

Tridocosaheenoína-AOX®

Fundamentos Científicos 2000-2016



ESPECIALISTAS EN NUTRICIÓN MÉDICA | BRUDY LAB®

Presentamos los fundamentos científicos que avalan la actividad antioxidante-antiinflamatoria de nuestra molécula patentada, la Tridocosahexaenoína-AOX®, como antioxidante celular, inductora de la síntesis intracelular de glutatión. Exponemos la metodología aplicada en la síntesis de la molécula, nuestro exhaustivo control de los contaminantes, el papel fundamental que ejerce el DHA en el desarrollo visual e intelectual del humano, los diversos reclamos de efectos saludables aprobados por la Comisión Europea. Explicamos los estudios de estrés oxidativo inducido en cultivos celulares humanos, los estudios dosis-respuesta y biodisponibilidad, así como los principales estudios clínicos realizados para demostrar la eficacia antioxidante y antiinflamatoria. Finalmente exponemos los cuadros resumen de toda la experiencia clínica propia. Los logros tras 16 años de esfuerzo investigador, son el resultado del trabajo conjunto realizado por la Empresa privada y la Universidad a favor de la salud humana.

BRUDYLAB, SL.

Abreviaturas

ALA:	Ácido alfa-linolénico
ARA:	Ácido Araquidónico
AV:	Agudeza Visual
AOX:	Antioxidante
TBUT:	Tiempo de Ruptura de la Película Lagrimal
DGM:	Disfunción Glandular Meibomiana
DHA:	Ácido docosahexaenoico
DNA:	Ácido Desoxiribonucleico
DOMP:	Densidad Óptica del Pigmento Macular
ETDRS:	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EPA:	Ácido Eicosapentaenoico
FNT- α :	Factor de Necrosis Tumoral- α
GC:	Grupo Control
GSH:	Glutatión Reducido
GPAA:	Glaucoma Primario de Ángulo Abierto
GPX:	Glutatión Peroxidasa
GRed:	Glutatión Reductasa
HIV:	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
IL:	Interleuquina
IMA:	Ischemic Modified Albumin
MDA:	Malondialdehido
MUFA:	Ácidos grasos monoinsaturados
NF- $\kappa\beta$:	Factor Nuclear- $\kappa\beta$
ROX:	Radicales Libres Oxigenados
SOD:	Superoxidodismutasa
SFA:	Ácidos grasos Saturados
Sn-1, 2, 3:	Número Estereoespecífico- 1, 2, 3
OCT:	Tomografía de Coherencia Óptica
OS:	Ojo Seco
OSDI:	Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular
PIO:	Presión Intraocular
PUFA:	Ácidos grasos poliinsaturados
Tridocosahexaenoína-AOX®:	Triglicérido de DHA antioxidante

* La Tridocosahexaenoína-AOX® es el triglicérido de DHA patentado de Brudy

Prohibida la reproducción.

Departamento Médico BRUDYLAB, SL.
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Biología, Universidad de Barcelona.

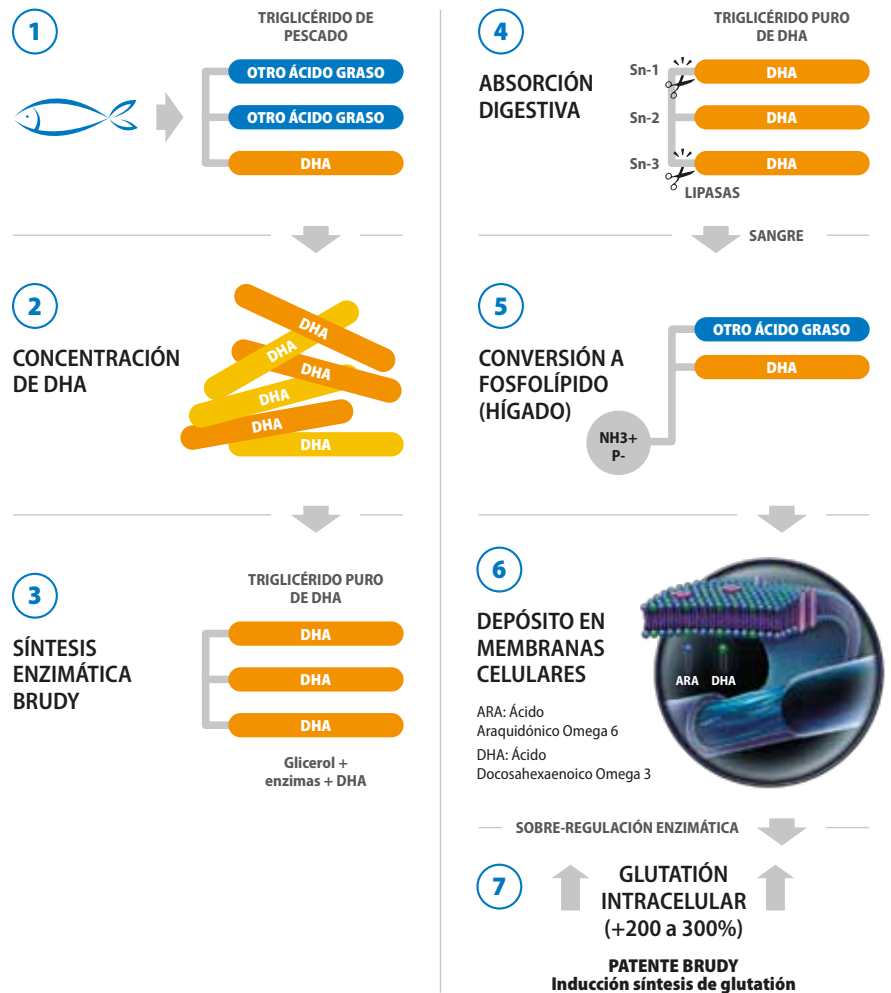
Síntesis de la Tridocosaheptaenoína-AOX®

Conocer la fisiología humana del DHA es fundamental

Proceso de síntesis de la Tridocosaheptaenoína-AOX®

Conversión de los triglicéridos del pescado, en Triglicéridos con DHA en posición central (Sn-2), como los que hay en la leche materna humana.

1. A partir de los triglicéridos de pescado (Atún).
2. Se eliminan el colesterol, el ácido fitánico y todos los AG que no sean DHA. Se obtiene un concentrado al 70% de DHA-etilester.
3. Eliminado por completo el etanol, re-síntesis enzimática de triglicéridos, logrando más de un 80% de DHA en posición central-Sn-2.
4. Las lipasas digestivas rompen los enlaces en posición Sn-1 y Sn-3. El monoglicérido con DHA central, se absorbe intacto a través del enterocito hacia la sangre.
5. El hígado detecta poliinsaturados en posición central (Sn-2) y los transforma rápidamente en fosfolípidos de DHA.
6. Los fosfolípidos de DHA son ubicados en una membrana celular.



Control exhaustivo de los contaminantes ambientales, muy por debajo de los niveles máximos permitidos¹

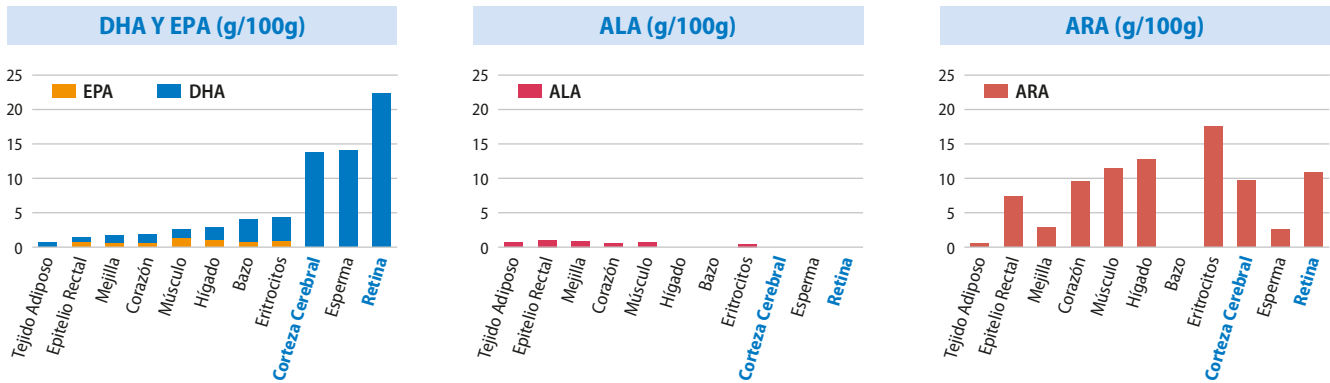
CONTAMINANTES	Niveles máximos permitidos		Lotes Brudy
	Legislación europea	GOED	
Pb	0,1 ppm	0,1 ppm	Resultados < 0,02 ppm
As	-	0,1 ppm	< 0,05 ppm
Hg	0,5 ppm	0,1 ppm	< 0,005 ppm
Cd	0,1 ppm	0,1 ppm	< 0,005 ppm
Sn	-		< 0,2 ppm
Cu	-		< 0,1 ppm
Fe	-		< 0,1 ppm
Dioxinas	1,75 pg/g		< 0,4 pg/g
Dioxinas i PBCs similares	6 pg/g		< 3,0 pg/g
PBCs	200 ng/g		< 15 ng/g
PAH (Benzopireno)	2,0ppb		<2,0 ppb

PBCs: Policlorobifenilos / GOED: Global Organization for EPA and DHA / PAH: Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos / ppm: Partes por millón

Importancia del DHA para el Humano

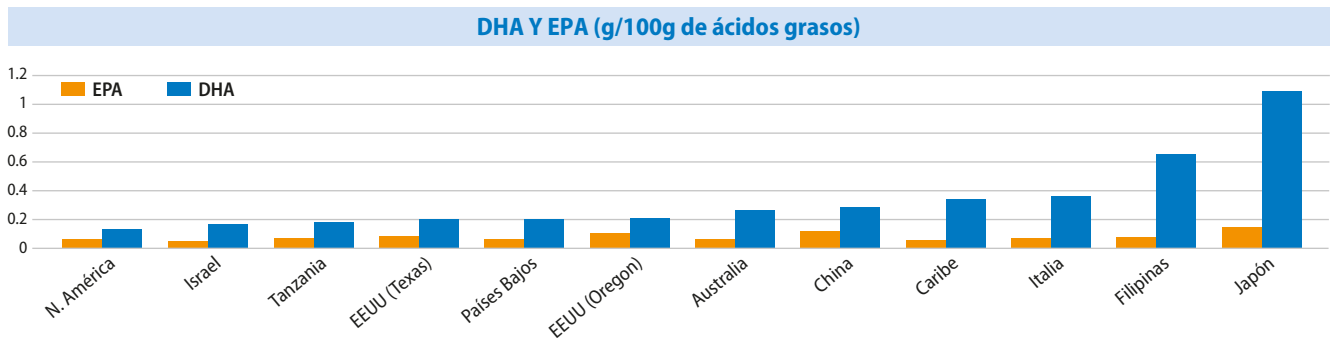
Fundamental para el desarrollo intelectual y visual del humano²

Concentración de ácidos grasos en tejido humano (g/100g de ácidos grasos totales) de adultos de EEUU, Canadá, Australia y Europa.



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

Contenido en DHA y EPA en la leche de madres de origen diverso según su cultura dietética.



Efectos saludables del DHA admitidos por la Comisión Europea

EFFECTOS SALUDABLES DEL DHA APROBADOS POR LA COMISIÓN EUROPEA

- El DHA (y el DHA+EPA) contribuye/n al normal funcionamiento del corazón.
- El DHA contribuye al normal funcionamiento visual.
- El DHA contribuye al normal funcionamiento 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 LA INGESTA DE:

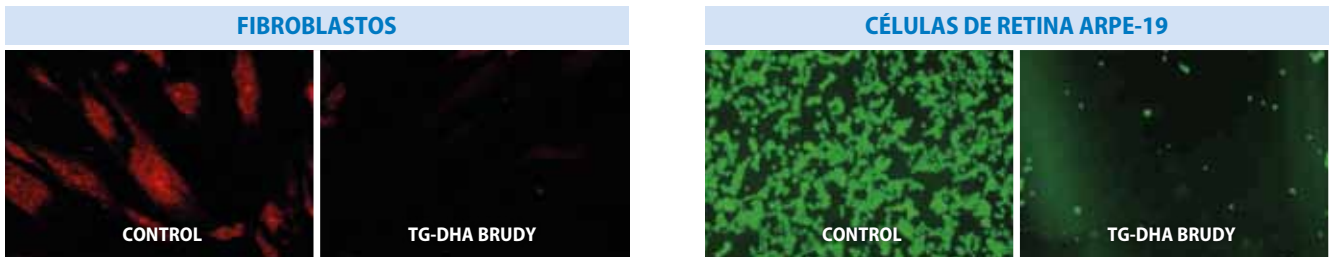
- 250mg/día de DHA (UE 432/2012). Para adultos. EFSA Journal 2014;12(10):3840. Para niños de 2 a 18 años.
- 100mg/día de DHA (UE 440/2011).
- (Mujeres embarazadas y lactantes) 200mg/día de DHA adicionales a los 250mg/día de ingesta diaria para el adulto (UE 440/2011).
- 2g/día de DHA, o de DHA+EPA. No 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).

Nuestra Patente

Efecto antioxidante celular de la Tridocosahexaenoína-AOX^{®3}

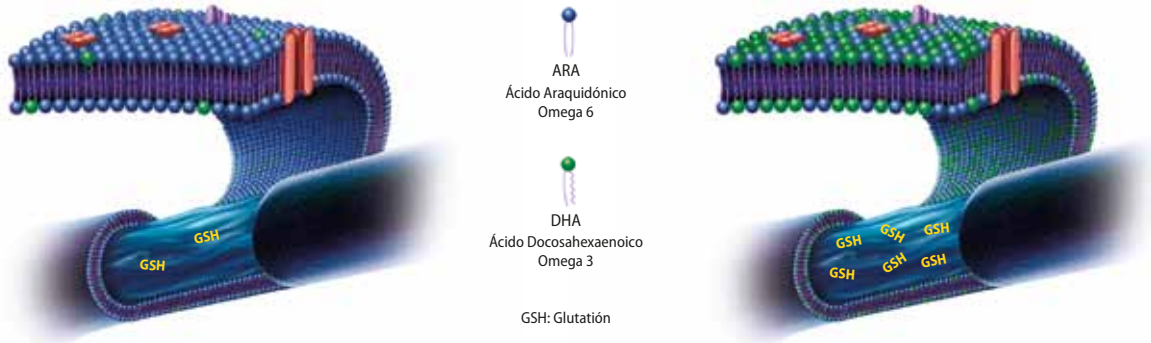
Cuando la membrana celular se ve altamente enriquecida con DHA, al ser éste ácido graso fácilmente oxidable, la célula activa génicamente los mecanismos de síntesis intracelulares del Glutati6n (GSH) mediante sobre-regulaci6n enzimática. La concentraci6n de GSH crece en un 200 a 300% dentro del citoplasma.

El GSH es la principal molécula antioxidante, dadora de electrones, en las células de mamífero; un eliminador de los radicales libres oxigenados (ROX) y protector antioxidante del DNA, de los lípidos y proteínas celulares.



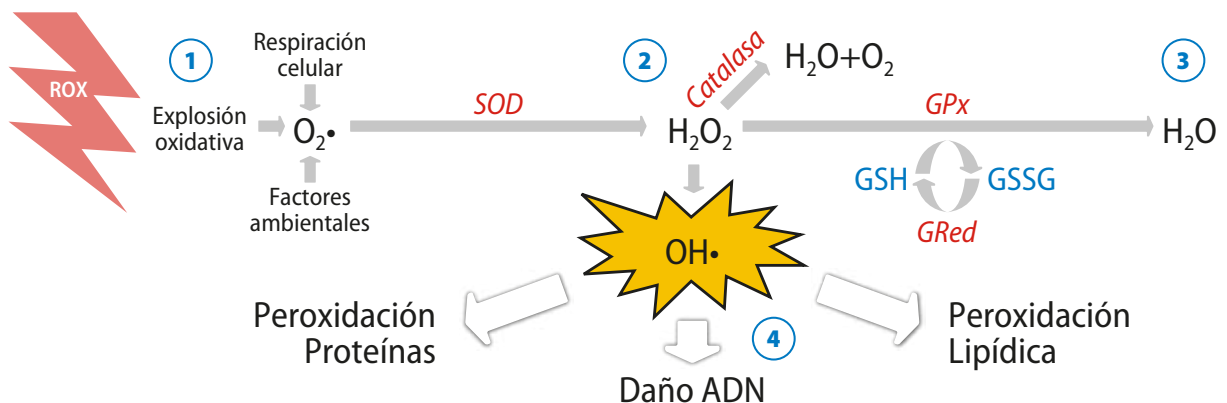
La presencia de ROX inducidos se reduce en un 50% en los cultivos celulares humanos cuando han sido pre-incubados en Tridocosahexaenoína-AOX[®].

SECCI6N MEMBRANA NEURONAL



La célula queda blindada frente a cualquier exceso de oxidaci6n externa o interna en base a la mayor síntesis de Glutati6n, que es la responsable de neutralizar los ROX cediendo electrones.

MECANISMOS ENZIMÁTICOS DE ELIMINACI6N DE RADICALES LIBRES OXIGENADOS EN LA CÉLULA

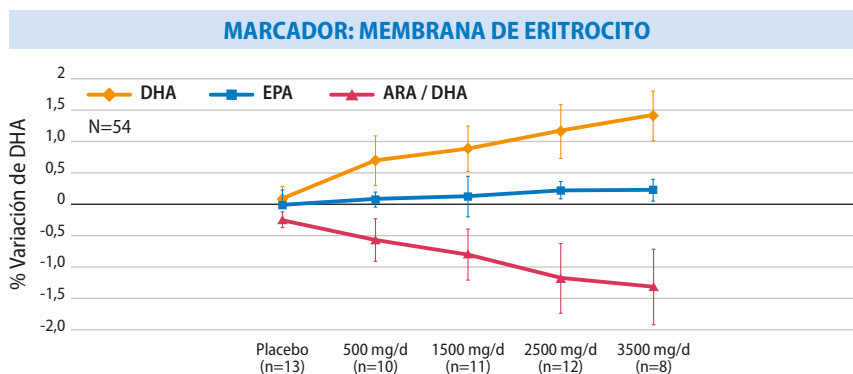


Absorción digestiva de la Tridocosaheptaenoína-AOX®

Biodisponibilidad: Estudios de dosis-respuesta

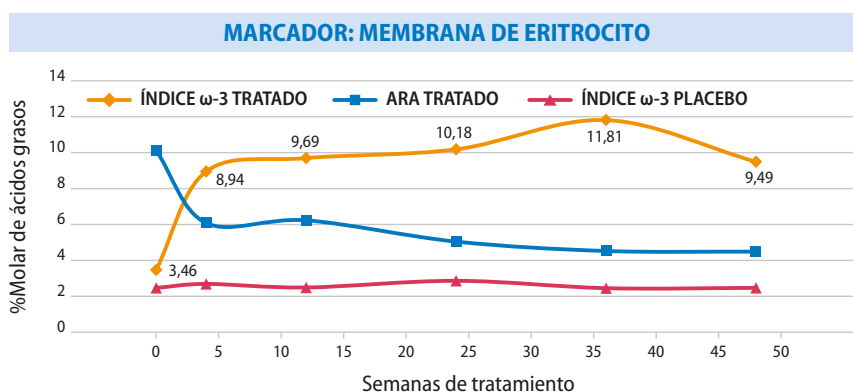
A Corto Plazo⁴

Concentración de DHA dosis dependiente en membrana eritrocitaria tras 30 días de suplementación con dosis variables de Tridocosaheptaenoína-AOX® vs Placebo en 5 grupos de voluntarios sanos. Hay reducción significativa del índice Omega-6/Omega-3 dosis-dependiente.



A Largo Plazo⁵

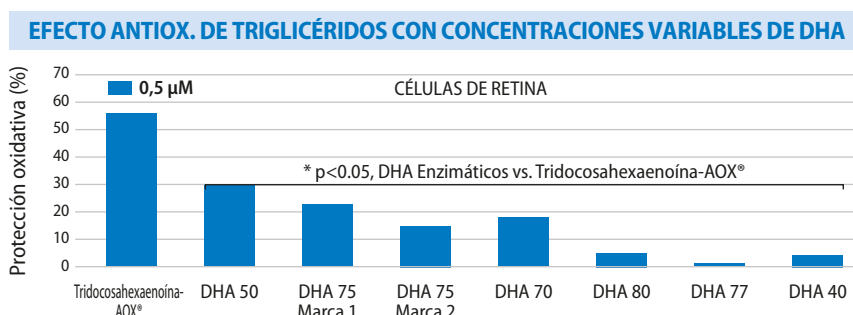
Estudio a doble ciego randomizado, Controlado con Placebo en 84 pacientes HIV+ suplementados con 4g/día de Tridocosaheptaenoína-AOX® durante 1 año. Análisis de Poliinsaturados con Cromatografía de gases. Solamente la suplementación activa eleva significativamente la concentración del DHA en membrana de eritrocito y reduce los niveles de ARA.



La eficacia antioxidante no está relacionada con el nivel de concentración del DHA en el triglicérido

La eficacia antioxidante está relacionada con la integridad de los 6 enlaces dobles en el DHA, y en la posición central (Sn-2) ocupada del triglicérido

La Tridocosaheptaenoína-AOX® (DHA 70 enzimático) reduce en cerca de un 60% la formación de radicales libres tras la oxidación inducida en cultivo celular ARPE-19. Hay diferencias significativas con el resto de los triglicéridos de síntesis enzimática de diferentes marcas, sea cual sea la concentración de DHA empleada.

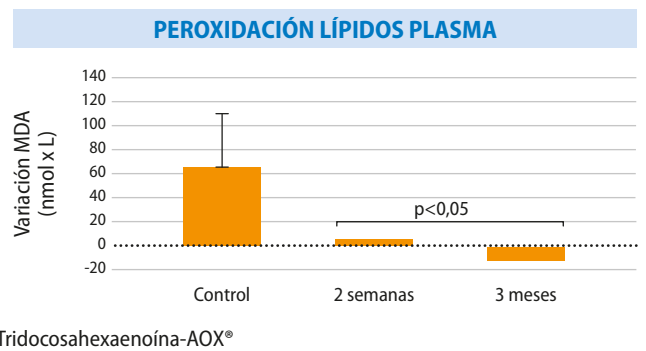
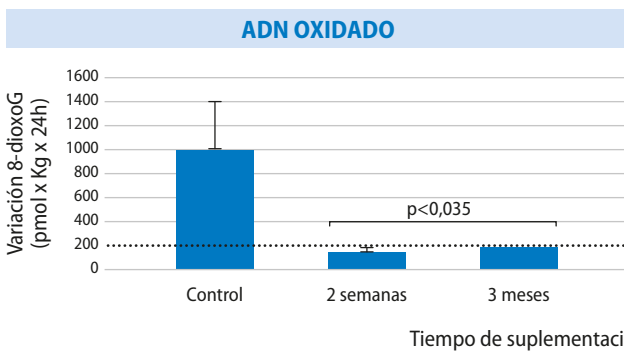


Efecto antioxidante de la Tridocosaheenoína-AOX®

Estudios a nivel Clínico

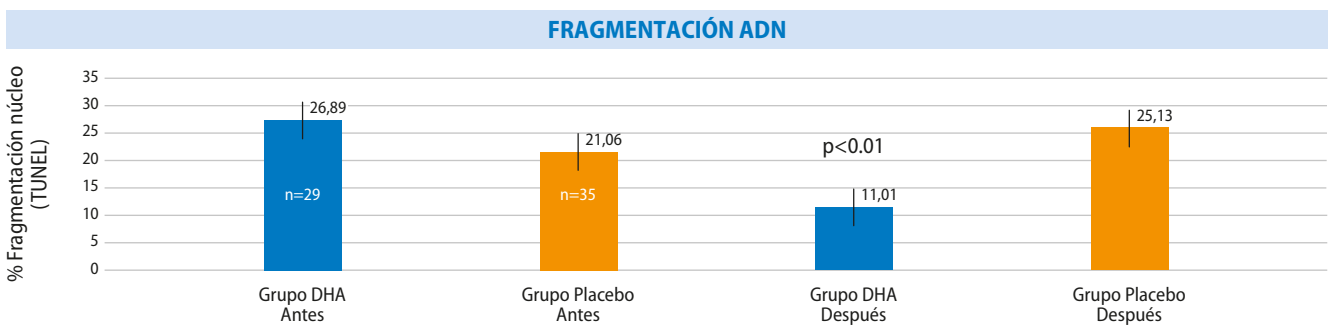
En el deporte⁴

Protección frente al estrés oxidativo inducido mediante ejercicio intenso en carga de esfuerzo de 90 minutos, en (n=40) deportistas sanos. Se suplementa Tridocosaheenoína-AOX® durante tres meses, en diseño cruzado y controlado con placebo. Hay diferencias significativas a las 2 semanas y a los 3 meses en el nivel de oxidación del ADN y de los lípidos plasmáticos en comparación con los niveles basales.



En la fertilidad⁶

Efecto de la Tridocosaheenoína-AOX® (n=29) versus placebo (n=35) administrados durante 10 semanas sobre la integridad del ADN espermático y la capacidad antioxidante del fluido seminal. Técnica del TUNEL con marcadores de fluorescencia. Hay diferencias significativas en el porcentaje de fragmentación oxidativa del ADN espermático a favor del grupo suplementado activamente.



Efecto Antiinflamatorio de la Tridocosaheptaenoína-AOX®

El Glutati6n reduce el da1o oxidativo celular y es el principal actor en el control del proceso inflamatorio⁷⁻¹¹

01

Bloquea la sntesis de Eicosanoides E2 proinflamatorios, y estimula los Eicosanoides E3 antiinflamatorios (necesario disminuir el consumo de carne y grasa animal)

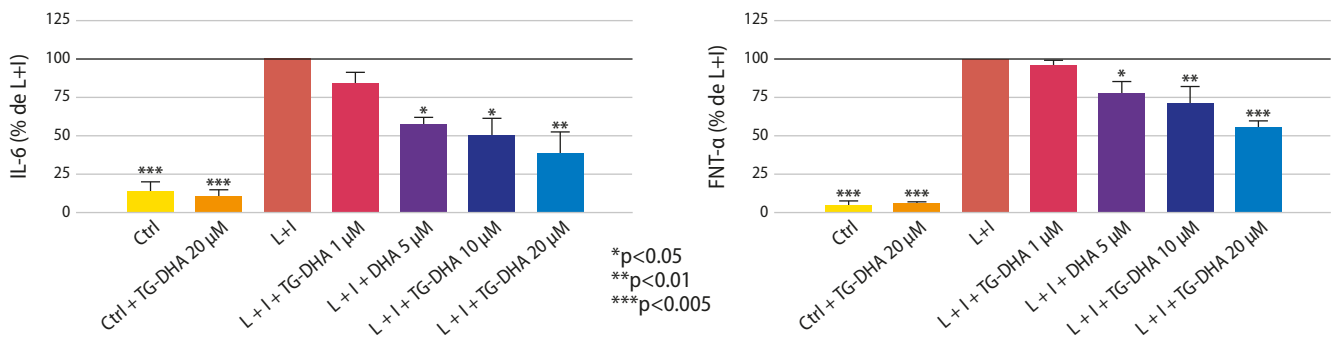
02

Promueve la formaci6n de docosanoideos: Protectina D1 y Resolvinas E1 y D1 derivadas del DHA y el EPA, que facilitan la resoluci6n de la inflamaci6n.

03

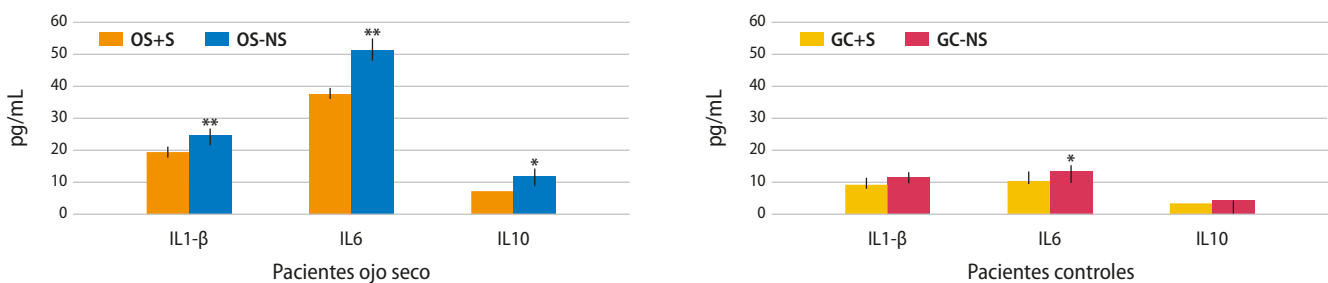
Inhibe la activaci6n del Factor Nuclear- κ B bloqueando la sntesis de citoquinas pro-inflamatorias como: IL-6, FNT- α y IL-1 β

EFFECTO "IN VITRO" DE LA TRIDOCOSAHEPTAENOINA-AOX® A NIVEL DE CULTIVO CELULAR⁷



Efecto inhibitor de Tridocosaheptaenoína-AOX® en la activaci6n del NF- κ B en microglia BV2 activadas con Lipopolisacrido bacteriano + Interferon γ (L+I). Reducci6n significativa, concentraci6n-dependiente, de la sntesis de citoquinas: IL-6 y FNT- α .

EFFECTO DE LA SUPLEMENTACI6N ORAL SOBRE LA EXPRESI6N DE CITOQUINAS EN LAS LÁGRIMAS⁸



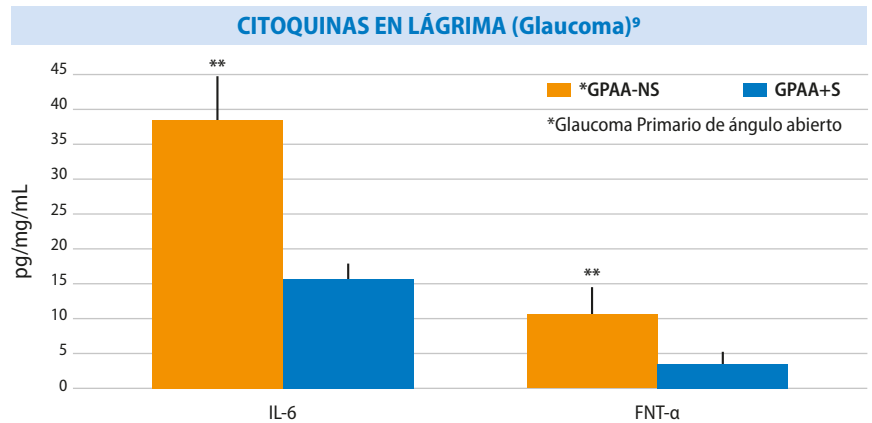
Efecto inhibitor en la sntesis de citoquinas lagrimales en (n=30) pacientes afectados de sequedad ocular en grado moderado y en (n=36) controles sanos. Suplementaci6n aleatoria al 50% con Tridocosaheptaenoína-AOX® durante 90 d1as. Hay diferencias significativas (*p<0.01, **p<0.001) en los niveles de IL-1 β , IL-6 e IL-10 en el grupo de ojo seco suplementados versus los que tienen ojo seco y no suplementados. Hay mejora significativa de todas las variables cl1nicas estudiadas.

Efecto Antiinflamatorio de la Tridocosahexaenoína-AOX®

Resultados a nivel clínico

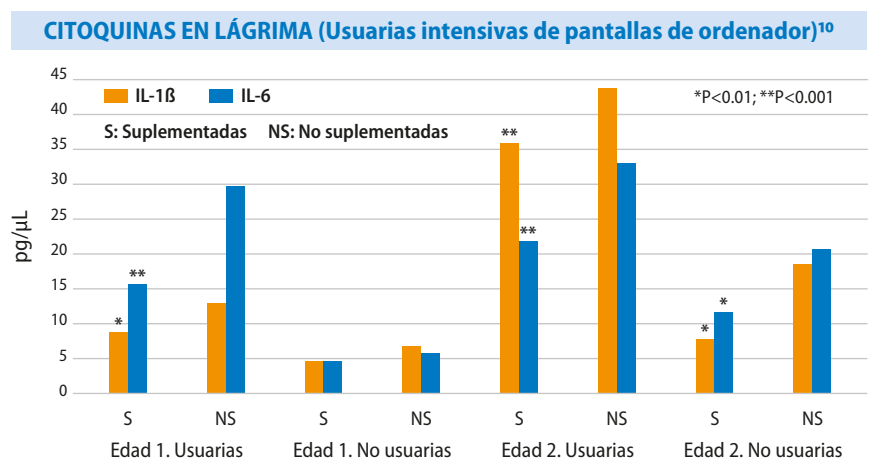
Efecto inhibitor en la síntesis de citoquinas lagrimales de (n=31) pacientes afectados de Glaucoma Crónico Primario usuarios de hipotensores tópicos. Suplementación aleatoria al 50% con Tridocosahexaenoína-AOX® durante 90 días.

Hay diferencias significativas (**p<0.001) en los niveles de IL-6 y FNT-α del grupo suplementado versus los del grupo no suplementado. Hay mejora significativa de todas las variables clínicas estudiadas.



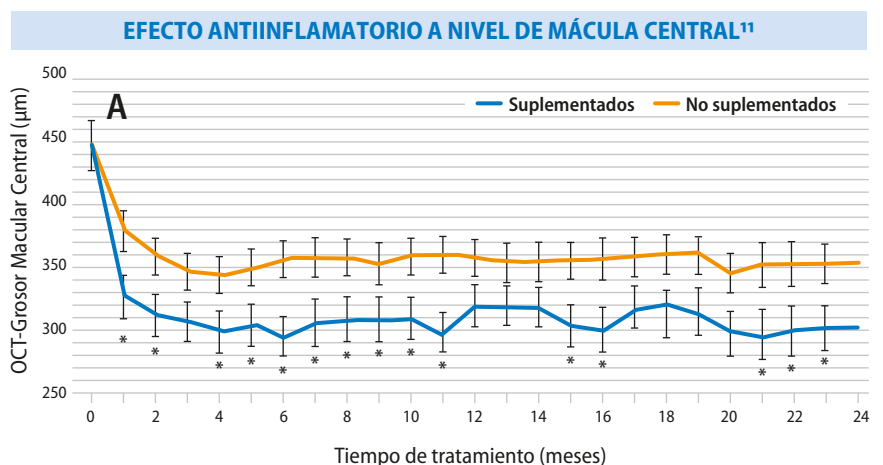
Niveles de expresión de los marcadores inflamatorios (IL-6 e IL-1β) en lágrima de n=83 mujeres usuarias intensivas de pantallas de ordenador y de n=65 mujeres control no usuarias de ordenador, valoradas según rango de edad (Edad 1: 40-52 años; Edad 2: 53-65 años), aleatorizadas al 50% a recibir, o no, suplementación con Tridocosahexaenoína-AOX® durante 90 días. *P<0.01; **P<0.001

La suplementación activa influyó positivamente en la patología de la superficie ocular con una mejora evidente en los signos y síntomas clínicos relacionados con el uso de pantallas de ordenador.



Efecto antiinflamatorio-antiedematoso en mácula central en (n=62) pacientes afectados de Edema Macular Diabético tratados con Ranibizumab intravítreo suplementados al 50% con Tridocosahexaenoína-AOX® durante 24 meses.

Hay diferencias significativas (*p<0.05) sostenidas en el grosor macular medido con OCT a favor del grupo suplementado versus el grupo no suplementado.



Tridocosaheptaenoína-AOX® en el Ojo Seco

Experiencia clínica

Estudios de intervención, controlados y aleatorizados^{8,10,12}

ESTUDIO ARTÍCULO	TÍTULO / TEMA	MATERIAL Y MÉTODO	RESULTADOS	VALOR DE P
Pinazo-Duran, MD, et al; Clinical Int Aging 2013; 8:139-148	Efecto de la suplementación en ojo seco moderado y en los marcadores inflamatorios lagrimales	30 pacientes con ojo seco moderado y 36 control sanos, aleatorizados a suplementación o no, al 50% con 3 caps/día x 90 días	Schirmer B.U.T. OSDI: -64% Expresión Citoquinas: IL-1 β , IL-6, IL-10	<0.05 <0.05 <0.01 <0.001
Ribelles A, et al; BioMed Research Int 2015; 467039 Id 467039. doi: 10.1155/Epub 2015 Oct 18	Efecto de la suplementación en mujeres usuarias intensivas de ordenador, y en la expresión de citoquinas en lágrima	83 usuarias versus 65 no usuarias, 50% aleatorizadas a suplementación, o no con 3 caps/día x 90 días	Schirmer OSDI Volum. lágrima (μ l) Expresión Citoquinas: IL-1 β y IL-6	<0.0002 <0.05 +25% <0.001
Galbis-Estrada C, et al; Molecular Vision 2015; 21:555-567	Efecto de la suplementación en metabólica lagrimal del ojo seco leve y moderado	22 pacientes con OS leve y 33 con OS moderado y 33 controles sanos Suplementados con 3 caps/día x 90 días	Schirmer: Grupo leve Grupo moderado BUT: Grupo leve Grupo moderado OSDI Perfil metabólico OS vs GC Perfil metabólico antes vs después de la suplementación	<0.034 <0.039 <0.001 <0.000 <0.05 <0.05



Toma de muestra de lágrima refleja del menisco lagrimal con tubo capilar. Medición de Citoquinas mediante citometría de flujo con el Sistema multi-Plex (Luminex® R-200, Human Cytokine/Chemokine panel)

Estudio prospectivo, de intervención, doble ciego controlado con placebo en Disfunción Glandular Meibomiana^{13,14}

ESTUDIO ARTÍCULO	TÍTULO / TEMA	MATERIAL Y MÉTODO	RESULTADOS	VALOR DE P
Oleñik A, et al; Clinical Int Aging 2013; 8:1133-1138	Efectos de la suplementación en la Disfunción Glandular Meibomiana	60 pacientes con DGM, 50% aleatorizados a suplementación activa/placebo 3 caps/día x 90 días	Schirmer BUT OSDI Hiperemia borde P Expresión lipido Oxford	<0.01 <0.001 <0.001 <0.01 <0.01 NS
Oleñik A, et al; Clinical Ophthalmol 2014; 8:831-836	Efectos de la suplementación en la calidad de vida de pacientes con DGM. Cuestionario SF-36 Health Survey	60 pacientes con DGM, 50% aleatorizados a suplementación activa/placebo 3 caps/día x 90 días	Componente físico Componente Mental Placebo	<0.000 <0.0002 NS

Estudios prospectivos, de intervención, abiertos^{15,16}

ESTUDIO ARTÍCULO	TÍTULO / TEMA	MATERIAL Y MÉTODO	RESULTADOS	VALOR DE P
Oleñik A, and DECSG; Clinical Ophthalmol 2014;8 169-76	Eficacia y tolerabilidad digestiva en pacientes con ojo seco moderado	905 pacientes con OS moderado suplementados con 3 caps/día x 90 días	Mejora Síntomas promedio gotas/día Satisfecho+muy Satisfecho Mejora clínica evidente o + Síntomas molestos 24h Efectos Adversos GI: Ninguno Sí, Alguno Regurgita sabor pescado Náusea Vómito Diarrea	<0.001 <0.001 82,1% 87,8% -19,4% 80% 20% 13,5% 4,9% 0,3% 1,3%
Gatell-Tortajada J, et LDECSG; Clin Int Aging 2016; 11:571-578	Eficacia y tolerabilidad digestiva en pacientes con ojo seco moderado	1419 pacientes con OS moderado suplementados con 3 caps/día x 90 días	Mejora Síntomas indivi Oxford BUT Schirmer Hiperemia conjuntival Satisfecho+muy Satisfecho Mejora clínica evidente o + Efectos Adversos GI: Ninguno Sí, Alguno Regurgita sabor pescado Náusea Diarrea Vómito	<0.001 <0.001 <0.001 <0.001 <0.001 85,7% 91,6% 79,2% 20,8% 14,6% 4,6% 2,7% 0,4%

Tridocosaheaxaenoína-AOX® en la Retinopatía Diabética¹¹

Experiencia clínica

ESTUDIO ARTÍCULO	TÍTULO / TEMA	MATERIAL Y MÉTODO	RESULTADOS	VALOR DE P
E. Rodriguez, et al. <i>Publicación Pendiente</i>	Efectos de la suplementación en la microperimetría macular en pacientes con RDNP y marcadores de estrés oxidativo en sangre	24 pacientes con RDNP suplementados y no al 50% con 3 caps/día x 90 días	Sensibilidad Contraste PIO Retinografía, OCT Microperimetría AV IMA TBARS 8-H-Guanosina DHA en membrana eritrocito	<i>Análisis de resultados pendientes</i>
Pinazo-Duran MD, et al. <i>Publicación Pendiente</i>	Efectos sobre el volumen de la densidad del pigmento macular de la suplementación con luteína + Tridocosaheaxaenoína-AOX®	30 voluntarios sanos suplementados al 50% con Luteína, o con Luteína + Tridocosaheaxaenoína-AOX®	DOPM	<i>Análisis de resultados pendientes</i>
Lafuente M, et al. Aceptado en Journal of Retina 2016	Efectos de la suplementación en pacientes con Edema Macular Diabético tratados con Ranibizumab intravítreo	62 pacientes (76 ojos) suplementados o no al 50% con 3 caps/día x 24 meses	OCT intragrupo: Con suplementación Sin suplementación OCT intergrupo AV EDTRS intergrup >5 Letras grupo DHA >10 Letras grup DHA DHA en membrana eritrocito Índice $\omega 6/\omega 3$ eritrocito Capacidad Antioxidante Total	0.001 0.024 0.05 0.066 0.044 0.044 0.01 0.05 0.001

Tridocosaheenoína-AOX® en el Glaucoma^{9,17}

Experiencia clínica

ESTUDIO ARTÍCULO	TÍTULO / TEMA	MATERIAL Y MÉTODO	RESULTADOS	VALOR DE P
Galbis-Estrada C, et al; Clinical Int Aging 2013; 8:711-719	Efecto de la suplementación en Ojo seco por Glaucoma y sobre los marcadores de inflamación en lágrima	31 pacientes con Glaucoma+OS, 31 controles sanos, y 30 pacientes con OS sin glaucoma suplementados todos los grupos o no al 50% con 2 caps/día x 90 días	Schirmer BUT OSDI (-68%) Rosa Bengala AV Citoquinas en lágrima: IL-6 TNF-α	<0.002 <0.02 <0.05 NS NS <0.05 <0.001
Tellez-Vázquez J, and the DEIGSG; Clin Ophthalmol 2015; 10: 617-626	Efecto de la suplementación en Ojo seco por glaucoma en una serie grande de pacientes	1255 pacientes con Glaucoma Primario +OS suplementados con 3 caps/día x 90 días	Síntomas Hyperemia conjuntival Oxford BUT Schirmer PIO Frecuencia uso lágrima Satisfecho+muy Satisfecho Mejora clínica evidente o + Efectos Adversos GI: Ninguno Sí, Alguno Regurgita sabor pescado Náusea Diarrea Vómito	<0.001 <0.001 <0.001 <0.001 <0.001 <0.001 81,9% 87,7% 76,5% 23,5% 16,9% 4,7% 1,0% 0,3%
Rodríguez E, et al 2016. <i>Publicación Pendiente</i>	Efecto de la suplementación en el Glaucoma Exfoliativo y sobre los marcadores de oxidación en sangre	40 pacientes con Glaucoma Exfoliativo suplementados y no al 50% 3 caps/día x 6 meses	OCT fibras N. Óptico PIO GSH MDA 8-Hidroxi-Guanosina DHA en membrana eritrocito Índice ω6/ω3 eritrocito Citoquinas	<i>Análisis de resultados pendientes</i>
<i>Publicación Pendiente</i>	Tridocosaheenoína-AOX® versus vitaminas, versus Citicolina, versus Tridocosaheenoína-AOX® + Citicolina	N= 80 pacientes afectados de Glaucoma Crónico Primario randomizados en 4 brazos de suplementación con seguimiento a 6 meses	<i>Estudio en proceso de ejecución</i>	

Tridocosahexaenoína-AOX® y fertilidad^{6,19}

Experiencia clínica

ESTUDIO ARTÍCULO	TÍTULO / TEMA	MATERIAL Y MÉTODO	RESULTADOS	VALOR DE P
Martinez-Soto JC, et al; Fertility & Sterility 2010; 94:S235-S236	Tridocosahexaenoína-AOX® en la integridad del ADN espermático (Fragmentación oxidativa del ADN)	46 pacientes suplementados 50% con placebo vs Tridocosahexaenoína-AOX® 1g/día x 10 semanas	Reducción en la fragmentación ADN Aumento Cap. Antioxidante fluido seminal	<0.01 <0.01
Popova A Yu, et al; Andrology & Genital Surgery 2015; 16(2): 51-55	Efecto de la suplementación en el % de fragmentación del AND espermático >15%	40 pacientes afectados de patozoospermia 20 suplementados con Tridocosahexaenoína-AOX® y 20 con terapia antiox estándar x 45 días	Reducción objetiva de la fragmentación ADN espermático (TUNEL) Grupo suplementados basal 25,8% / final 13,7% Diferencias intergrupos Grupo control basal 25,3% / final 19,8%	 13,7% <0.05 19,8%
Martinez-Soto JC, et al. Enviado a Syst Biol Reproductive Med 2016	Mejora en la capacidad antioxidante seminal y en la fragmentación oxidativa del ADN espermático. Doble ciego controlado con placebo	74 varones aleatorizados a suplementación con: n=32 Placebo n=42 Activo 1g/día x 10 semanas	Fragmentación ADN esperma con técnica TUNEL: Capacidad Antiox en fluido seminal: Presencia DHA en fluido seminal:	 <0.01 <0.01 <0.01

Tridocosaheenoína-AOX® en área deportiva^{4,18}

Experiencia clínica

ESTUDIO ARTÍCULO	TÍTULO / TEMA	MATERIAL Y MÉTODO	RESULTADOS	VALOR DE P
Guzman JF, et al; Journal of Sports Sci Med 2011;10:301-5	Tridocosaheenoína-AOX® mejora el tiempo de reacción complejo en jugadoras de fútbol de élite players	24 jugadoras de fútbol de élite Suplementadas al 50% con Placebo o Tridocosaheenoína-AOX® 3,5g/día x 4 semanas	Tiempo de reacción complejo y eficiencia en la precisión. Hay mejora en la función neuromotora	<0.004 <0.003
Contreras CJ, Tesis Doctoral 2014, Universidad Católica Murcia	Efecto de la suplementación sobre la protección antiox. del ejercicio intenso	40 ciclistas jóvenes sanos con esfuerzo controlado. 2g x 3 meses	Oxidación ADN en orina a 2 semanas y 3 meses Peroxidación lípidos a 2 semanas y 3 meses	<0.05 <0,05
<i>Publicación Pendiente</i>	Tridocosaheenoína-AOX® versus Placebo en la respuesta inflamatoria y el daño muscular en Triatletas	N=35 Triatletas aleatorizados a suplementación con Tridocosaheenoína-AOX® o Placebo x 12 semanas, con blanqueo de 30 días y cruce de tratamiento x 12 semanas más	<i>Estudio en proceso de ejecución</i>	

Tridocosaheenoína-AOX® en otras áreas de la salud

Experiencia clínica

ESTUDIO ARTÍCULO	TÍTULO / TEMA	MATERIAL Y MÉTODO	RESULTADOS	VALOR DE P
<i>Publicación Pendiente</i>	Tridocosaheenoína-AOX® versus Placebo en la Esclerosis Lateral Amiotrófica	N=28 pacientes afectados de ELA randomizados a recibir Tridocosaheenoína-AOX® 4,9g/día o Placebo x 36 meses	<i>Estudio en proceso de ejecución</i>	
<i>Publicación Pendiente</i>	Efecto de la Tridocosaheenoína-AOX® versus Placebo en la Leucemia Linfática Crónica	Estudio a doble ciego, controlado con placebo a largo plazo	<i>Estudio en proceso de ejecución</i>	

Bibliografía

1. Reglamento CE N° 1881/2006 (19 diciembre 2006) que fija el contenido máximo de contaminantes en alimentos y modificación N° 1259/2011.
2. Linda M Arterburn, et al; Distribution, interconversion, and dose response of ω -3 fatty acids in humans; Am J Clin Nutr 2006;83(suppl):1467S-76S.
3. Bogdanov P, et al; Docosahexaenoic acid improves endogenous antioxidant defence in ARPE-19 cells; ARVO Congress 2008, Poster5932/A306, Thursday, May 01, 2008.
4. Carlos J Contreras; Modificación del daño oxidativo en un grupo de ciclistas tras consumir ácido docosahexaenoico a distintas dosis; Tesis Doctoral, Universidad Católica de Murcia, 2014.
5. Pere Domingo, et al; Effects of docosahexanoic acid on metabolic and fat parameters in HIV-infected patients on cART: a randomized, double-blind, placebo-controlled study; 2012. Data on file, article sent for publication.
6. J C Martínez-Soto, et al; Effect of dietary DHA supplementation on sperm DNA integrity; Fertility & Sterility 2010, S235-S236.
7. Pilar Mancera, et al; Natural docosahexaenoic acid attenuates microglial activation and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis; 2014 Data on file. Article sent for publication to J Neurobiology.
8. M Dolores Pinazo-Durán; Effects of a nutraceutical formulation based on the combination of antioxidants and ω -3 essential fatty acids in the expression of inflammation and immune response mediators in tears from patients with dry eye disorders; Clinical Int Aging 2013; 8:139-148.
9. C. Galbis-Estrada; Patients undergoing long-term treatment with antihypertensive eye drops responded positively with respect to their ocular surface disorder to oral supplement with antioxidants and essential fatty acids; Clin Int Aging 2013;8:711-9.
10. Ribelles Alfredo, et al; Ocular Surface and Tear Film Changes in Older Women Working with Computers; BioMed Research International 2015; Article ID 467039.
11. Maria Lafuente, et al; Combined intravitreal ranibizumab and oral supplementation with docosahexaenoic acid (DHA) and antioxidants for Diabetic Macular Edema: 2-year randomized single-blind controlled trial results; Publication accepted in J of Retina and Vitreous Diseases 2016.
12. Carmen Galbis Estrada, et al; A metabolomic approach to dry eye disorders. The role of oral supplements with antioxidants and omega 3 fatty acids; Molecular Vision 2015; 21:555-567.
13. Andrea Oleñik, et al; A randomized, double-masked study to evaluate the effect of omega-3 fatty acids supplementation in meibomian gland dysfunction; Clinical Int Aging 2013; 8:1133-1138.
14. Andrea Oleñik, et al; Benefits of Omega-3 fatty acid dietary supplementation on health-related quality of life in patients with Meibomian Gland Dysfunction; Clinical Ophthalmol 2014; 8:831-836.
15. Andrea Oleñik, et al; Effectiveness and tolerability of dietary supplementation with a combination of omega-3 polyunsaturated fatty acids and antioxidants in the treatment of dry eye symptoms: results of a prospective study; Clinical Ophthalmology 2014;8:831-6.
16. Jordi Gatell-Tortajada, et al; Oral supplementation with a nutraceutical formulation containing omega-3 fatty acids, vitamins, minerals, and antioxidants in a large series of patients with dry eye symptoms: results of a prospective study; Clin Int Aging 2016; 11:571-578.
17. Jesús Tellez-Vazquez, et al; Omega-3 fatty acid supplementation improves dry eye symptoms in patients with glaucoma: results of a prospective multicenter study; Clin Ophthalmol 2016; 10:617-626.
18. Guzman JF, et al; DHA- rich fish oil improves complex reaction time in female elite soccer players; Journal of Sports Sci Med 2011;10:301-5.
19. Popova A Yu, et al, Experience in the use of docosahexaenoic acid (BrudyPlus) in patients with increased sperm DNA fragmentation index in Acad. V.I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Andrology & Genital Surgery 2015; 16(2): 51-55.

