN (40% de LC PUFA)**
- **Esencial para el normal funcionalismo neuronal: fluidez de membrana, actividad enzimática, canales iónicos, receptores neuronales y señalización.**
- **DHA > 10/100 veces la concentración de ALA y EPA en la mayoría de órganos.**
- **Único Omega-3 presente en membrana neuronal.**
- **Ejerce una intensa actividad antioxidante-antiinflamatoria.**
- **Déficit se asocia con pérdidas cognitivas en la senectud y con enfermedades neurodegenerativas.**

Arterburn L M, et al; Distribution, interconversion, and dose response of n3 fatty acids in humans; *Am J Clin Nutr* 2006;83(suppl):1467S-76S.

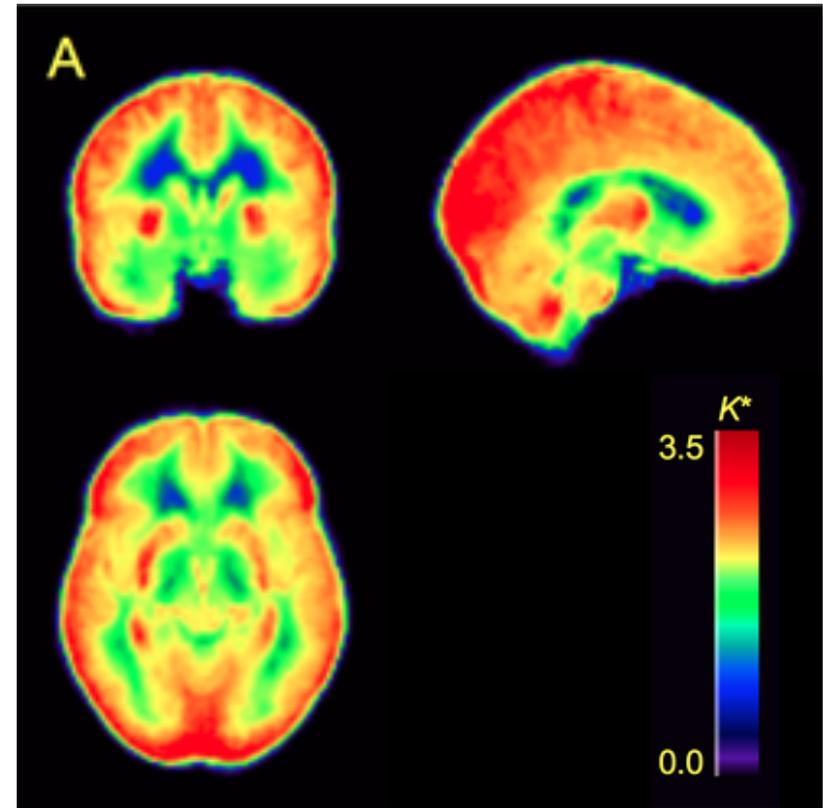
DHA en el SNC



En la sustancia gris cerebral

Bazan, N.G. et al. *Annu. Rev. Nutr.* 2001, 31:21-51

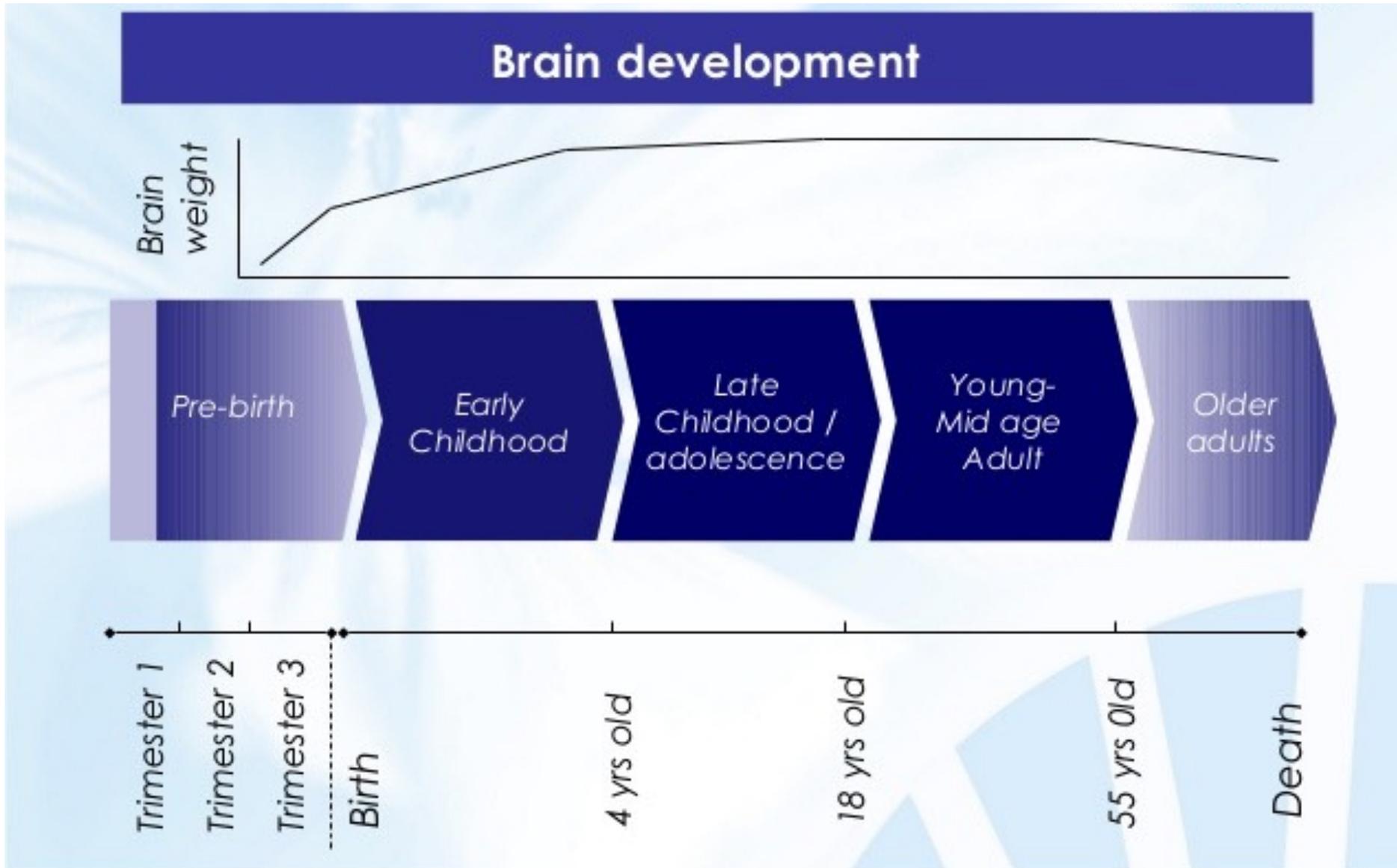
Positron emission tomography



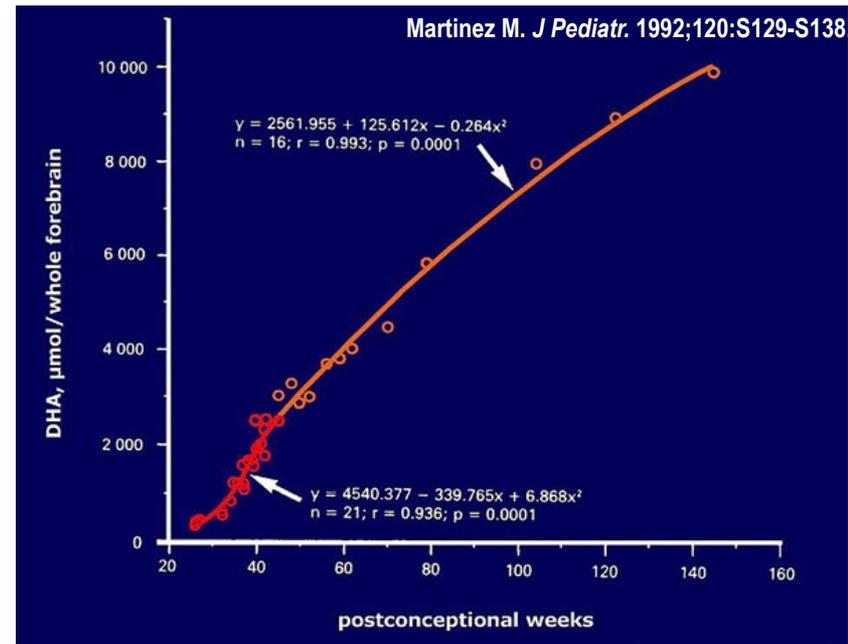
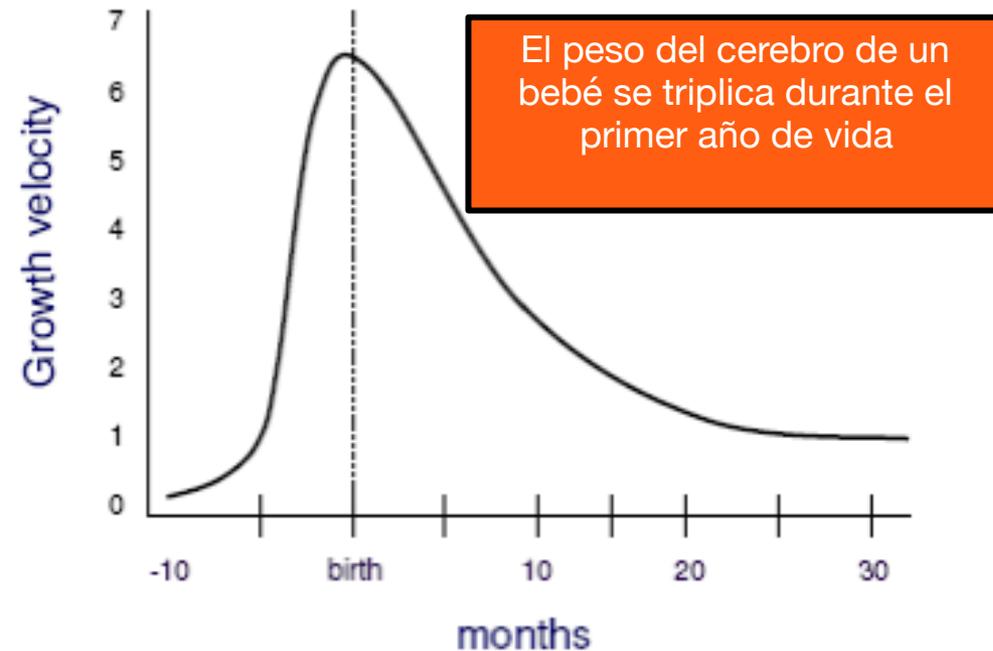
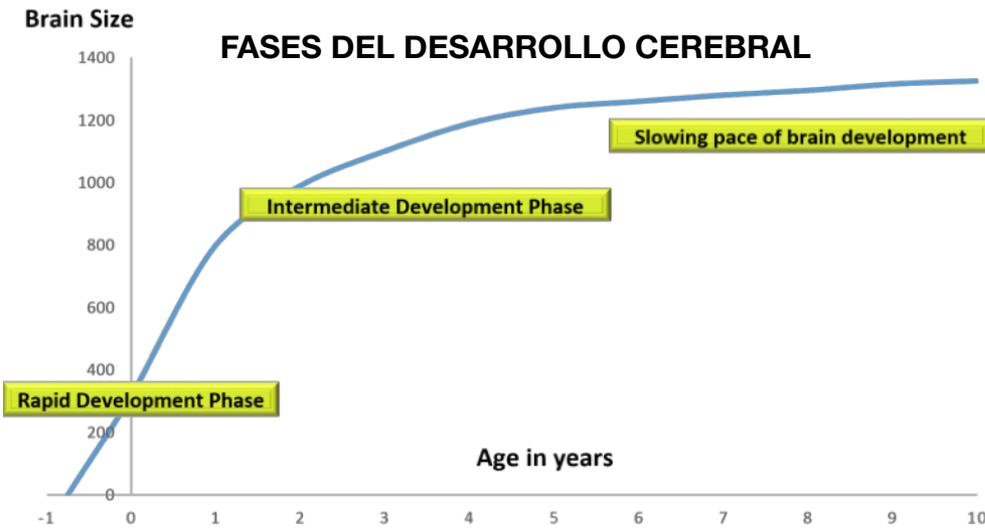
Global DHA Daily Consumption Rate $J_{in} = k^*c_{plasma,DHA}$
 3.8 ± 1.7 (SD) mg/brain/day

Umhau, J.C. et al. *PLoS One* 2013, 8:e75333
 Umbau, J.C. et al. *J. Lipid. Res.* 2009, 50:1259–1268

Desarrollo cerebral humano



Acúmulo de DHA en el cerebro



Aporte fisiológico de DHA

**Ácido α -
Linolénico**

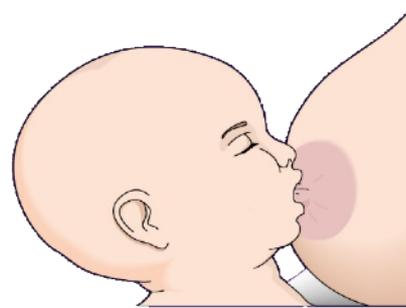
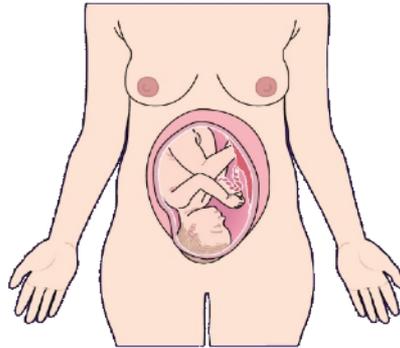
18:3n-3



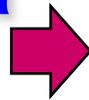
DHA

22:6n-3

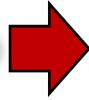
Un ácido graso **esencial** para el humano, que no lo puede producir y que por lo tanto requiere de su ingesta dietética



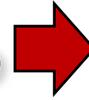
**Conversión a
partir del
Precursor**



Preformado



Preformado



**Alimentos
sólidos**

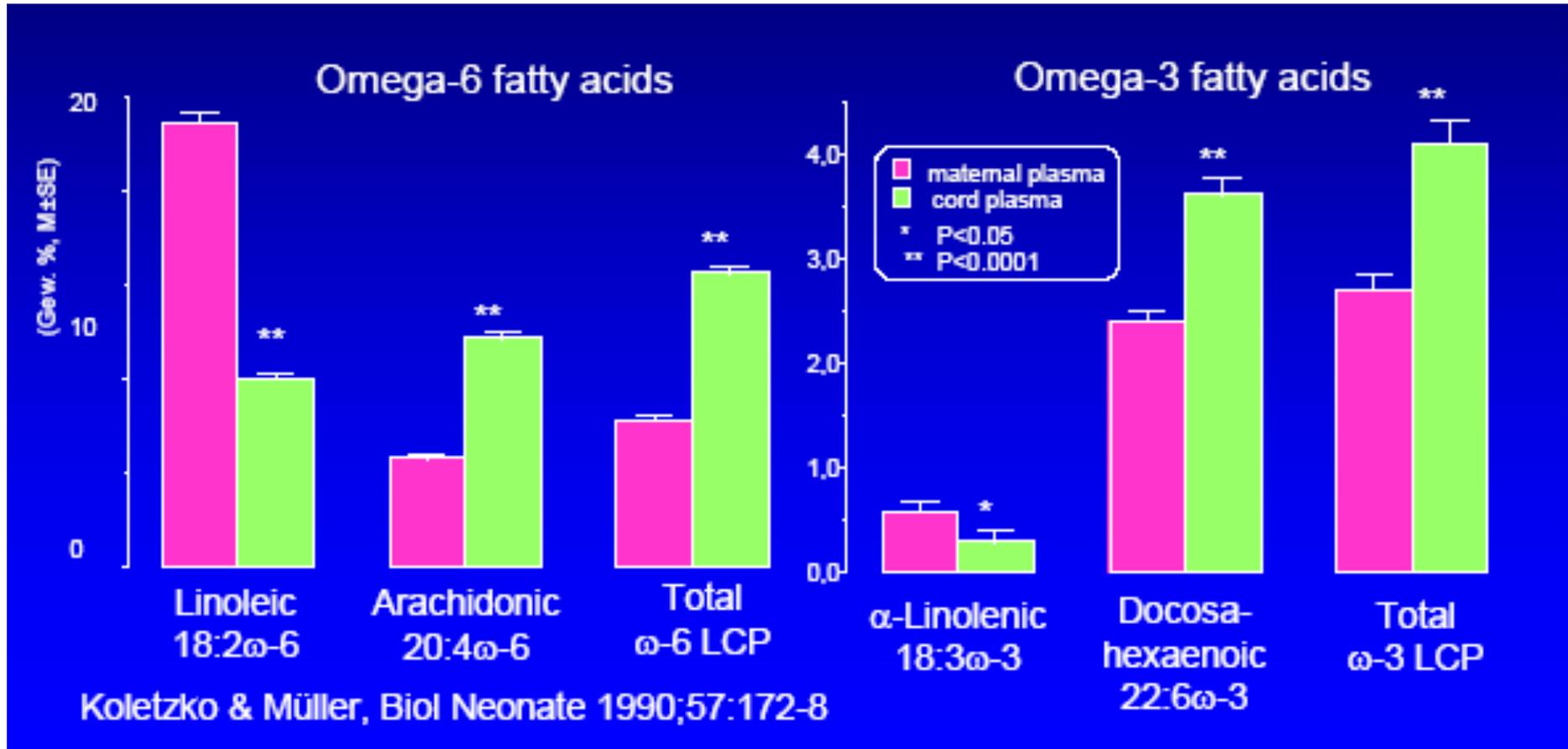
Muy improductiva,
Se estima una
conversión del 0.2 -
0.4%

In Utero
Vía placentaria

Vía leche materna
humana
o
Vía leche
maternizada

Pescado, hígado,
Yema de huevo,
Sesos,

Transporte selectivo en la Placenta



Los LC PUFA componentes estructurales del cerebro: ARA y DHA

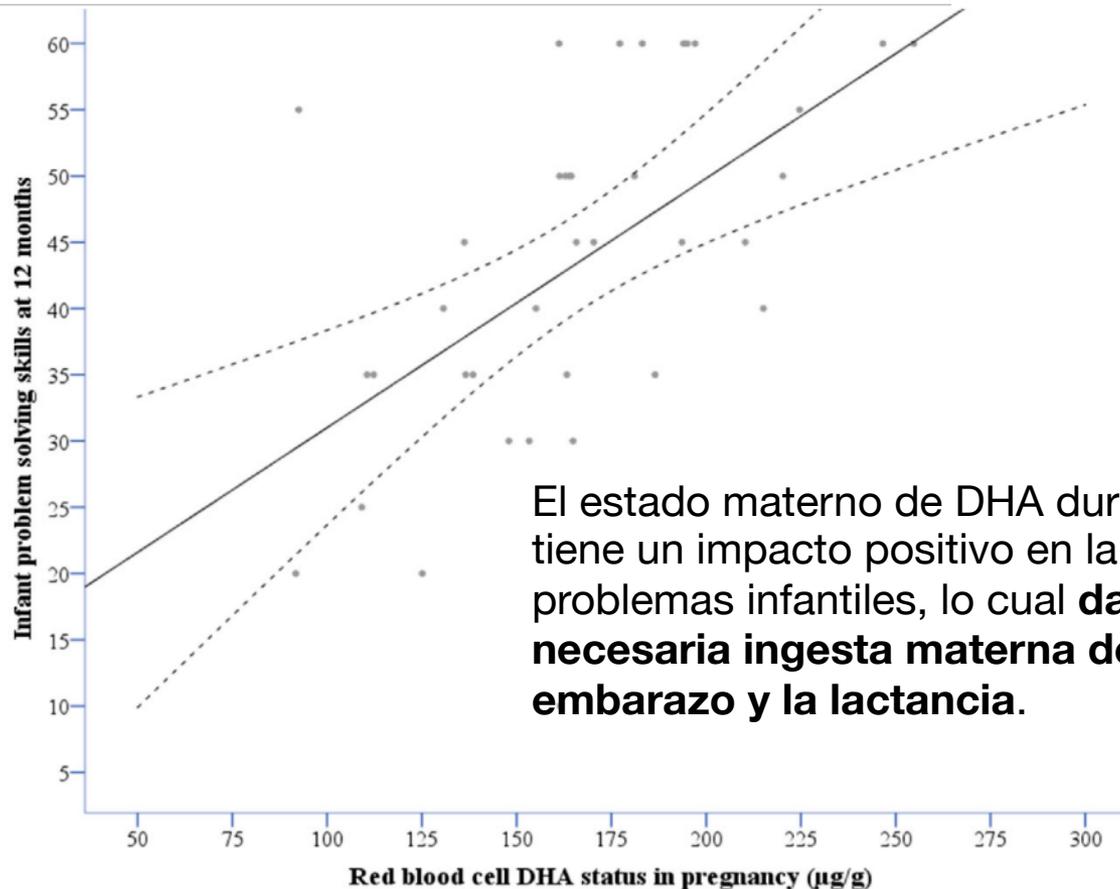
Mayor concentración en plasma del cordón umbilical, que en plasma materno

Hay un mecanismo discriminador en el transporte placentario

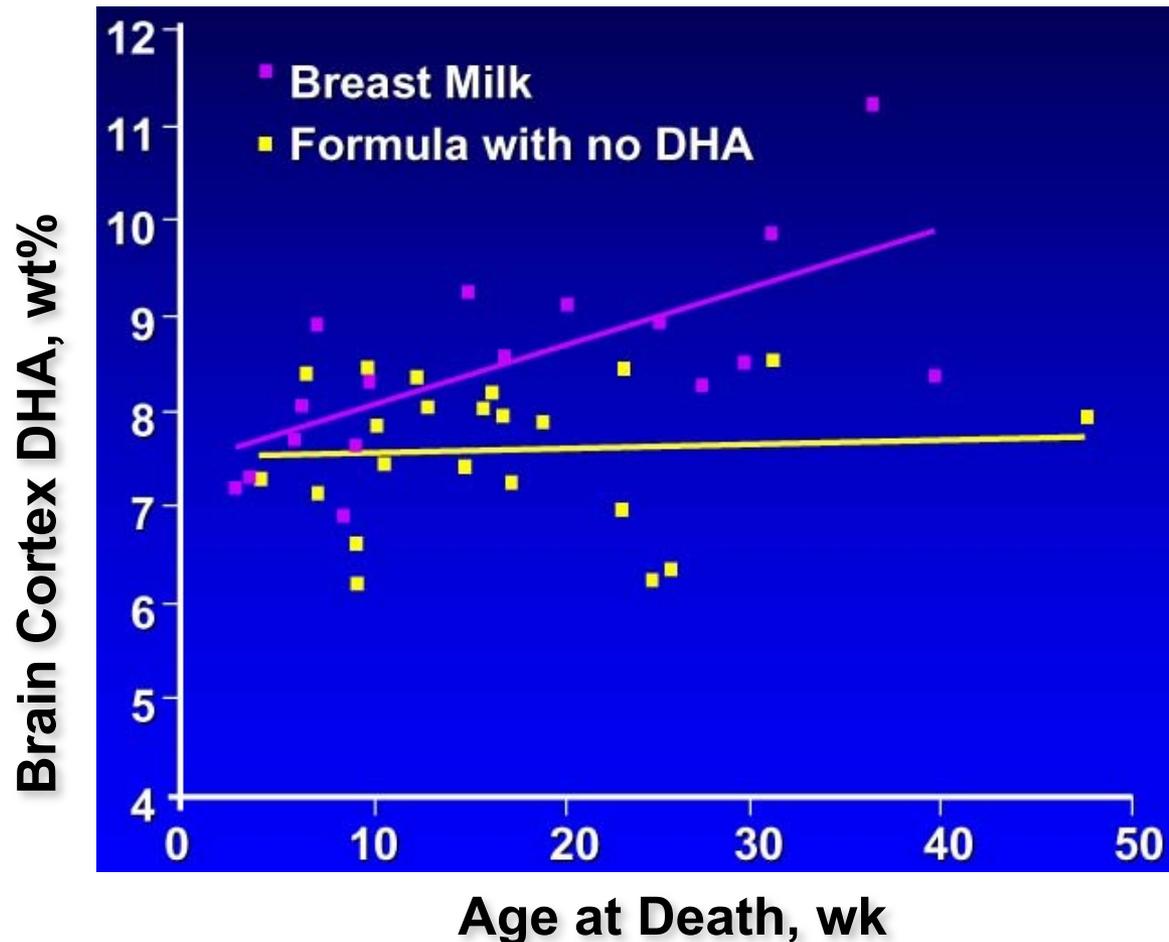
La dieta Prenatal y el Neurodesarrollo

Article

Maternal DHA Status during Pregnancy Has a Positive Impact on Infant Problem Solving: A Norwegian Prospective Observation Study



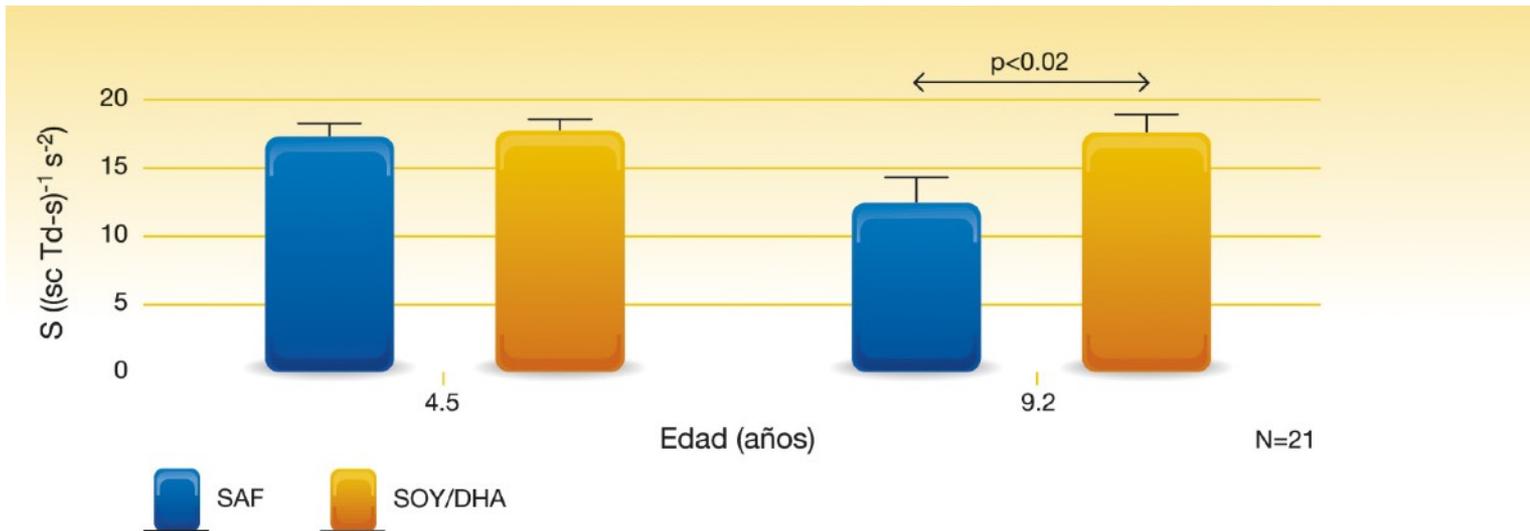
Dieta Postnatal y el Neurodesarrollo



La mayor concentración de DHA en los cerebros de los lactantes alimentados con **leche materna** puede explicar la mejora del desarrollo neurológico reportada en los lactantes alimentados con leche materna en comparación con los lactantes alimentados con fórmula sin DHA.

Importancia del DHA en la visión de los primates

A largo plazo (9 años), la dieta deficitaria en $\omega 3$ se asocia con trastornos en el funcionalismo de la retina en el primate



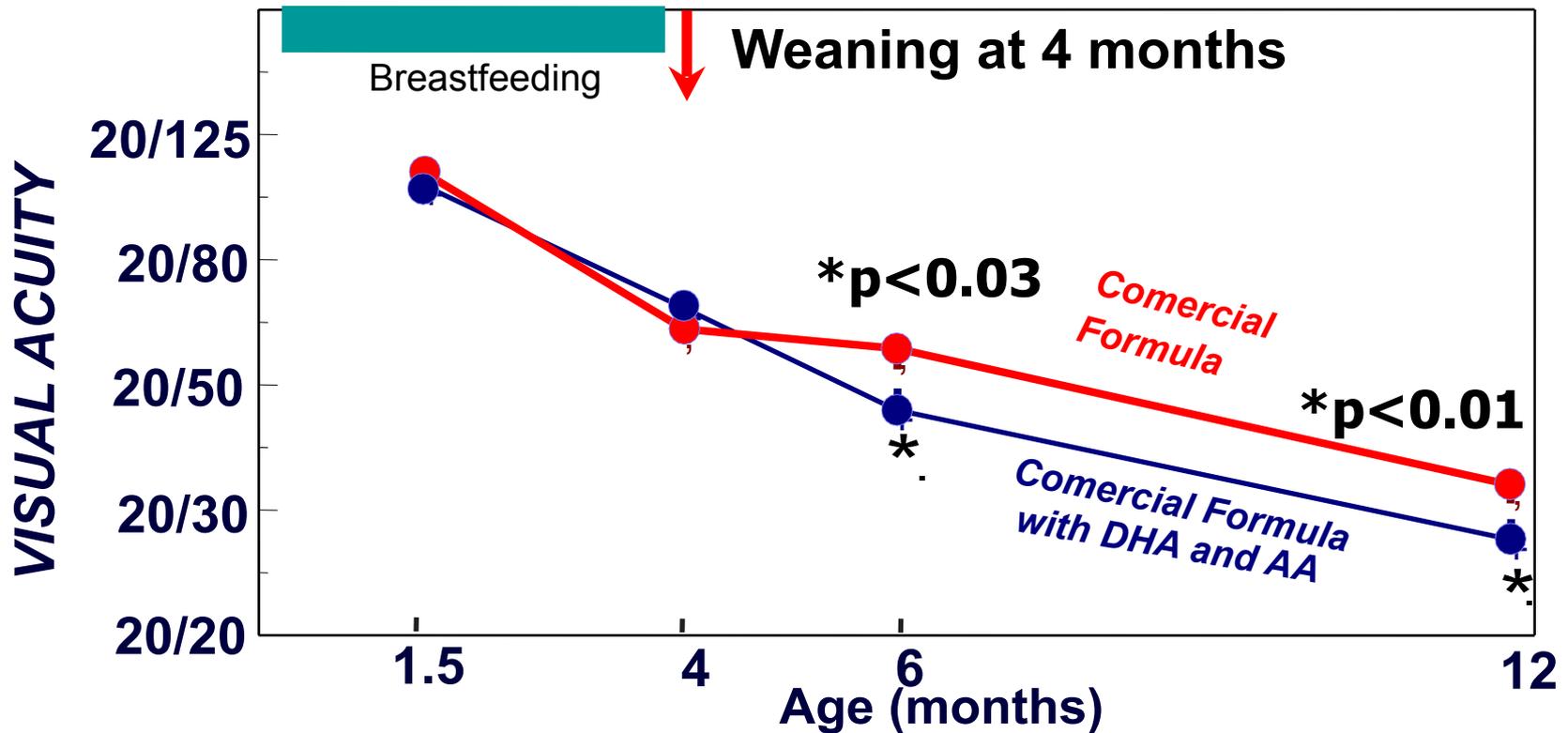
Reducción significativa en la sensibilidad media de fototransducción (-40%) de los bastones (ERG) en los grupos de macacos con alimentación basada en aceite de girasol (SAF) totalmente exenta de $\omega 3$ (n=9) después de 9 años. No hay cambios en los grupos con dieta basada en aceite de soja + DHA (n=7), ni en la basada en DHA (n=5).

Jeffrey BG et al; age-related decline in rod phototransduction sensitivity in rhesus monkeys fed an $\omega 3$ fatty acid-deficient diet; Invest Ophthalmol Vis Sci 2009; 50 (9): 4360-7

Dieta Postnatal y Neurodesarrollo

Agudeza Visual en niños

Mediante análisis de los potenciales evocados (N=61)

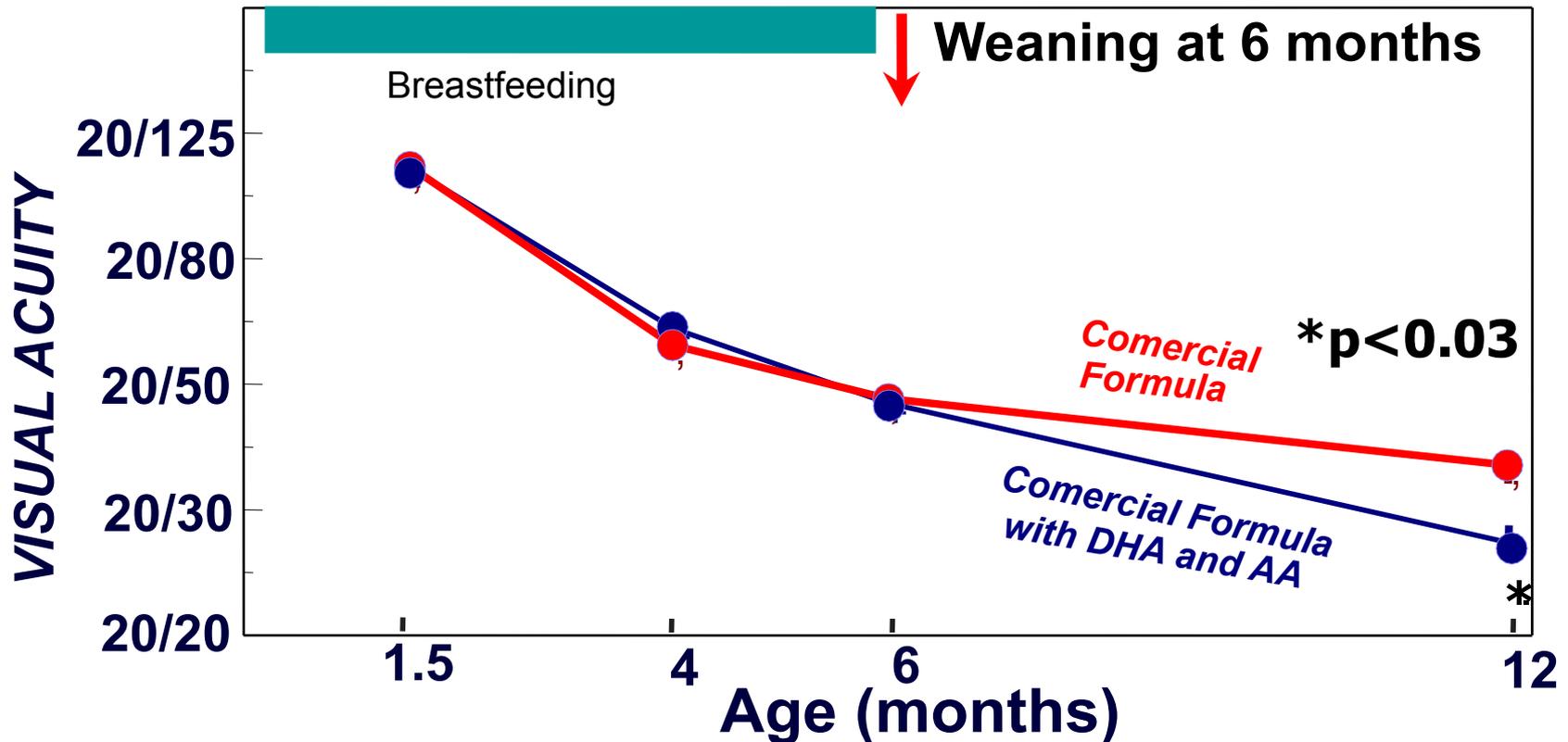


Al año, los niveles de DHA en membrana eritrocitaria se reducen en un 50% respecto de los niveles alcanzados con la lactancia materna en los niños no suplementados

Dieta Postnatal y Neurodesarrollo

Agudeza Visual en niños

Mediante análisis de los potenciales evocados (N=61)

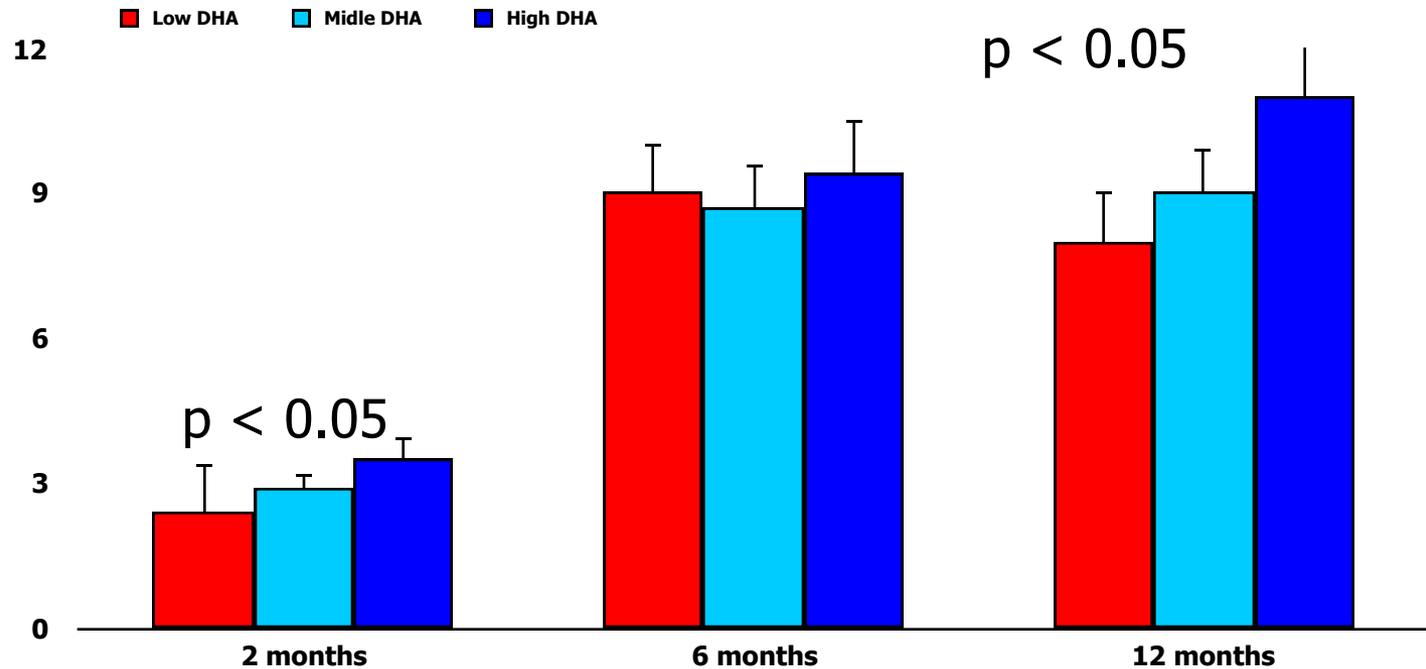


Al año, los niveles de DHA en membrana eritrocitaria se reducen en un 50% respecto de los niveles alcanzados con la lactancia materna en los niños no suplementados

Dieta Postnatal y Neurodesarrollo

Agudeza Visual en niños

N=83 niños alimentados con lactancia materna mínimo hasta los 3 meses



DHA en eritrocito

Low = <8.54

Middle = 8.55 to 10.77

High = >10.78

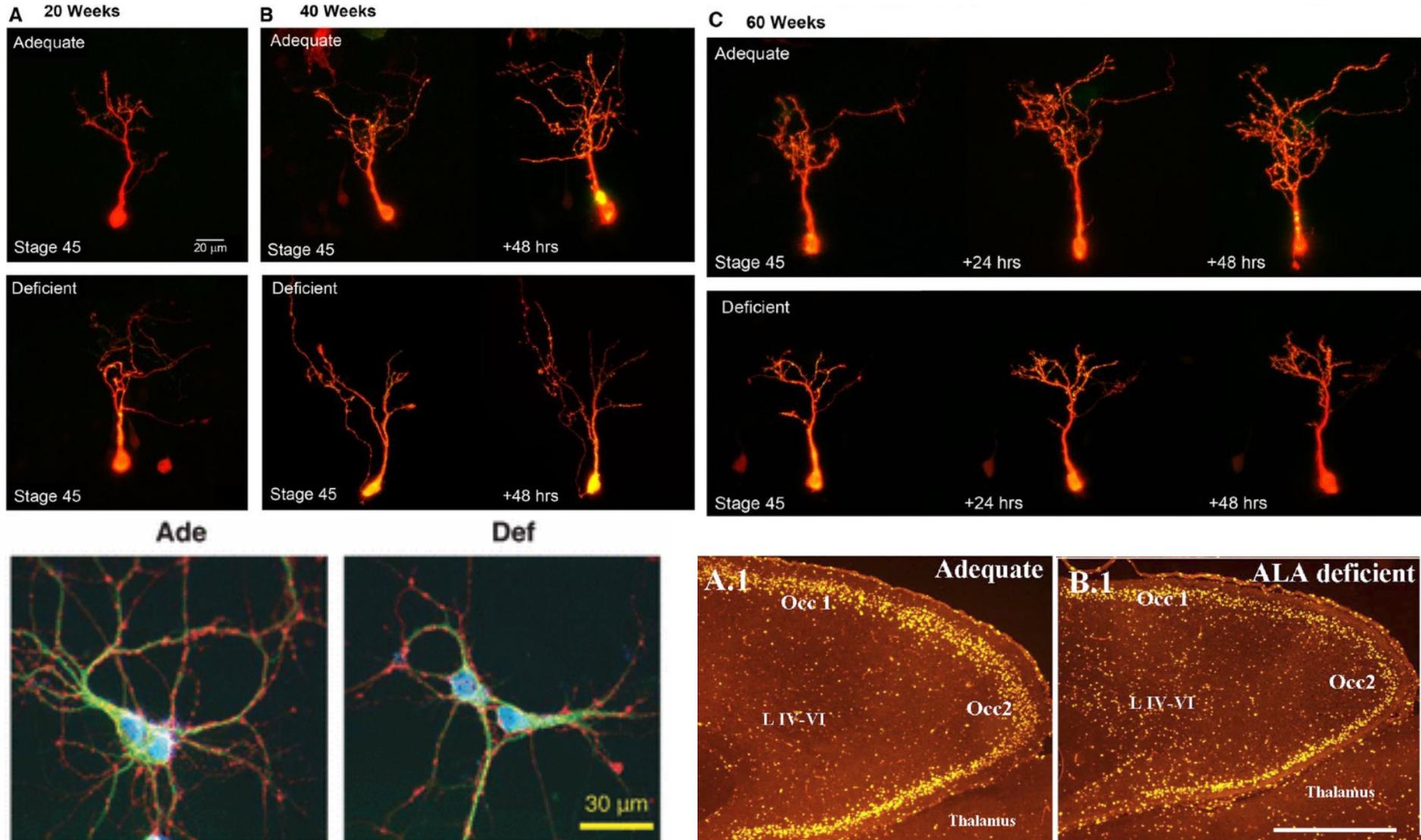
El DHA eritrocitario se correlaciona significativamente con la AV a los 2 y 12 meses

Efectos del déficit de DHA a nivel cerebral

- ***Anomalías neuroanatómicas que son consistentes con déficits en la corticogénesis perinatal:***
 - ❑ Se aprecia reducción significativa del volumen regional de la materia gris cortical y del estriado.
 - ❑ Volumen más reducido de la amígdala y del hipocampo
 - ❑ Volumen más reducido del cuerpo calloso y de la materia blanca
 - ❑ Ventrículos cerebrales más voluminosos
- ***Interrupción en la arborización dendrítica, que afecta a la señalización.***
- ***Desarrollo neuronal anormal en el hipocampo.***
- ***Alteraciones en los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico.***
- ***40-60% de agotamiento de la dopamina en el núcleo accumbens y la corteza frontal***
- ***Menor agudeza visual***
- ***Cambios en la atención que sugieren una maduración cerebral enlentecida***
- ***Mayor impulsividad y reactividad***
- ***Aumento del comportamiento estereotipado***

Efectos del déficit de DHA en el cerebro

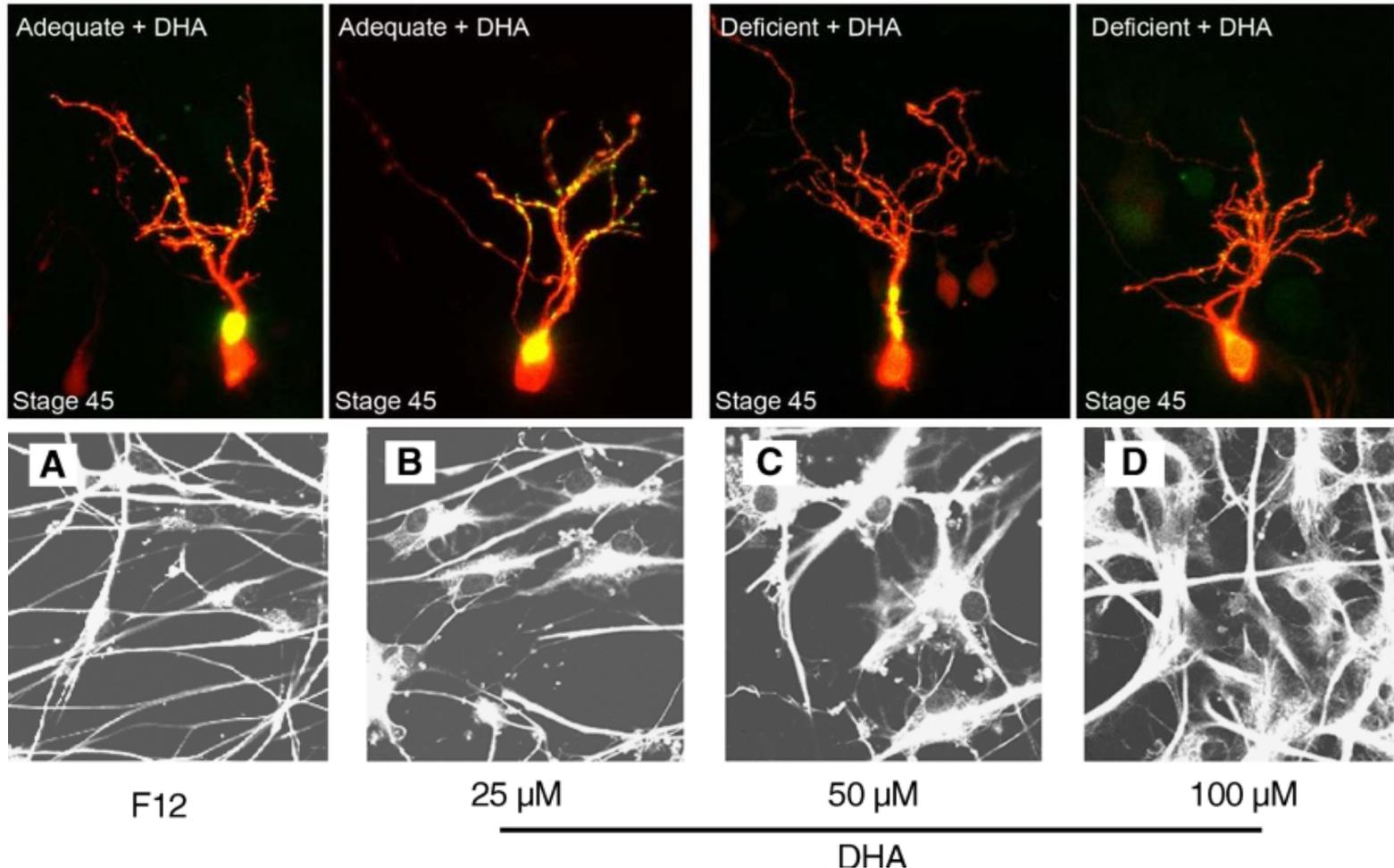
DHA afecta la maduración de dendritas y la conectividad sináptica



Igarashi et al. *J. Neurosci.* 2015;35:6079-6092 / Cao et al. *J Neurochem.* 2009; 111:510-521 / Yavin et al. *Neuroscience* 2009; 52:1011-1022 / Bhatia et al. *PLoS One*, 2011. 6:e28451.

Efectos del déficit de DHA en el cerebro

La suplementación materna con DHA permite revertir los déficits morfológicos neuronales de la privación (60 semanas de dieta adecuada/deficiente + 20 semanas de dieta adecuada)



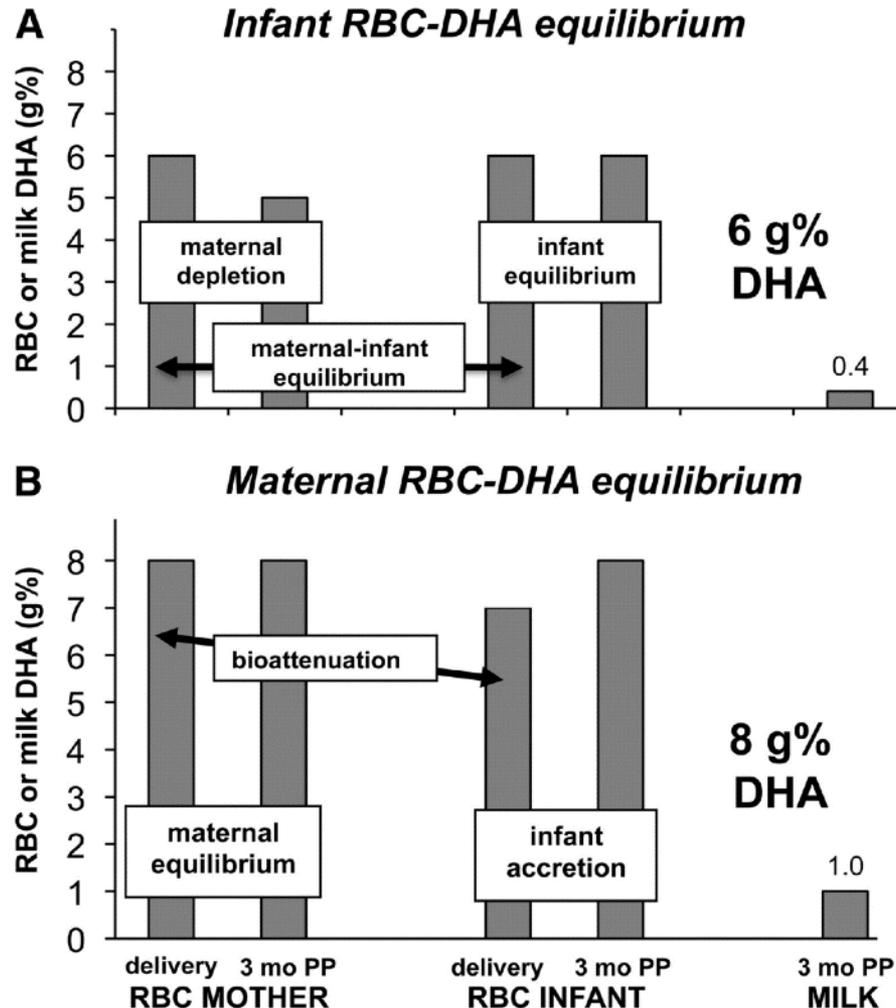
Nivel de maduración de los astrocitos cerebrales (rata) en la semana 12, en ausencia de DHA (A), y en concentraciones crecientes de DHA (B, C, D)

Deficit Nutricional de Omega-3

Durante el embarazo y la lactancia, el equilibrio del DHA materno se alcanza con un contenido en DHA eritrocitario de 8 g/100 g de ácidos grasos

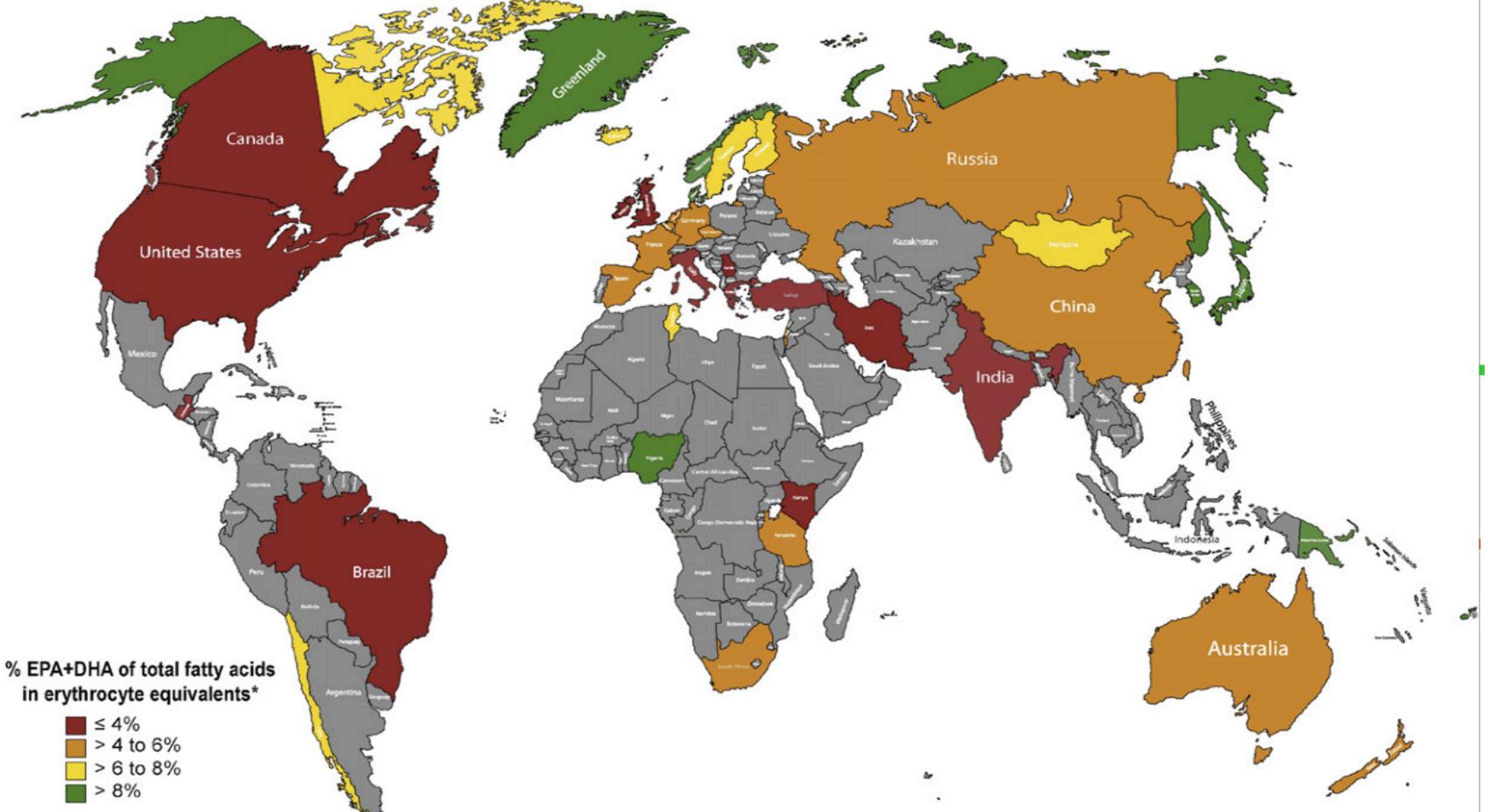
N=193 parejas Madre e hijo

A (maternal) RBC-DHA of 8 g% might be optimal for infant neurodevelopment



Déficit Nutricional de Omega-3

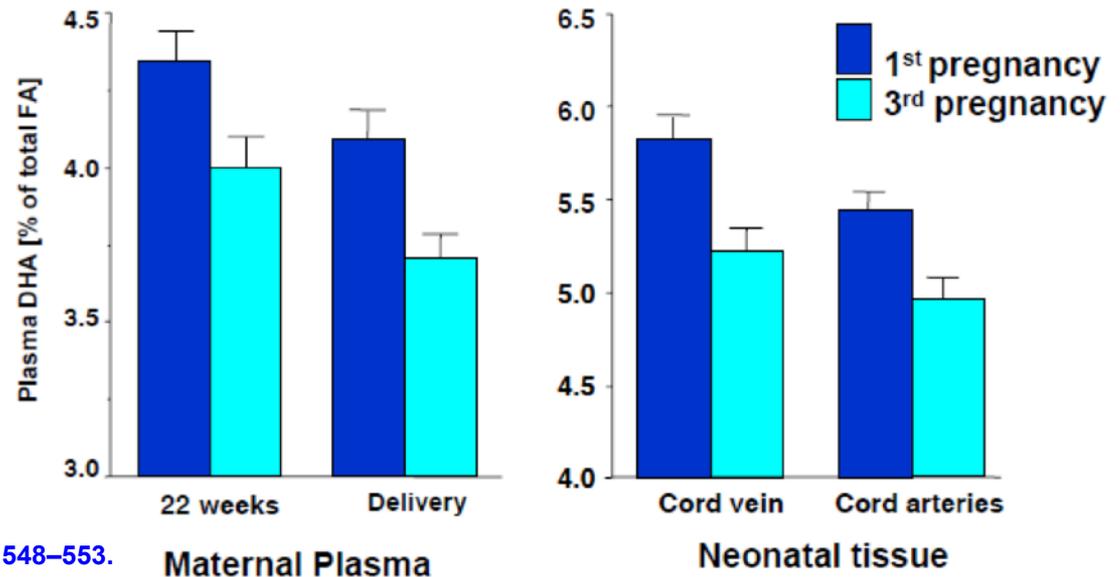
El Índice Omega-3 (%DHA+EPA)



Déficit Nutricional de Omega-3



Arterburn L M, et al; *Am J Clin Nutr* 2006;83(suppl):1467S-76S.



Al, M.D. et al. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51:548-553.

Reclamo de los efectos saludables del DHA aprobados por la CE

Efectos saludables del DHA aprobados por la Comisión Europea

- El DHA (y el DHA+EPA) contribuye/n al normal funcionalismo del corazón.
- El DHA contribuye al normal funcionalismo visual.
- El DHA contribuye al normal funcionalismo cerebral.
- El DHA contribuye al normal desarrollo visual de los niños hasta los 12 meses de edad.
- La ingesta materna de DHA contribuye al normal desarrollo visual del feto y de los niños alimentados con lactancia materna.
- La ingesta materna de DHA contribuye al normal desarrollo cerebral del feto y de los niños alimentados con lactancia materna.
- El DHA (o el DHA+EPA) contribuye/n a mantener el nivel normal de triglicéridos en la sangre.
- El DHA y el EPA contribuyen a reducir la tensión arterial.

Deberá informarse al consumidor de que el efecto beneficioso se obtiene con una ingesta de:

250mg/día de DHA (UE 432/2012). Para adultos.
EFSA Journal 2014;12(10):3840. Para niños de 2 a 18 años.

100mg/día de DHA (UE 440/2011).

(Mujeres embarazadas y lactantes)
200mg/día de DHA adicionales a los 250mg/día de ingesta diaria para el adulto (UE 440/2011).

2g/día de DHA, o de DHA+EPA. No superar 5g/día de ingesta conjunta (EU 536/2013).

3g/día de DHA, o de DHA+EPA. No superar 5g/día de ingesta conjunta (EU 536/2013).

CDR: Cantidad Diaria Recomendada / CE: Comisión Europea.

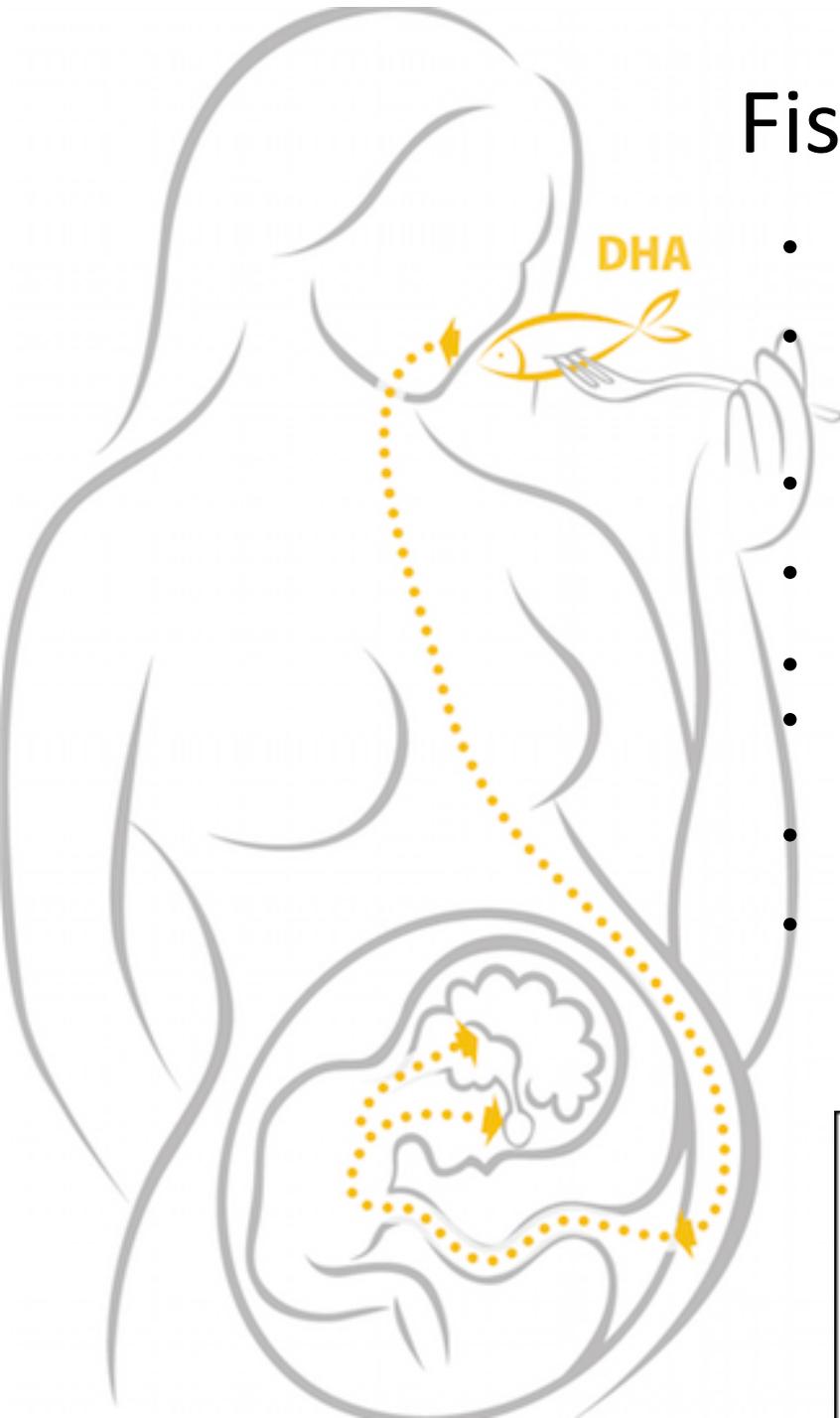
Diario Oficial de la Unión Europea. Declaraciones autorizadas de propiedades saludables del DHA; Búsquedas por número de documento en: <https://publications.europa.eu/>

Information for Health Care Professionals

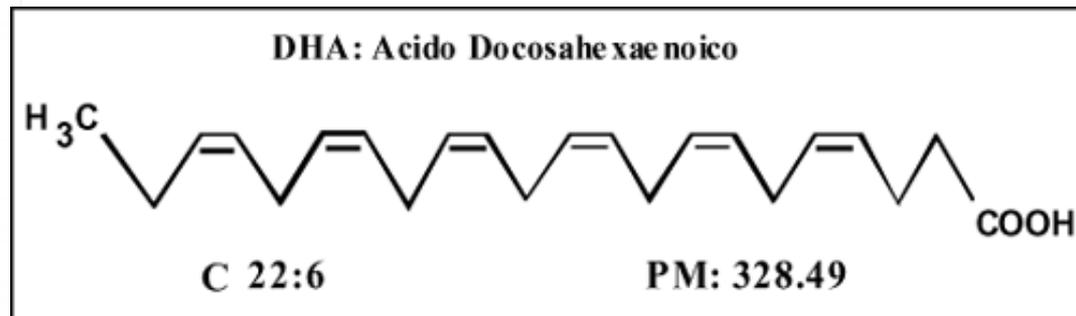
- ✓ Revisión sistemática Cochrane actualizada, los investigadores del South Australian Health and Medical Research Institute (SAHMRI) han combinado todos los estudios clínicos randomizados y controlados que investigaban los efectos sobre las madres y los bebés de los ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 durante el embarazo.
- ✓ 70 estudios clínicos randomizados y controlados, incluyendo unas 20.000 mujeres
- ✓ Realizados en países desarrollados (ej. Australia, USA, England, The Netherlands, Denmark) incluyendo mujeres en riesgo y sin él de tener embarazos pre término.
- ✓ La revisión evidencia resultados muy claros de que la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 durante el embarazo:
 - ✓ Reduce el riesgo en un **11%** de sufrir parto pre término antes de la semana 37 (desde 134/1000 hasta 119/1000 nacimientos).
 - ✓ Reduce el riesgo en un **42%** de sufrir parto pre término antes de la semana 34 (desde 46/1000 hasta 27/1000 nacimientos).
 - ✓ Reduce **10%** el riesgo de tener un hijo de bajo peso por debajo de 2500g (desde 156/1000 hasta 140/1000 nacimientos).

La dosis diaria asociada con éstos beneficios es de 500 a 1000mg de DHA+ EPA, de los cuales al menos 500mg deben ser de DHA.

Fisiología humana del DHA

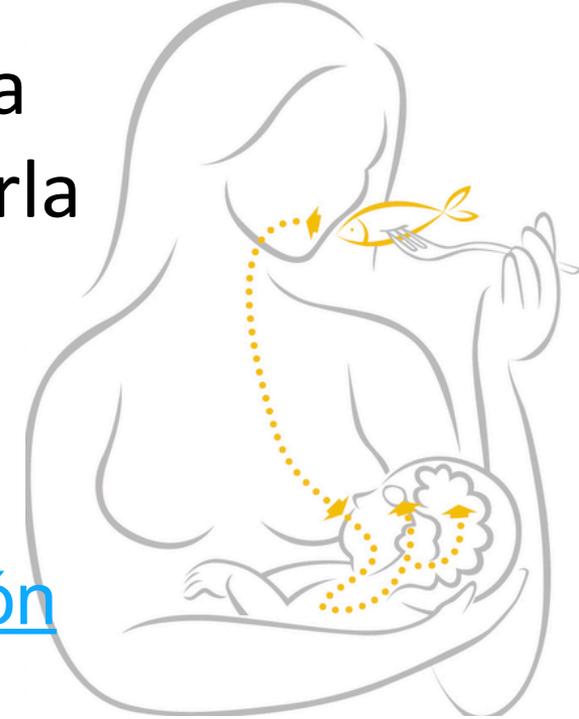


- El mas poliinsaturado conocido: $22:6\omega3$
- Esencial para el desarrollo intelectual y visual
- El humano no lo puede producir
- La dieta es la fuente única (pescado)
- El feto lo recibe por la vía placentaria (deposita 50-60mg/día último trimestre)
- El lactante lo recibe vía lactancia materna
- Influye en la fluidez de las membranas: sinapsis neuronal y señalización celular



¿El mérito de BRUDY? Observar la fisiología humana del DHA, e imitarla

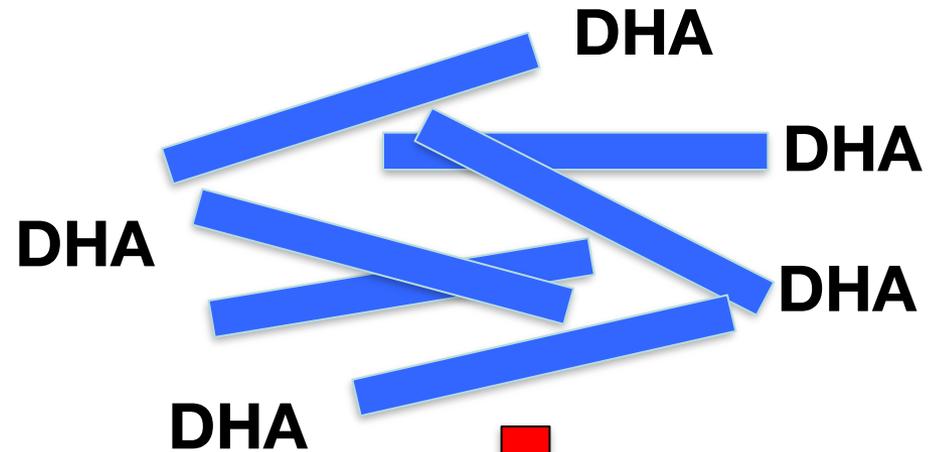
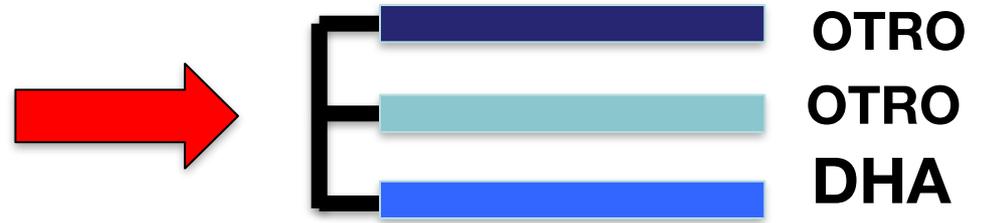
- 87% del DHA presente en la leche materna se encuentra en forma de triglicérido^{1,2}
- Del cual el 50% situado en la posición central (Sn*-2) de la estructura del glicerol³
- Esto facilita su absorción digestiva y estimula su conversión a fosfolípido de membrana^{3,4}



*Sn = Stereospecific numbering

1- Harzer G, et al; Am J Clin Nutr 1983; 37:612-21; 2- Sala-Vila A, et al; Nutr Res 2008; 28:131-136. 3- Martin JC, et al; Lipids 1993; 8:637-43; 4-Ratnayake WMN, et al; Ann Nutr Metab 2009; 55:8-43

Convertir los triglicéridos del pescado



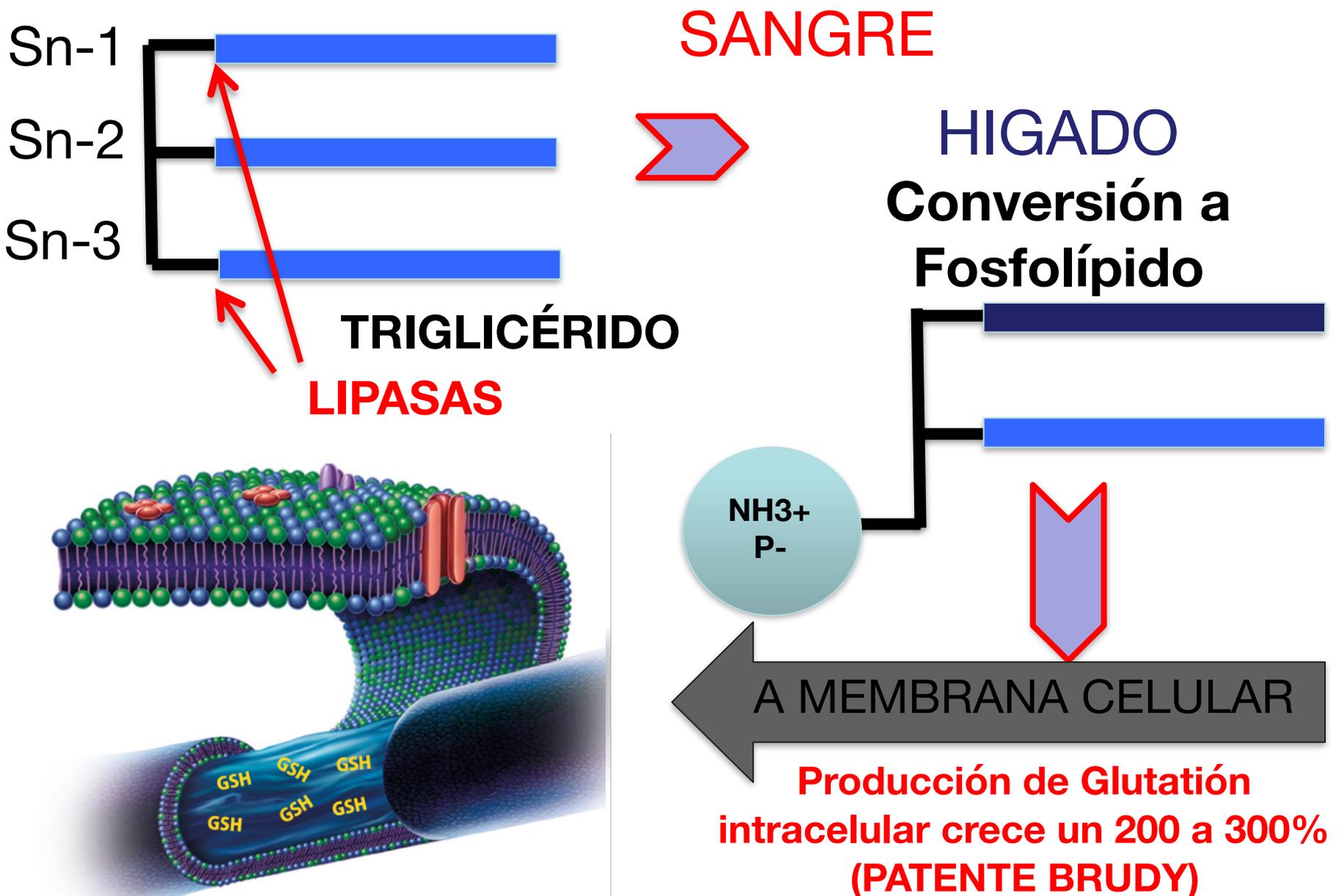
PROCESO DE
CONCENTRACIÓN

SÍNTESIS ENZIMÁTICA
BRUDY

Tridocosahexaenoína-AOX®

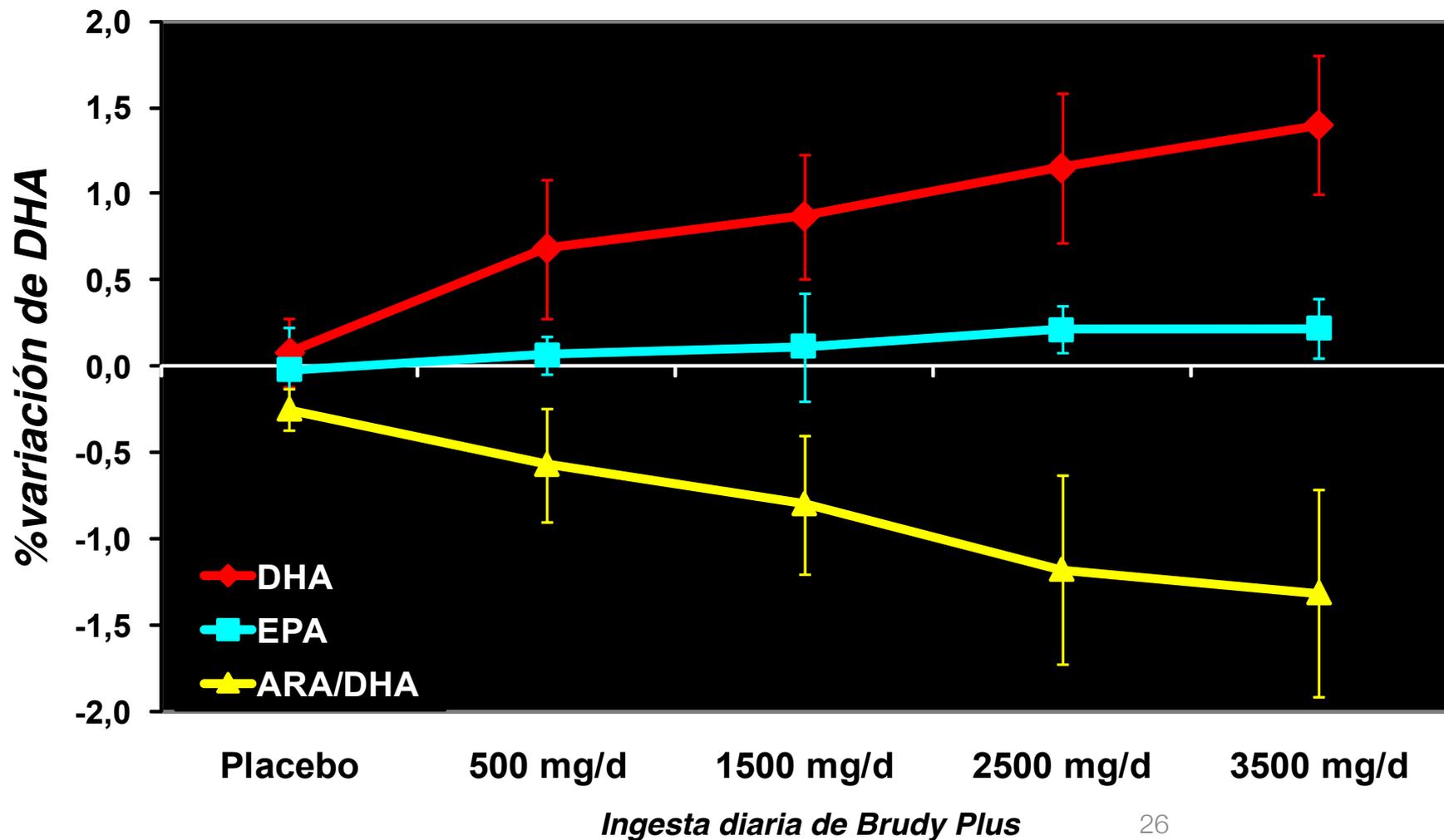
En triglicéridos de DHA humano

ABSORCIÓN DIGESTIVA



Estudio dosis-respuesta con *BRUDY Plus*

Biodisponibilidad en membrana de eritrocito



Supplementation with High Content Docosahexaenoic Acid Triglyceride in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Placebo-Controlled Randomized Trial

Celestino Rodríguez¹, Trinidad García¹, Débora Areces¹, Estrella Fernández¹, Marcelino García- Noriega² and Joan Carles Domingo³

¹Departamento de Psicología, Facultad de Psicología, Universidad de Oviedo, Oviedo, España.

²Servicio de Pediatría, Hospital Valle del Nalón, Asturias, España

³Departamento de Bioquímica y Biomedicina molecular, Facultad de Biología, Universidad de Barcelona, Barcelona, España.

Enviado a Neuropsychopharmacology



Universidad de Oviedo

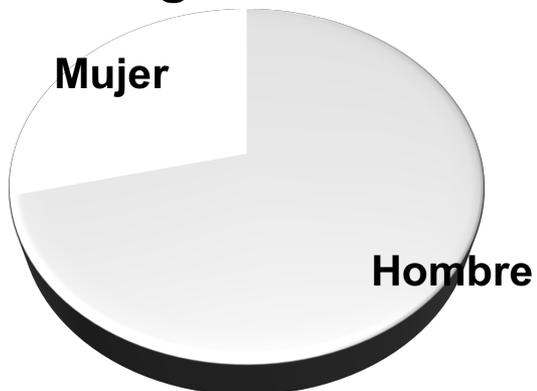


Objetivo y Muestra

¿El tratamiento con DHA ayuda a mejorar las diferentes competencias cognitivas y conductuales en niños/as con TDAH?

- 66 niños y niñas con diagnóstico de TDAH (DSM 5) en cualquiera de sus modalidades: hiperactivo+impulsivo, déficit de atención, hiperactivo+déficit de atención
- Media de edad: 11,7 años (rango edad: 6 - 18 años); Promedio de CI: 100,3
- Tiempo entre pretest y postest = 6 meses
- 48 niños (72%) en farmacoterapia (metilfenidato, atomoxetina)
- Grupo A = Placebo (sobres con 1000mg de aceite de oliva)
- Grupo B = Activo (BRUDYNEN Emulsión sobres con 1000mg TG-DHA); <32 Kg 1 sobre/día, >32Kg 2 sobres/día; Promedio: 45mg/kg/día, como Alimento de Uso Médico Especial (AUME)

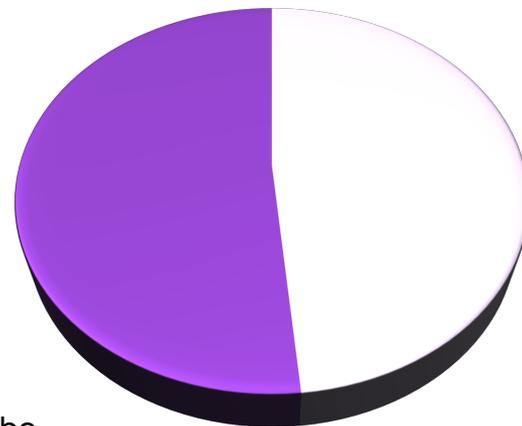
Muestra según género



Grupo B-tratamiento / Grupo A- placebo

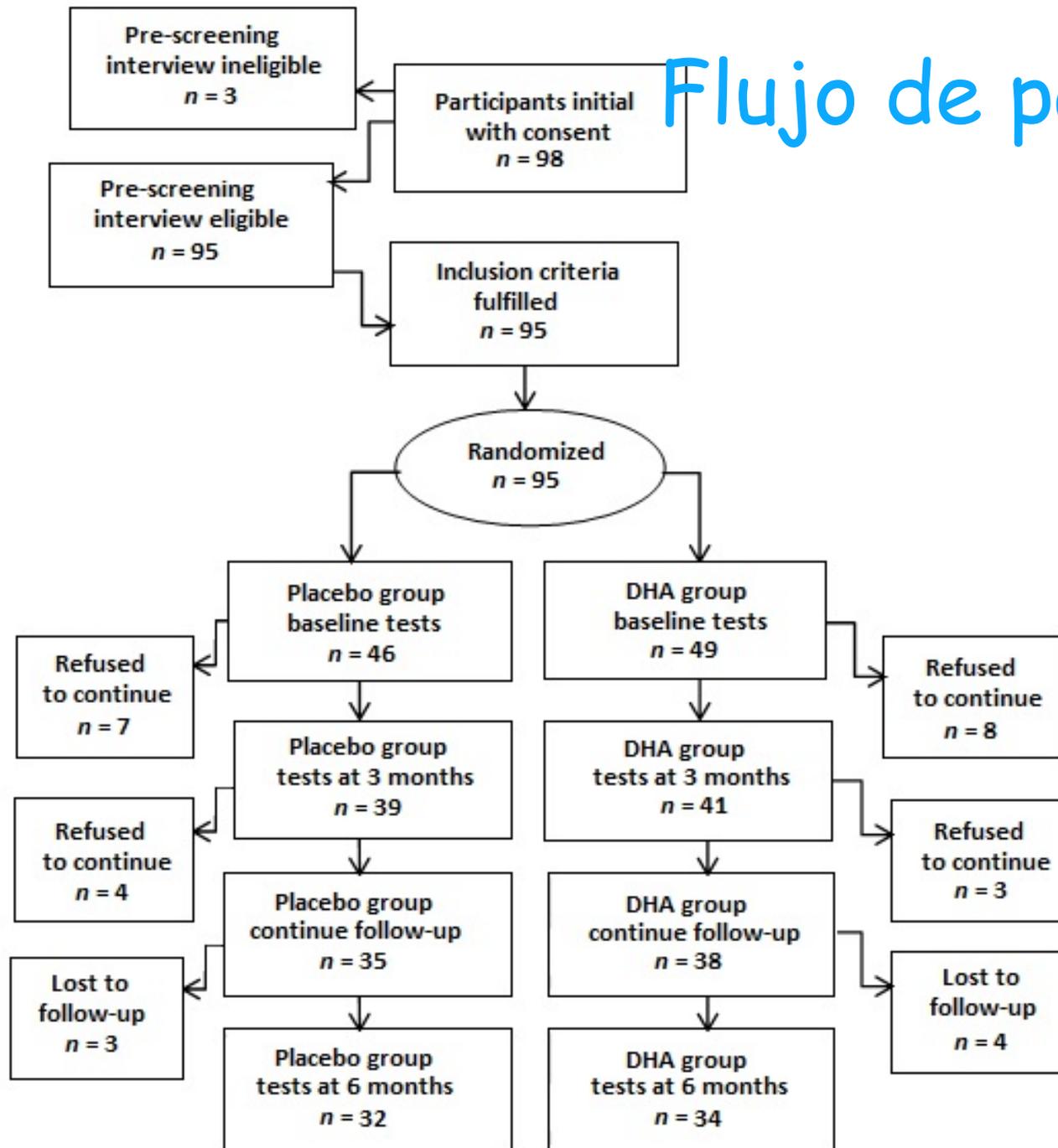
Muestra según tratamiento

**Grupo A
52 %**



**Gr
4**

Flujo de pacientes



Pruebas

- a) Pruebas de ejecución (concentración/Atención)

- D2 → prueba de lápiz y papel (errores/aciertos)

Mide la capacidad de concentración y de mantener la atención, evaluando acierto/error

- Aula Nesplora → prueba de realidad virtual

Mide la atención, impulsividad, rapidez de procesado, actividad motora; debe seguir las instrucciones y dar respuesta a estímulos visuales y auditivos ante distractores en clase: evalúa aciertos, omisiones -no responder cuando debe hacerlo-, comisiones -responder ante un estímulo no adecuado- y velocidad de respuesta)

- b) Registros conductuales:

- EDAH, versión para familias de 20 items

Evalúa la frecuencia en los comportamientos referidos a atención, hiperactividad, impulsividad, puntuando de 0 (ausente) a 4 (muy frecuente).

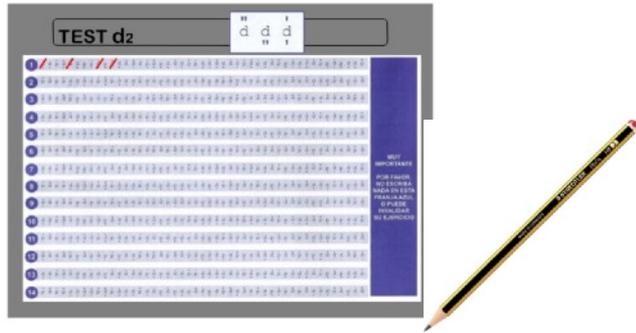
- CONNERS, escala abreviada para padres de 10 items Mide únicamente el componente atencional

- c) Marcadores biológicos: concentración de EPA y DHA en membrana eritrocitaria (Cromatografía en muestra de sangre)

Los resultados no se ven modificados al ser ajustados para la medicación del TDAH

Pruebas de ejecución

D2



TR: total de respuestas dadas.

TA: total de aciertos entre esas respuestas

O: omisiones, es decir, número de estímulos pasados por alto.

C: comisiones, es decir, número de errores al señalar estímulos que no son correctos.

TOT: efectividad total de la persona en la prueba.

CON: índice de concentración de la persona.

VAR: índice de variabilidad en la ejecución entre las distintas "líneas" de la prueba

AULA NESPLORA



Total omisiones: número total de errores cuando debe responder a un estímulo y no lo hace (relacionado con el déficit de atención).

Total comisiones: número total de errores cuando no debe responder y lo hace (relacionado con la impulsividad).

TR aciertos: tiempo de respuesta de los aciertos (relacionada con el déficit de atención)

Total actividad: actividad motora registrada en la cabeza, a través de gafas.

Resultados D2, test de atención

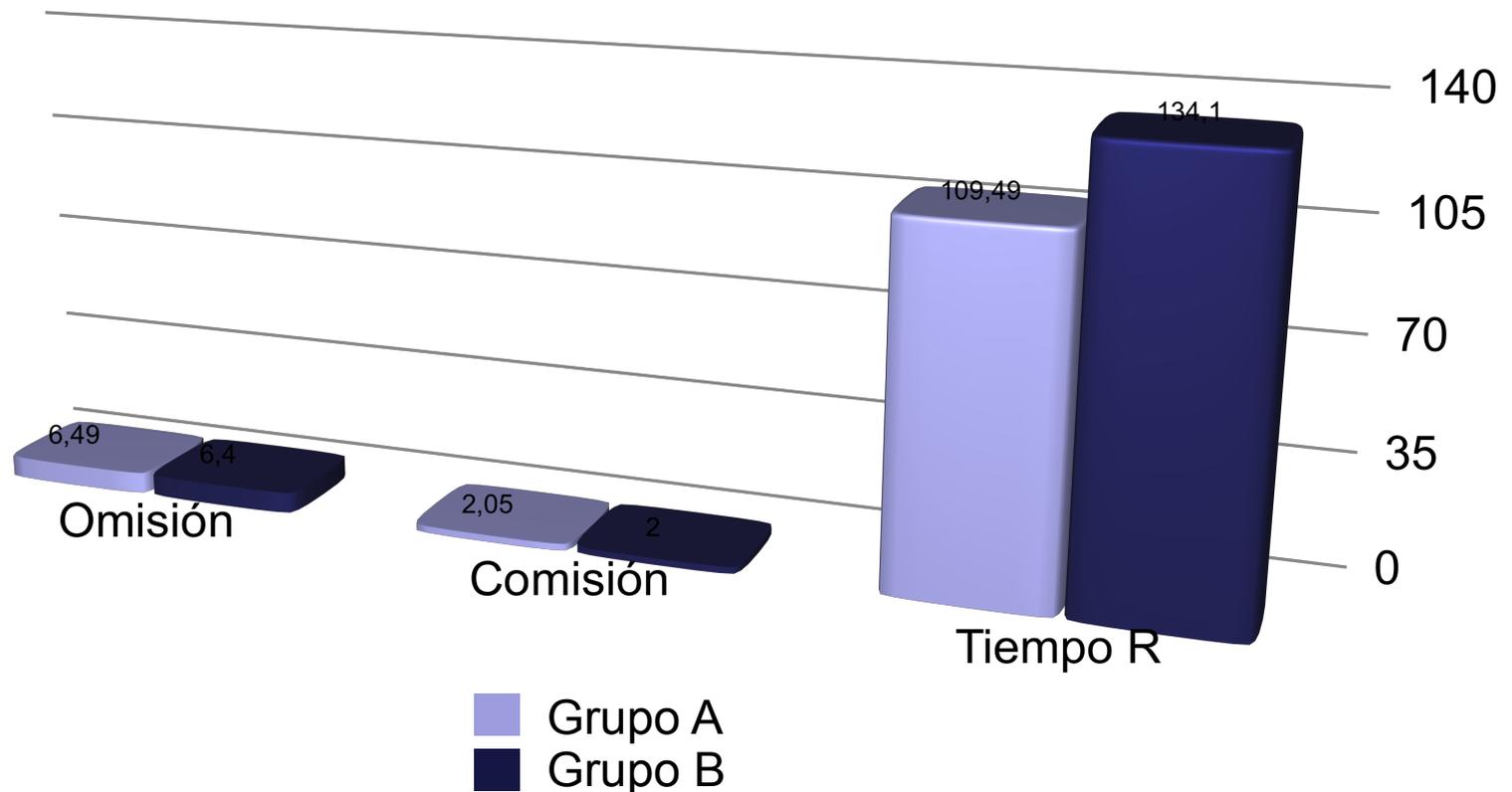
Diferencia media entre las visitas final a los 6 meses y basal en las variables D2; hay diferencias significativas en las comparaciones intragrupo. Ambos grupos mejoran en casi todas las variables de la prueba, pero la mejora es más evidente en el grupo B (tratamiento).

Diferencia media entre puntuación final vs basal

Resultados Aula Nesplora, atención

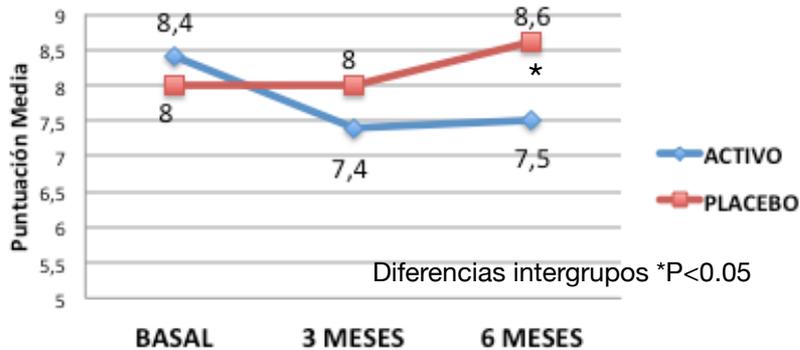
Las variables en las que se han observado diferencias estadísticamente significativas a favor de la intervención, están relacionadas con el canal visual de entrada de la información.

Magnitud del cambio entre pre y post

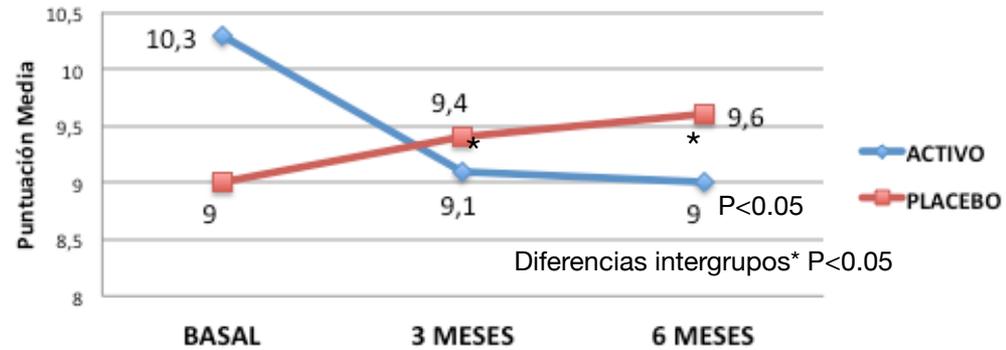


Resultados EDAH

Evolución Conducta-Hiperactividad

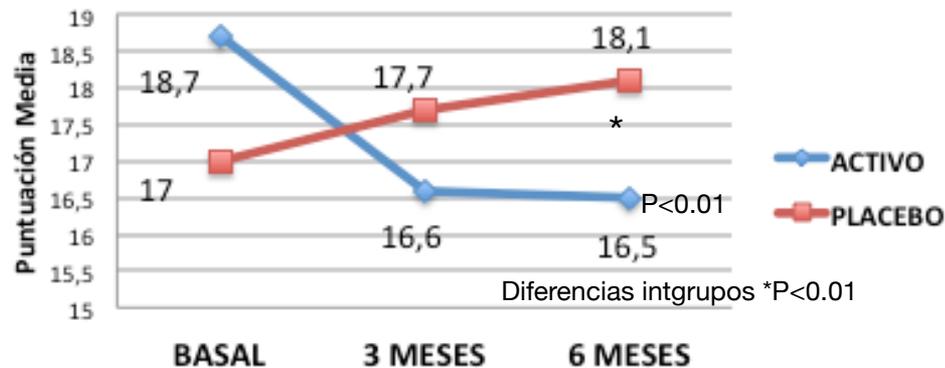


Evolución Conducta-Déficit de Atención



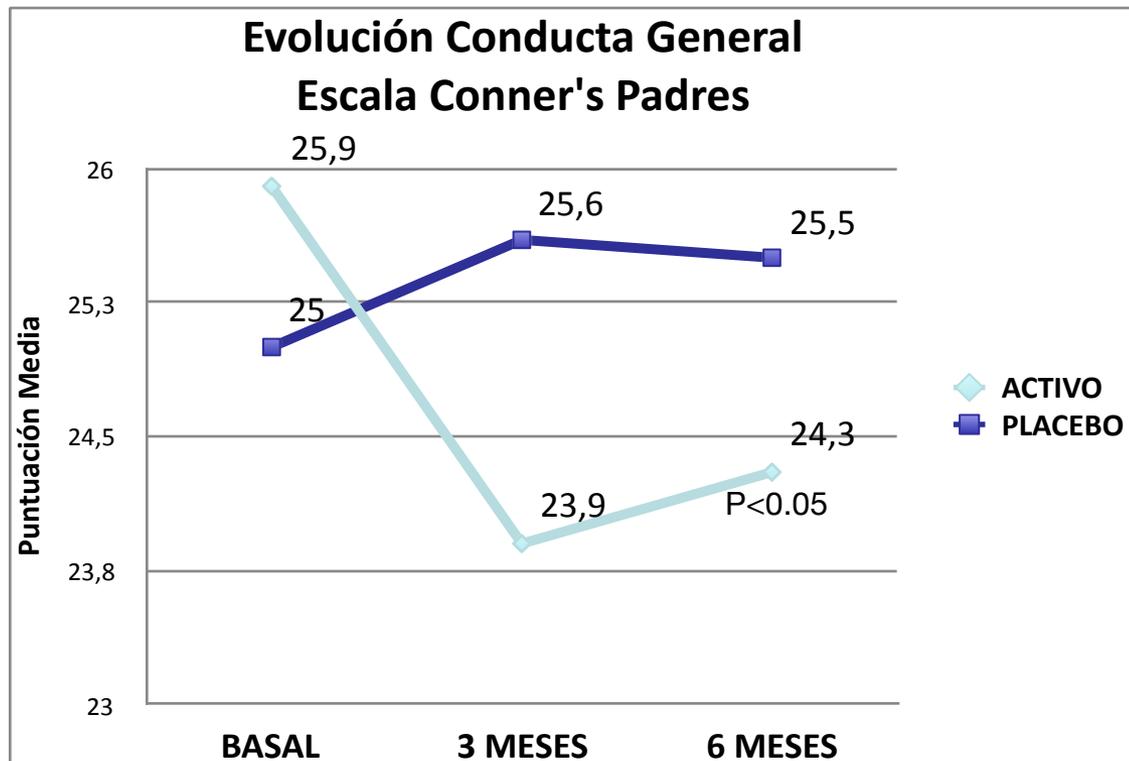
El grupo Activo experimenta una mejora significativa en las variables H, DA y TDAH, con una reducción de los síntomas a medida que avanza el tratamiento.

Evolución Conducta- Déficit de Atención e Hiperactividad



Resultados Conners

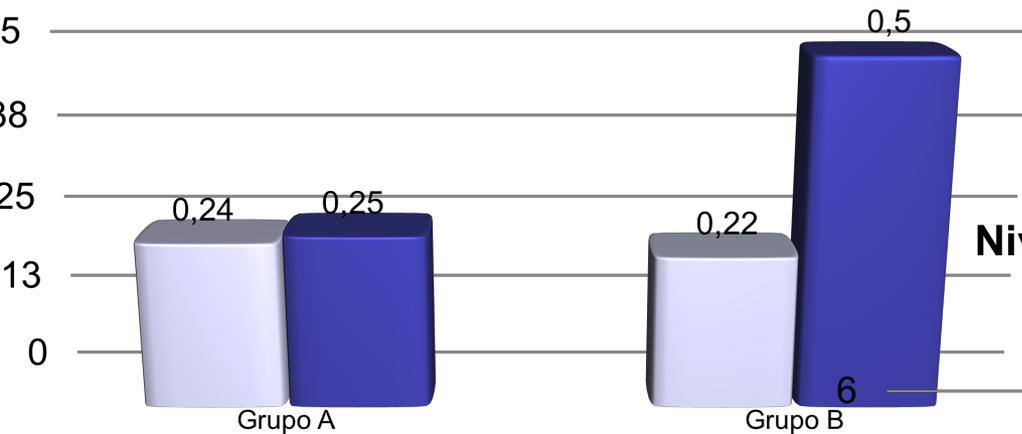
Se observan diferencias significativas en el grupo Activo, con un decremento de los síntomas entre la prueba inicial y final. No ocurre así en el grupo Placebo.



Adhesión al tratamiento (EPA y DHA)

Los niveles de DHA y EPA aumentan en la membrana eritrocitaria del grupo suplementado activamente (Grupo B) (adhesión al tratamiento) y se mantienen estables, sin cambios en el grupo Placebo (Grupo A)

Niveles de EPA en membrana de eritrocito

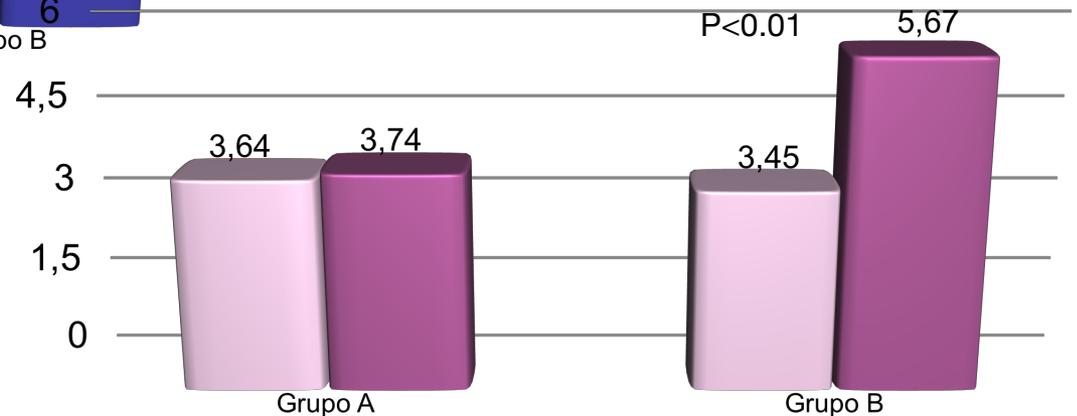


N=23 (34,8%) de los niños aportan muestra voluntaria de sangre basal y final

n=12 niños grupo Activo (B)

n= 11 niños del grupo Placebo (A)

Niveles DHA en membrana de eritrocito



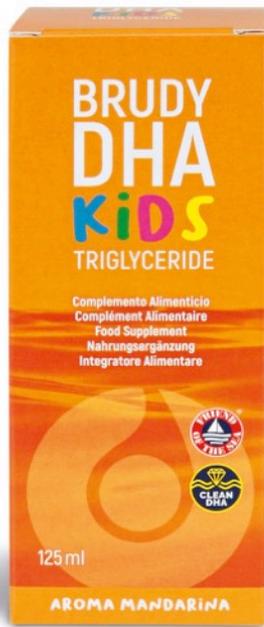
Conclusiones

A pesar de la limitada muestra, el presente estudio se suma a la evidencia que sugiere que la suplementación dietética con DHA ω -3 puede ser un enfoque terapéutico complementario y beneficioso en niños y adolescentes con TDAH, básicamente en:

Atención/concentración (D2)
Conducta/comportamiento (cuestionarios padres)

No obstante

Se justifica la investigación adicional para continuar explorando los beneficios de la suplementación con DHA ω -3 y la participación de los PUFA ω -3 en el mecanismo patogénico del ADHD. Se hace necesario ampliar la muestra.



Envase 125 ml; 100mg/ml de TG-DHA
Sabor mandarina

**Gracias por
la atención!**



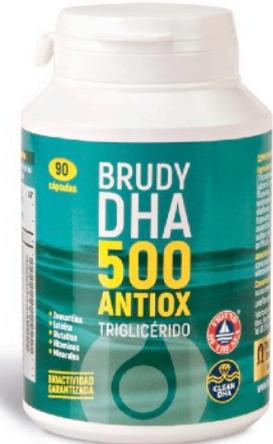
30 Sobres bebibles conteniendo 1000mg de TG-DHA
Sabor plátano; edulcorado con fructosa



90 Cápsulas con 350mg de TG-DHA



90 Cápsulas con 840mg de TG-DHA



90 Cápsulas con 350 mg de TG-DHA
+Vitaminas + minerales