



OMEGA 5

CON NANOTECNOLOGÍA

Un nuevo aliado
terapéutico.

ÍNDICE

Introducción	2
--------------	---



Ensayo clínico: Impacto del Omega 5 nano en pacientes con Esclerosis Múltiple.	3
Potencial neuroreparador del Omega 5 nano tras un infarto cerebral "Estudio Mexicano".	5
Modelo de neuroprotección en traumatismo craneoencefálico.	7
Potencial antiinflamatorio del Omega 5 nano en un modelo de Alzheimer.	9
Nano-PSO: potencial antiparkinsoniano "Ciencia Básica".	11
Comparativa del potencial antioxidante del Nano-PSO versus aceite de soja.	13
Efecto neuroprotector en células madre: modelo de esclerosis múltiple.	15



Ensayo clínico: Tratamiento adyuvante antioxidante del Omega 5 nano en hepatitis alcohólica.	18
Ensayo clínico: efecto antioxidante del Omega 5 nano en Hepatitis Alcohólica.	20
Ensayo clínico: Efectos potenciales del Omega 5 nano en diabetes.	22
Omega 5 nano vs un modelo de esteatosis hepática.	24



Estudio epidemiológico: Relación de la terapia hormonal y su riesgo con demencia.	26
Ensayo clínico: efectos terapéuticos de la terapia antioxidante con Omega 5 nano en Climaterio.	28

Glosario.	30
-----------	----

Referencias bibliográficas.	31
-----------------------------	----

INTRODUCCIÓN

GranaGard es una nanoformulación de aceite de semilla de granada con más de 10 años de historia científica que ha demostrado reducir la oxidación cerebral y la muerte neuronal al mejorar la actividad mitocondrial y la neurogénesis en modelos preclínicos y ha iniciado su estudio en ensayos clínicos aleatorizados controlados por placebo.

Los trabajos sobre la administración de GranaGard se ha focalizado principalmente en enfermedades neurológicas, como Creutzfeldt-Jakob (CJD), Esclerosis múltiple (EM), Traumatismo craneoencefálico H(TCE), evento vascular cerebral (EVC), Parkinson (EP) y Alzheimer (EA), donde ha demostrado en efectos beneficiosos asociados principalmente con la neuroprotección. Además, una publicación reciente ha demostrado que GranaGard mejora la memoria y la cognición en pacientes con EM sin efectos adversos.

Los esfuerzos científicos en humanos emprendidos por instituciones mexicanas en hepatitis alcohólica, Parkinson, deterioro cognitivo, climaterio y otros estudios internacionales en diabetes y climaterio; alientan al proyecto a continuar las investigaciones para demostrar los mecanismos asociados a la regulación del estrés oxidativo de forma inobjetable.

El aceite de semilla de

granada prensado en frío (PSO) posee una composición química única en términos de ácidos grasos poliinsaturados, especialmente ácido punícico (PA) donde hasta el 70-90% de este corresponde al total de los ácidos grasos, y además, posee metabolitos secundarios, como fitoesteres, tocoferoles y fenoles, lo convierten en un ingrediente funcional interesante para el campo de la salud.

La Granada ha ganado relevancia científica, sin embargo, el jugo es el ingrediente de mayor interés, no obstante, la proporción de polifenoles en este apenas llega al 1% mientras que en el aceite de semilla de granada es >7% lo que lo convierte en un compuesto antioxidante de mayor potencial 1,2.

Estructura química del aceite de semilla de granada ¹ 2023

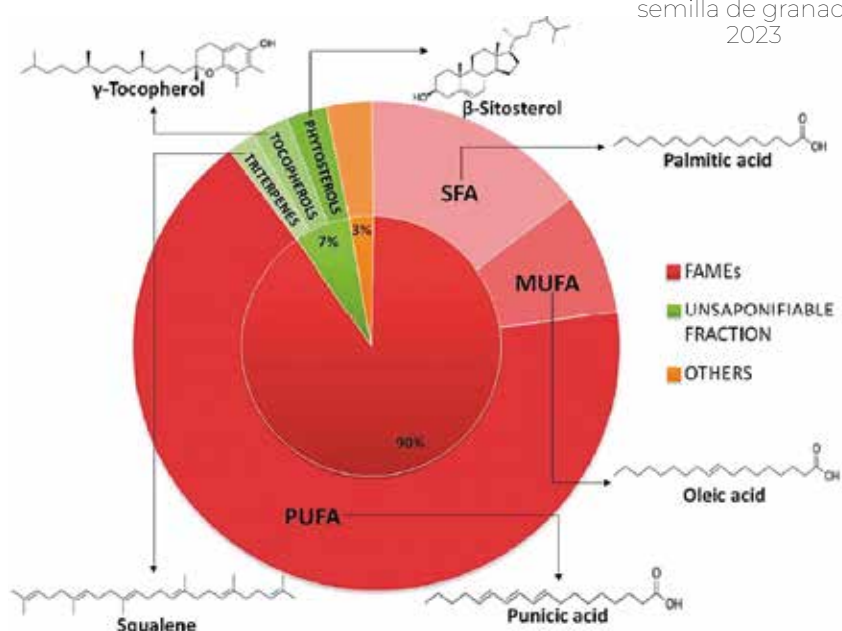


Figura : Composición y estructuras químicas de los biomarcadores más representativos de PSO.

Efecto de una nano formulación de aceite de semilla de granada, GranaGard, sobre la función cognitiva de pacientes con esclerosis múltiple ³



Autores: Panayiota Petrou, Ariel Ginzberg, Orli Binyamin, Dimitrios Karussis

2020



Antecedentes: A menudo se pasa por alto, el deterioro cognitivo como una característica en común de los pacientes con esclerosis múltiple (EM) situación que afecta al 43–70 % de pacientes con este padecimiento. Hasta ahora, ninguno de los nuevos tratamientos para la EM parece retardar o restaurar sustancialmente la discapacidad cognitiva en la EM. GranaGard, desarrollado por GranaLix Bio Technologies LTD ha demostrado prevenir la muerte neuronal en varios modelos animales con enfermedades neurológicas. El aceite de granada Omega 5 nano (GranaGard) es uno de los antioxidantes de origen natural más potentes disponibles actualmente. En experimentos con animales, la administración de GranaGard se conjuga y a nivel sanguíneo se detecta como ácido linoleico conjugado (CLA). El CLA es el principal metabolito de GranaGard, el cual ha sido descrito como agente neuroprotector.

Metodología: Ensayo clínico aleatorizado doble ciego. El reclutamiento y selección de pacientes comenzó en mayo de 2018. El estudio incluyó 30 pacientes con EM; la mitad de ellos (Grupo-A) recibieron GranaGard durante los primeros tres meses y luego pastillas de placebo que contienen aceite de soja durante tres meses adicionales. Los pacientes del Grupo-B recibieron placebo los primeros tres meses y GranaGard durante los siguientes tres meses. GranaGard se administró en conjunto a sus tratamientos inmunomoduladores para la EM. Posteriormente, todos los pacientes recibieron GranaGard durante seis meses.

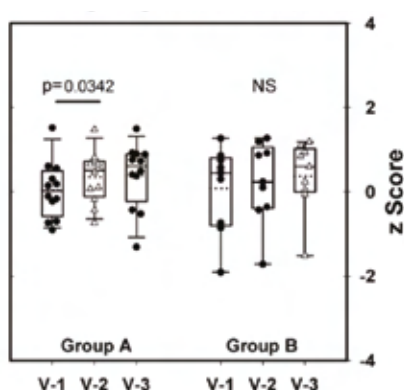


Figura 1: Metodología cross over utilizada para la inclusión de pacientes en el ensayo clínico. Todos los pacientes fueron seguidos por un total de 12 meses, 6 meses de estudio y 6 meses posteriores.

Resultados: No se observaron efectos adversos graves relacionados con GranaGard, durante el período de estudio. Todos los pacientes que recibieron GranaGard informaron un efecto "positivo" en su desempeño general, mientras usaban el producto. Mientras no había diferencias significativas en los parámetros clínicos de discapacidad (puntuaciones EDSS) entre los grupos de tratamiento, hubo una tendencia del efecto beneficioso ocasionado por la administración de GranaGard, en las pruebas verbales durante el primer período de tratamiento de 3 meses. La puntuación z para CVLT-II aumentó significativamente (de 0,891 a 1,415, $p = 0,012$, prueba de rango de Wilcoxon) a los 3 meses en el grupo de pacientes que fueron tratados con GranaGard, en comparación con el valor inicial. Una similar (pero no estadísticamente significativa) también se observó en la prueba BVMTr durante el mismo período de 3 meses, mientras que hubo sin cambios en la SDMT. La puntuación z promedio general de las tres funciones cognitivas mejoró significativamente en los tres meses de tratamiento con GranaGard (-0,0077 a los 3 meses frente a 0,462 al inicio, $p = 0,034$, rango de Wilcoxon prueba). Durante el mismo período de 3 meses no hubo cambios significativos en el grupo tratado con placebo. Para los pacientes que recibieron GranaGard en los primeros 3 meses, el valor de la puntuación z de CVLT-II se mantuvo alto ($z = 1,415$) también en los siguientes tres meses (mientras recibieron placebo), lo que sugiere un efecto más duradero durante al menos 3 meses después de la suspensión del fármaco.

Discusión y conclusión: Con base en

D. Puntaje cognitivo promedio puntaje Z (3 pruebas)



A. CVLT-II

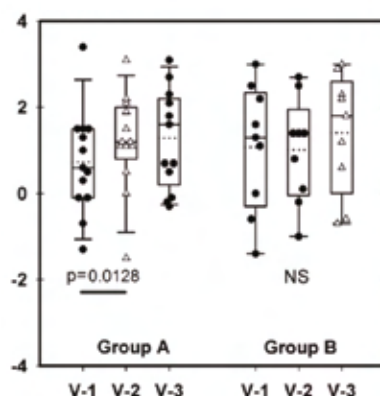
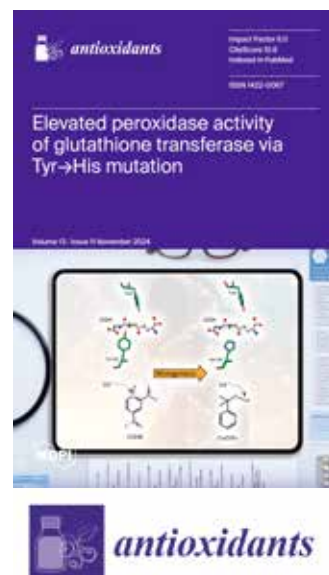


Figura 2: Análisis comparativo durante las visitas de los pacientes con esclerosis múltiple. Los datos presentados corresponden al incremento en capacidad de lenguaje y memorización en los pacientes con un promedio de 12% hasta 30% de incremento. Los datos se analizaron con una prueba de wilcoxon para muestras pareadas y se consideró un $p < 0.05$ como significativo.

el conocimiento sobre la patogenia de la atrofia, neurodegeneración y deterioro cognitivo en la EM y el papel del estrés oxidativo en estos procesos, los efectos beneficiosos observados en nuestro estudio parecen estar bien explicados por la mejora del estrés oxidativo que compromete el funcionamiento neuronal en enfermedades crónicas del SNC como la EM.

La relativamente rápida respuesta de los pacientes, podría explicarse por el efecto antioxidante de acción rápida de GranaGard (Omega 5 en nanogotas) que posiblemente puede modificar el medio tóxico que rodea a las células neuronales y axones. Este efecto beneficioso fue continuo, incluso durante el segundo período de 3 meses en el que inicialmente, los pacientes tratados con GranaGard recibieron solo placebo.

El tratamiento con omega 5 nano protege la región CA1 del hipocampo y preserva la barrera hematoencefálica tras isquemia/reperfusión en un modelo in vivo. ⁴



Autores:

Irene Aguilar Garcia, Sergio Dueñas Jiménez, Jonatan Alpírez, Walter Trujillo Rangel, José Francisco Muñoz, David Fernández, María de la Luz Galván Ramírez, María Guadalupe Sánchez, Ana Elizabeth González Santiago, Judith Marcela Dueñas, Rolando Castañeda Arellano.



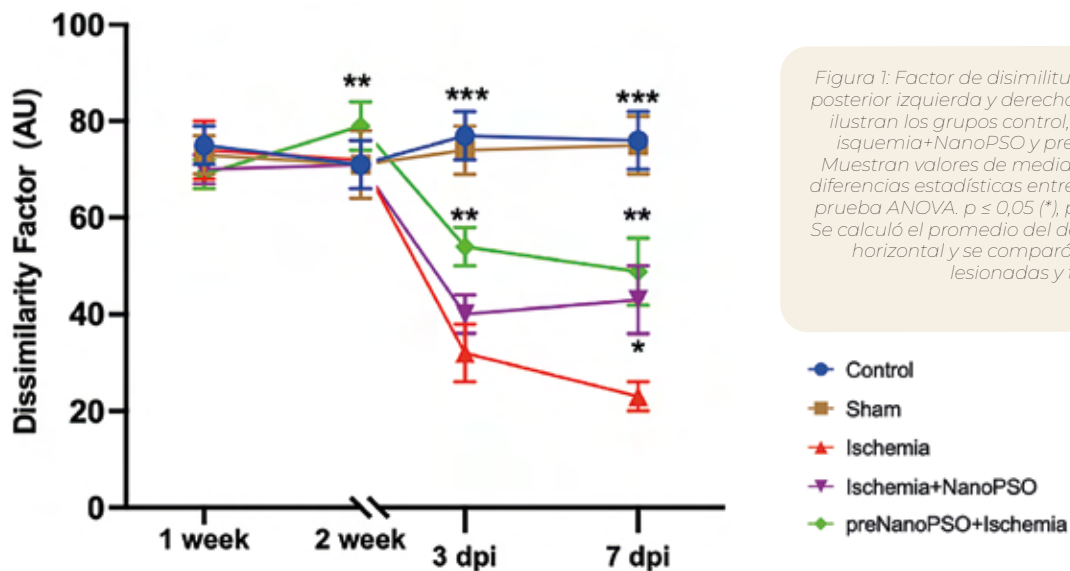
Resumen: El infarto cerebral o evento vascular de tipo isquémico (EVC o ictus) es la tercera causa de muerte a nivel mundial y un problema de salud pública, la terapia actual es muy deficiente. El proceso de isquemia a nivel cerebral promueve una alteración asociada a excitotoxicidad, estrés oxidativo y procesos inflamatorios, exacerbando el daño en el tejido neuronal. Especialmente las áreas corticales son las más afectadas por el ictus, además, el hipocampo puede verse afectado a largo plazo a través de las vías que conecta con estas áreas, que se asocian con alteraciones motoras; esto alienta la búsqueda de nuevos enfoques terapéuticos. En la actualidad se desarrollan estudios preclínicos y clínicos con el Omega 5 por su potencial acción como antioxidante, que participa en la regulación del estrés oxidativo. Recientemente, se desarrolló un compuesto acoplado a una nanopartícula de aceite de semilla de granada (NanoPSO) que ha demostrado poseer una mayor disponibilidad y vida media en el cuerpo por más tiempo. Estudios recientes demuestran que El Omega 5 NanoPSO es más efectivo en diferentes modelos de enfermedades neurodegenerativas y trastornos metabólicos. Objetivo: Analizar el efecto del Omega 5 NanoPSO sobre el daño isquémico a través de cambios en el hipocampo,

mecanismos oxidativos y resultados conductuales.

Metodología: Se utilizaron ratas Wistar macho en cinco grupos; Tres grupos fueron sometidos a un evento isquémico a través de la oclusión bilateral de las arterias carótidas. Un grupo de isquemia recibió Omega 5 NanoPSO después de la lesión, y otro grupo recibió Omega 5 NanoPSO realizado dos semanas antes del evento isquémico y tres semanas después del proceso quirúrgico.

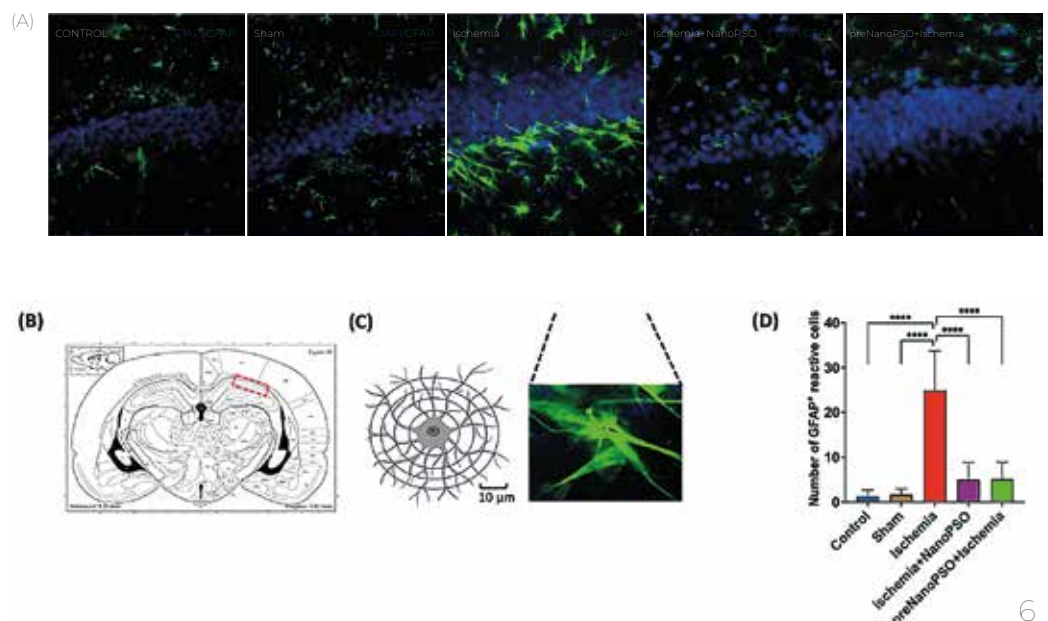
Resultados: Los grupos control y sham no mostraron cambios en el hipocampo ni en el comportamiento. En el grupo de isquemia, se mantuvo la pérdida neuronal, el estrés oxidativo y una mayor expresión de astrocitos en la región hipocampal, y se modificó el comportamiento. En el grupo post y pre-tratamiento con Omega 5 NanoPSO, se observó una reducción en el daño, la proliferación glial y el estrés oxidativo. El tratamiento con Omega 5 NanoPSO aumentó la supervivencia neuronal en la región hipocampal y mejoró la locomoción en los animales de experimentación (figura 1).

Conclusión: Estos resultados resaltan su promesa para su uso en entornos clínicos para tratar a pacientes que sufren



lesión cerebral isquémica. El papel de los Omega 5 NanoPSO en la isquemia cerebral es novedoso, ya que facilitan la velocidad de desplazamiento y mejoran la memoria de trabajo. Descubrimos el papel fundamental de los Omega 5 NanoPSO en la mejora del desplazamiento y la memoria de trabajo asociadas con el deterioro después del accidente cerebrovascular isquémico. Además, el tratamiento con Omega 5 NanoPSO reguló la extravasación y redujo los fenómenos de astrogliosis del proceso inflamatorio, lo que conduce a un mayor daño (figura 2).

Figura 2: (A) Microfotografía que muestra la fusión de células GFAP+ (verde) y núcleos celulares teñidos con DAPI (azul) en el área CA1 del hipocampo de todos los grupos: control, placebo, isquemia, isquemia+NanoPSO y pre-NanoPSO+isquemia ($n = 10$ /grupo), barra de escala = 50 μ m. (B) El atlas de Paxinos muestra coordenadas Bregma -3,80 mm y el rectángulo rojo con una línea de puntos. (C) La presencia de procesos alargados en el astrocito. Foto representativa de un proceso alargado. Barra de escala 10 μ m. (D) El número de células GFAP+ en el área CA1 fue marcadamente mayor en el grupo de isquemia; se contabilizaron todos los grupos. Los valores son media $\pm$ SEM. Calculamos las diferencias estadísticas entre los grupos utilizando la prueba ANOVA. $p \leq 0,0001$ (****).



La administración de Omega 5 nano disminuye el déficit cognitivo y la muerte neuronal como resultado de un traumatismo craneoencefálico ⁵



Autores:
Doaa Qubty, Kati Frid, Meirav Har-Even, Vardit Rubovitch,
Ruth Gabizon, Chaim G Pick.

2020

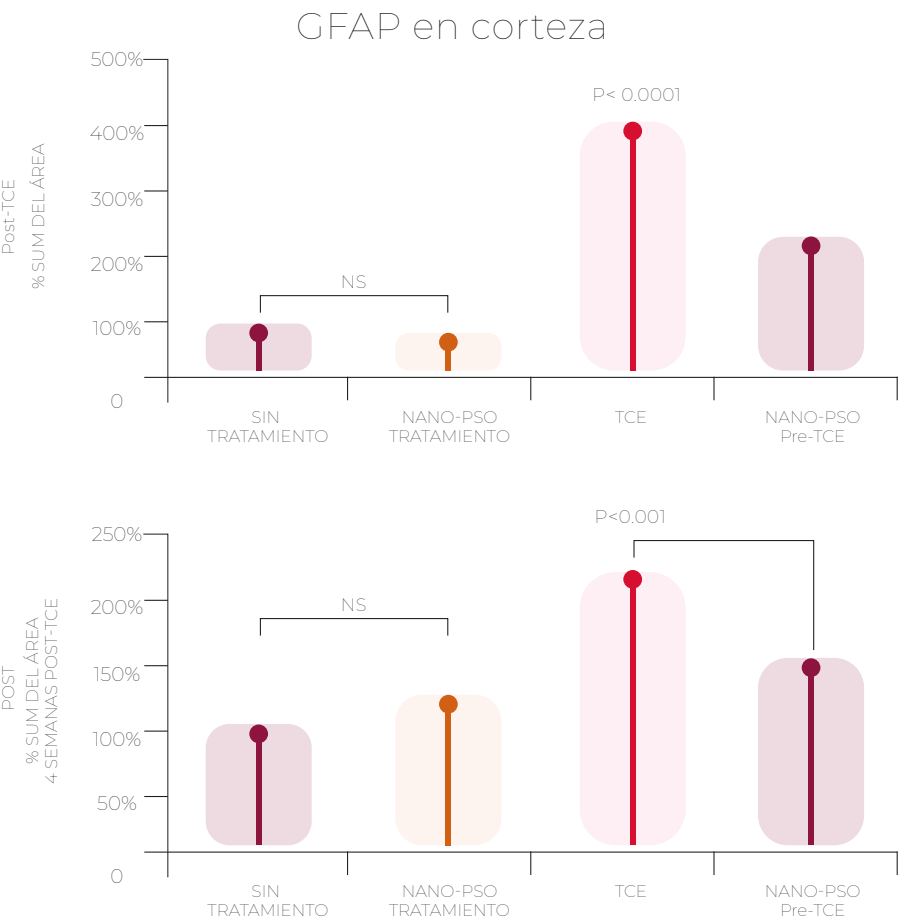
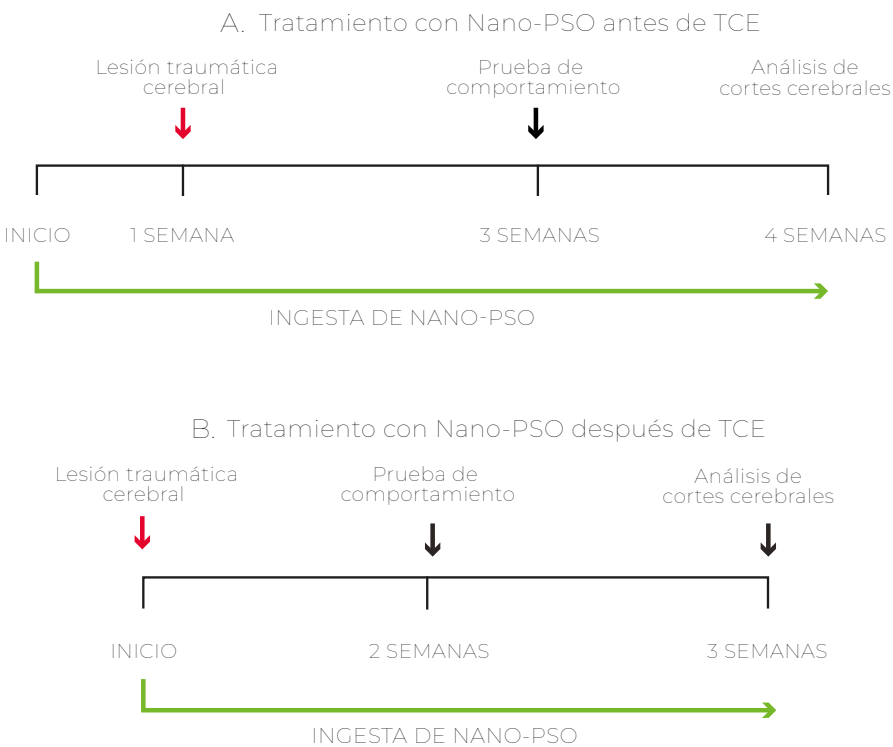


Antecedentes: El Traumatismo Craneoencefálico (TCE), es una de las causas más comunes de atención por urgencia neurológica en poblaciones jóvenes. Es ampliamente reconocido como un factor detonante para enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (EP). Estas enfermedades se caracterizan en parte por la acumulación de proteínas mal plegadas específicas de cada enfermedad y comparten características patológicas comunes como el estrés oxidativo, la muerte neuronal, así como el daño inflamatorio. Se ha demostrado que la formulación de aceite de semilla de granada con Omega 5 en nanoemulsión, logra ingresar a cerebro y con ello inhibe el deterioro de las facultades cognitivas como la memoria y a su vez la muerte neuronal en modelos de ratones con EA y enfermedad de Creutzfeldt Jacob.

Metodología: se utilizaron 24 animales de experimentación divididos en dos grupos 12 por cada uno. En el primero de ellos se administró Omega 5 nano durante 1 semana previa al traumatismo y en el segundo no se utilizó ningún esquema profiláctico. El experimento duró 3 semanas posteriores al traumatismo.

Resultados: La administración de Omega 5 nano en 24 ratones antes o después de la aplicación de TCE previene el deterioro cognitivo y conductual. Además, la tinción histoquímica en tejido neuronal indica que el tratamiento preventivo con omega 5 nano redujo significativamente la muerte neuronal, evitó el daño mitocondrial y moduló la actividad de las células gliales en los sitios afectados. Finalmente, examinamos los niveles de sirtuina 1 (SIRT1) y sinaptosina (SYP) en la corteza mediante la técnica de transferencia Western blot y destacó que el consumo de Omega 5 nano, condujo a niveles de enzimas antioxidantes más altos de proteína SIRT1 y SYP después de la lesión.

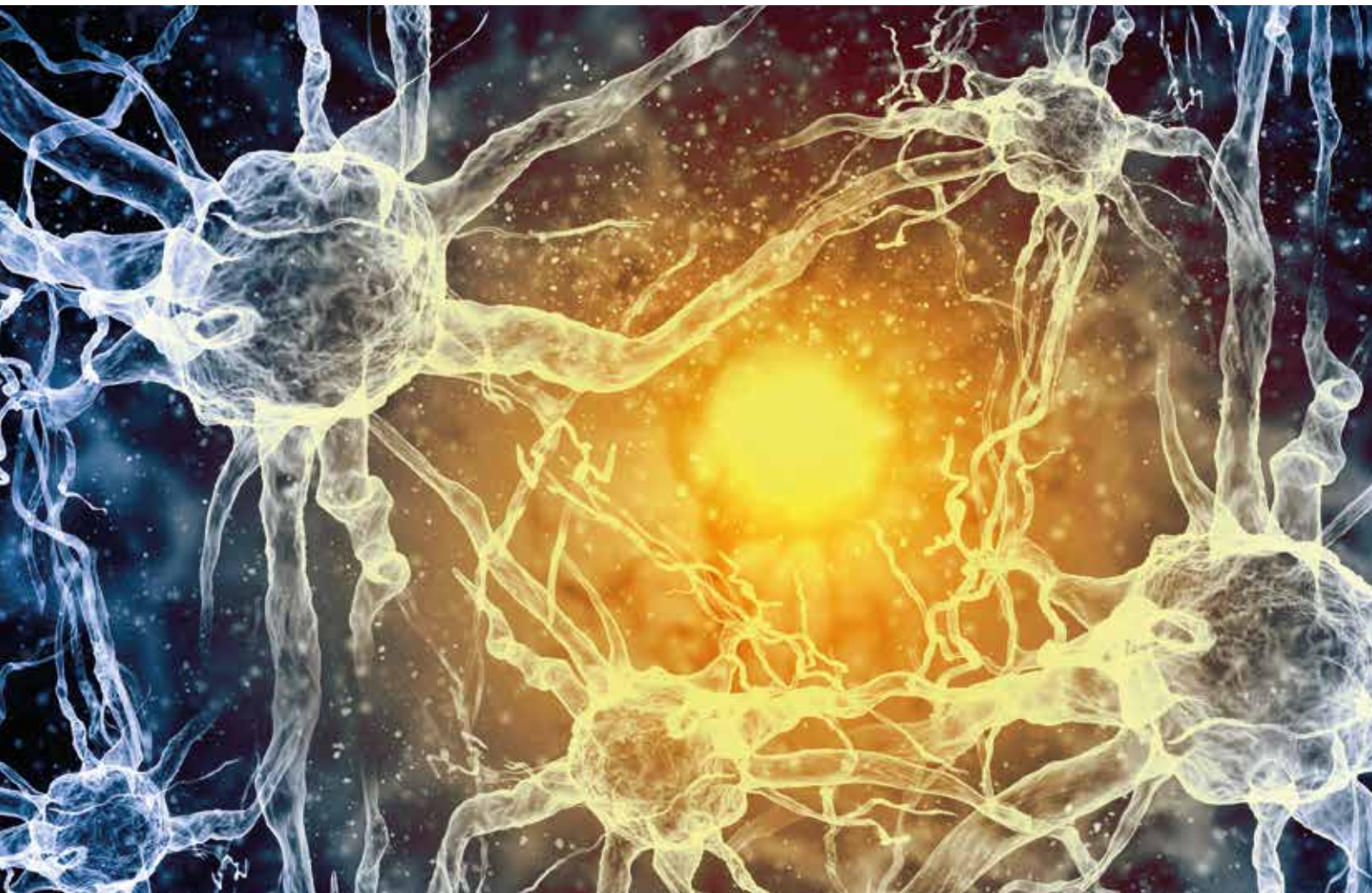
Conclusión: Nuestros resultados



indican que el Omega 5 (Nano-PSO), puede prevenir parte del daño inducido por TCE.

Figura 1: Análisis de la proteína ácida fibrilar de las células Glial. Esta proteína está integrada al citoesqueleto y es fundamental en la estructura de los astrocitos y las células Schwann. La liberación de esta implica un efecto inflamatorio a nivel neuronal. Los datos presentados se analizaron con una prueba de ANOVA y se consideró un $p < 0.05$ significativo.

Omega 5 nano como inhibidor natural de la calpaína que preserva funciones cognitivas y reduce la proteinopatía asociada a beta-amiloide y la neuroinflamación por la expresión de P₂₅ en ratones ⁶



Autores:

Orli Binyamin, Keren Nitzan, Kati Frid, Yael Ungar, Hanna Rosenmann & Ruth Gabizon.



Antecedentes: El desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer (EA) inicia con signos clínicos tempranos como los trastornos del sueño y otros muy poco perceptibles a nivel molecular. Hasta donde se ha descrito entre una de las alteraciones moleculares de la EA se encuentra la activación de la calpaína que ocasiona una desregulación de la CDK5 mediante la unión a la proteína p25 que en conjunto fosforila la proteína Tau. El Omega 5 nano es un inhibidor de la calpaína, dado que es metabolizado en ácido linoleico conjugado que se ha identificado como una molécula con actividad neuroprotectora. En relación con ello, el Omega 5 nano ha demostrado recientemente que su administración a largo plazo retrasa el daño mitocondrial y el avance de enfermedades neurológicas en modelos animales. Tal es el caso de la enfermedad genética de Creutzfeldt-Jakob (CJD).

Metodología: Los grupos de estudio de animales se dividieron en dos, uno con Omega 5 nano y control. Se desarrollaron análisis para la detección del ácido linoleico conjugado como uno de los principales metabolitos del Omega 5 nano. Ambos grupos fueron analizados a nivel bioquímico, cognitivo y patológico; este último a través

de inmunohistoquímica con fluorescencia para beta amiloide.

Resultados: El Omega 5 nano demostró llegar en cantidades suficientes a cerebros de animales de experimentación de forma significativa ($p < 0.0001$), además, a nivel histológico se demostró una disminución significativa de beta amiloide en corteza, hipocampo y subículo ($p < 0.001$). Los ratones tratados con Omega 5 nano presentaron reducción de p25, un producto de la calpaína (Figura 1), además se detectó un aumento de la expresión de COX IV-1, una enzima mitocondrial clave para la producción de energía que podría relacionarse con la mejoría en el desempeño cognitivo de los animales.

Conclusión: La administración de Omega 5 nano demostró que llega al cerebro en cantidades suficientes. Además, sugiere que este tratamiento puede prevenir/retrasar la aparición de enfermedades neurodegenerativas, como la EA y la CJD; y su uso se podría incluir como tratamiento adyuvante en pacientes con estas enfermedades.

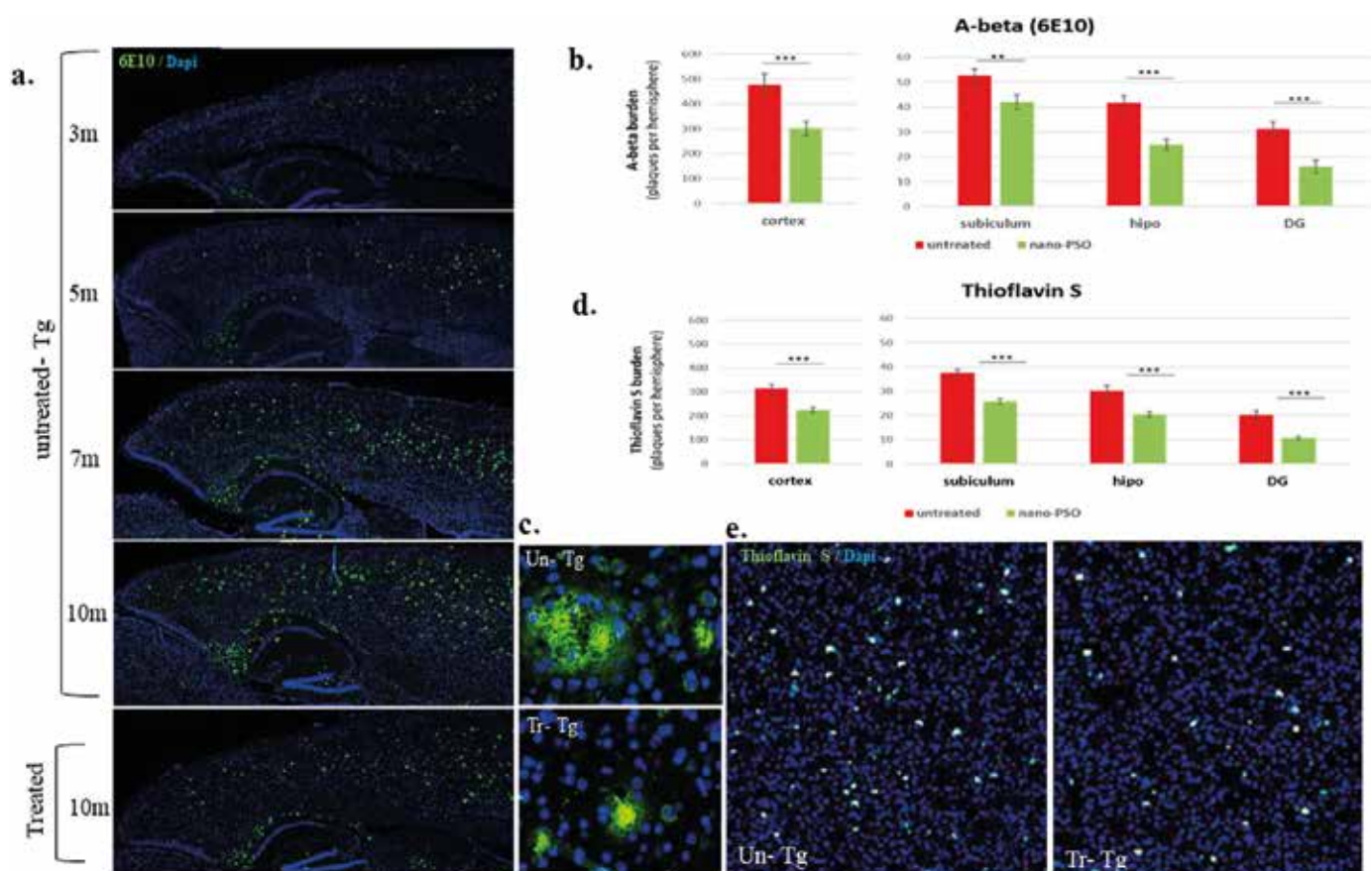
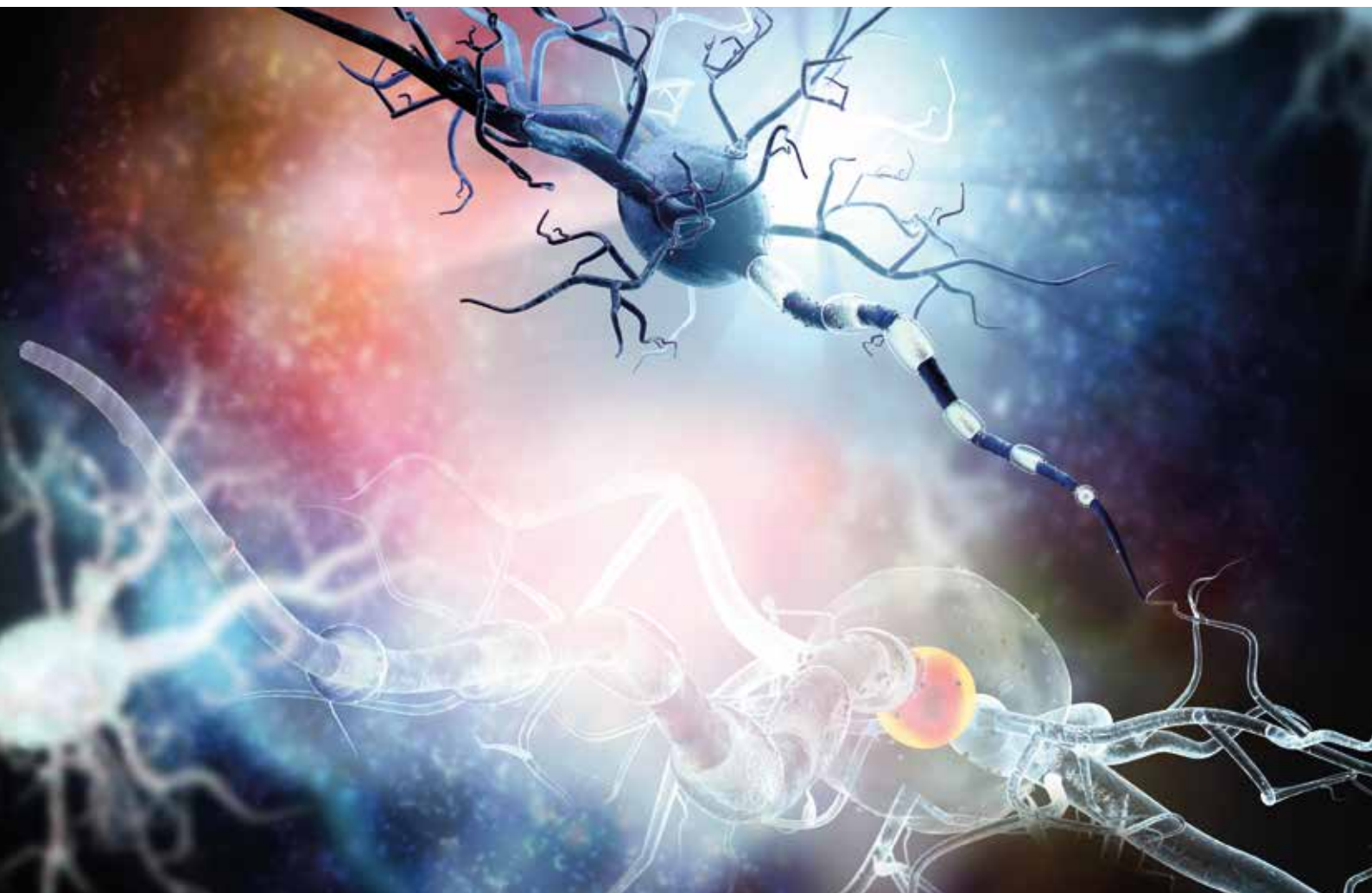


Figura 1: Análisis comparativo entre ratones control o sin tratamiento vs omega 5 nano. Los ratones con omega 5 nano exhibieron menor acumulación de proteínas propias de la enfermedad de Alzheimer en hipocampo, corteza y subículo. Los datos positivos en la imagen a la proteinopatía son las inmunofluorescencias en color verde. Los datos se analizaron con una ANOVA y se consideró una $p < 0.05$ significativa. ***: $p < 0.0001$.

Efecto neuroprotector del Omega 5 (ácido punícico, PSO) nanoemulsificado en un modelo experimental de Parkinsonismo ⁷



Autores:

Sánchez-Camacho JV, Gómez-Chavarín M, Galindo-Solano N, Padilla-Cortés P,
Maldonado-García JL, Pérez-Sánchez G, et al.

2024



Antecedentes: La enfermedad de Parkinson (EP) hasta en el 95% es de carácter idiopático y se ha identificado como una condición neurológica desencadenada por la acumulación de proteínas tóxicas mal plegadas que promueven la neurodegeneración de las neuronas dopaminérgicas. Estos efectos neurodegenerativos inducen una disfunción motora característica de las personas que envejecen sin éxito en conjunto con otras alteraciones no motoras. No obstante, trabajos científicos recientes sugieren que la EP se desarrolla tras un proceso crónico de estrés oxidativo que afecta a todo el organismo. Bajo esta premisa se podría asumir que el uso sistémico de

agentes antioxidantes debería prevenir o atenuar la aparición y/o progresión del parkinsonismo.

Metodología: Estudio preclínico cuyo objetivo fue comprobar el efecto del Omega 5 nano administrando por vía oral a ratas macho adultas jóvenes inyectadas con rotenona (ROT) diariamente (Figura 1), la cual es una toxina mitocondrial que aumenta el estrés oxidativo. Las ratas se dividieron en 5 grupos: "control, control + Omega 5 nano, ROT (21 días) + omega 5 nano (21 días), Omega 5 nano (21 días) + ROT (21 días) y ROT (42 días).

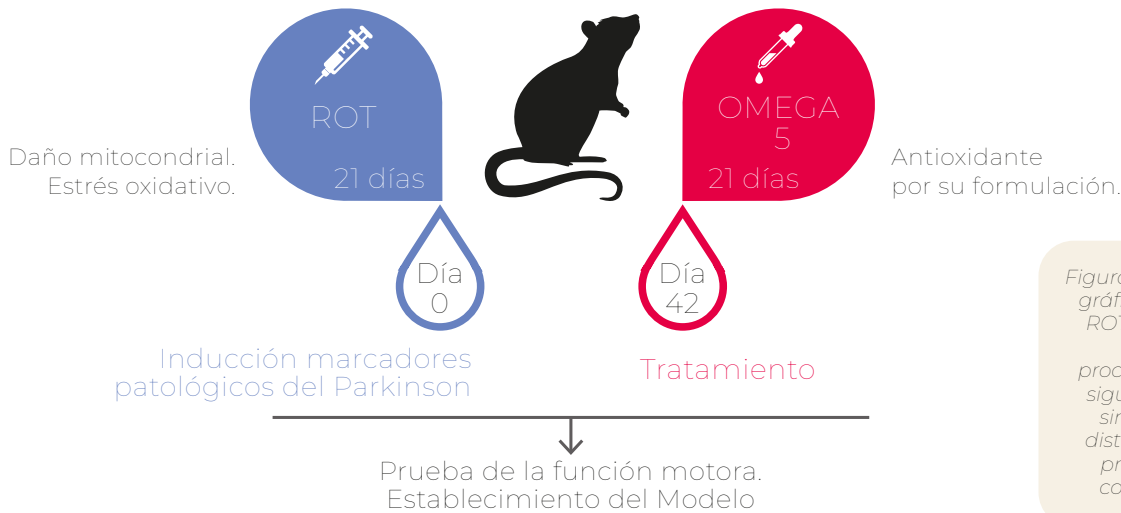


Figura 1: Explicación gráfica del grupo ROT + Omega 5 nano. El procedimiento se siguió de forma similar en los distintos grupos previamente comentados.

Resultados: Los animales tratados con ROT mostraron alteraciones del comportamiento motor, neurodegeneración dopaminérgica nigral y dopamina reducida y peroxidación de lípidos aumentada y disponibilidad de α -sinucleína en la sustancia nigra pars compacta (SNpc). La administración de Omega 5 nano previno / restauró en parte todos estos trastornos. En ratas de control, Nano-PSO no interfirió con la función motora, ni alteró la lipoperoxidación de SNpc o la disponibilidad de α -sinucleína, glucosa, colesterol o triglicéridos en suero, aunque aumentó la disponibilidad de dopamina de SNpc y la inmunotinción de tirosina hidroxilasa (Figura 2).

Conclusión: Los resultados respaldan que la EP es una manifestación de un estado disfuncional mitocondrial que podría prevenirse con el consumo diario de Omega 5 nano por vía oral, un potente agente antioxidante.

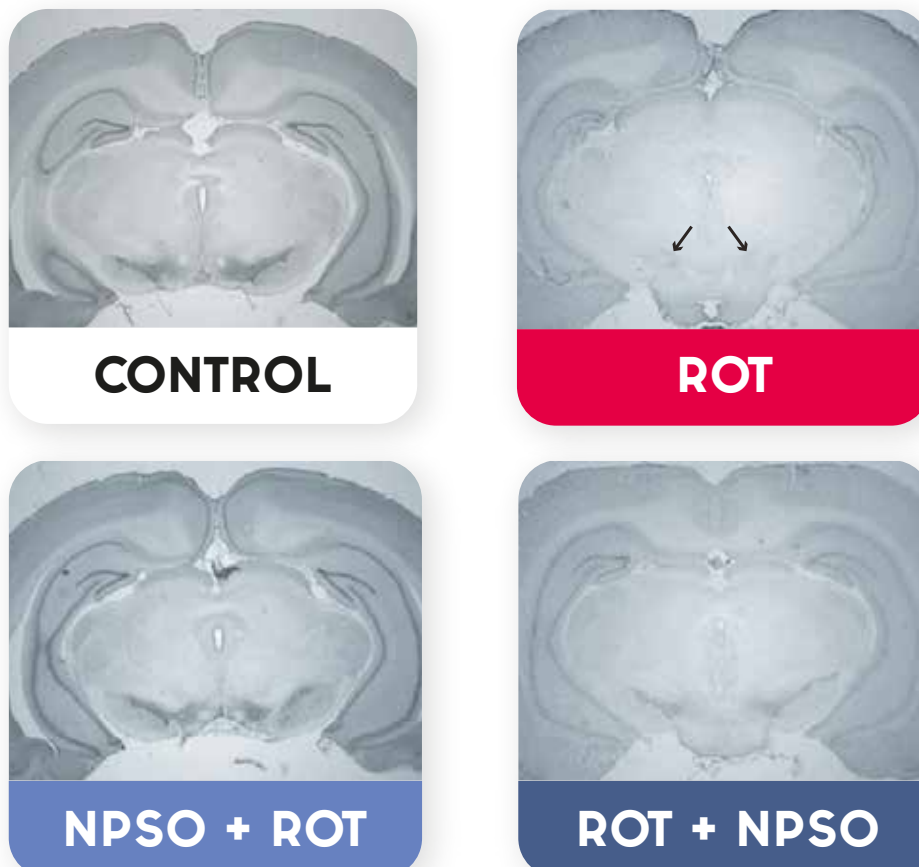
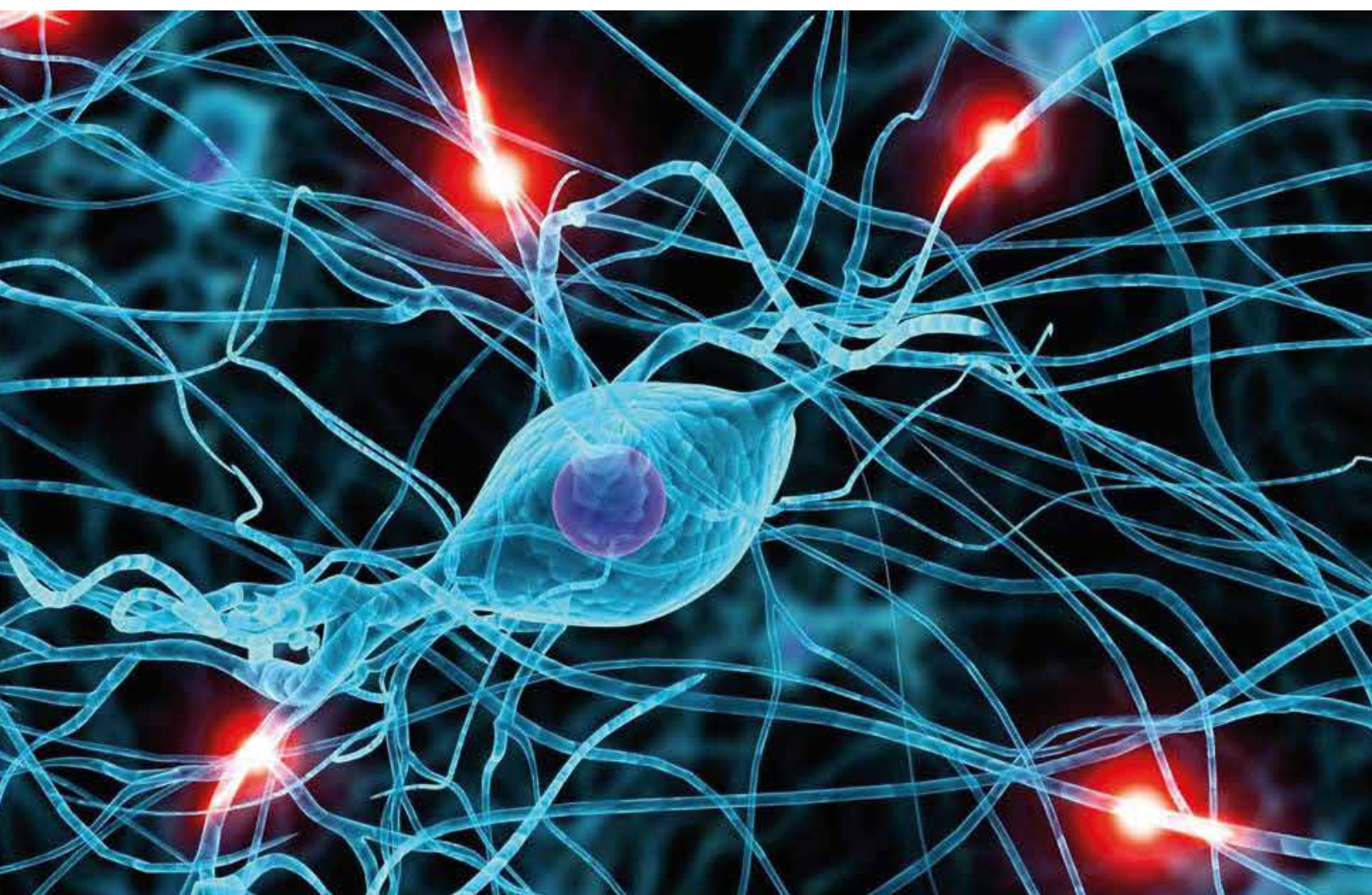
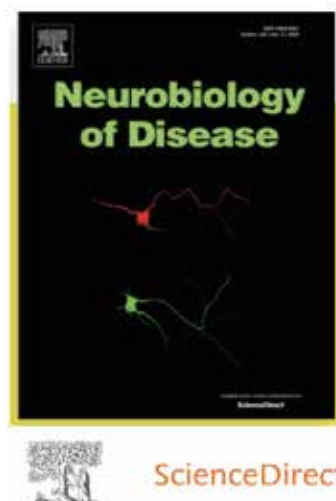


Figura 2: Representación gráfica del daño en la actividad de la tirosina hidroxilasa en la sustancia nigra, asociado con la neurotoxicidad de la Rotenona (ROT). El mecanismo neurotóxico de ROT se debe a su capacidad para inhibir el complejo uno de la cadena respiratoria a nivel mitocondrial. Debido a ello, se nota una disminución significativa en la actividad de la sustancia nigra que se expresa en la imagen en los ratones tratados con ROT (ROT42 y PSO21/ROT21). En contraste, los ratones tratados con nano omega 5 (nano-PSO) por 42 días aumentan la actividad relacionada con la tiroxina hidroxilasa. Nano- PSO, favorece el incremento en la actividad mitocondrial a nivel del SNC y la disminución de la lipoperoxidación en la sustancia nigra en modelo animal.

La administración continua de Omega 5 nano vs aceite de soya nanoformulado incrementa significativamente la sobrevida en ratones con enfermedad priónica de Creutzfeldt-Jakob ⁸



Autores:

Orli Binyamin, Guy Keller, Kati Frid, Liraz Larush, Shlomo Magdassi, Ruth Gabizon.

2017



Antecedentes: Previamente se ha descrito que el aceite de semilla de granada en nanogotas retrasa la progresión de los signos de neurodegeneración, cuando se administró durante un período de tiempo designado a ratones TgMHu2ME199K (animales portadores de Creutzfeldt-Jakob), que emulan una enfermedad priónica genética.

Metodología: En el presente trabajo, tratamos a estos ratones con una formulación de Aceite de Granada “Omega 5 nano” (Nano-PSO) y una formulación a otro grupo de aceite de soja desde el día de su nacimiento, hasta una etapa terminal de la enfermedad.

Resultados: La administración a largo plazo de Nano-PSO resultó en una mayor supervivencia de las líneas TgMHu2ME199K en varios meses (figura 1 y 2). Curiosamente, el inicio del tratamiento en el día 1 no tuvo ninguna ventaja clínica sobre el inicio de la enfermedad, sin embargo, el cese del tratamiento a partir de los 7 meses ocasionó que a los 9 meses de edad iniciara el proceso clínico de progresión característico de la enfermedad priónica. Los estudios patológicos revelaron que el tratamiento con Omega 5 nano redujeron la acumulación de CSSC (forma oxidada de glutatión peroxidasa) y la lipoperoxidación; Estos resultados que podrían suponer un fuerte efecto neuroprotector ocasionado por el Omega 5 nano. Por el contrario, el efecto clínico de Nano-PSO no se correlacionó con la reducción en los niveles de PrP relacionada con la enfermedad como marcador.

Conclusión: La administración a largo plazo de Nano-PSO es segura y puede ser eficaz en la prevención/retraso de la aparición de enfermedades neurodegenerativas como Creutzfeldt-Jakob genética.

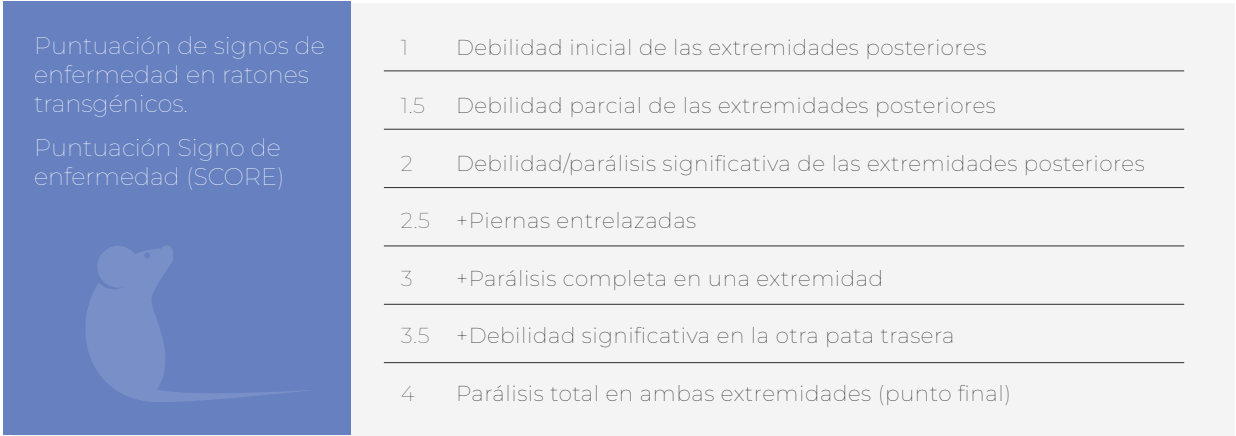
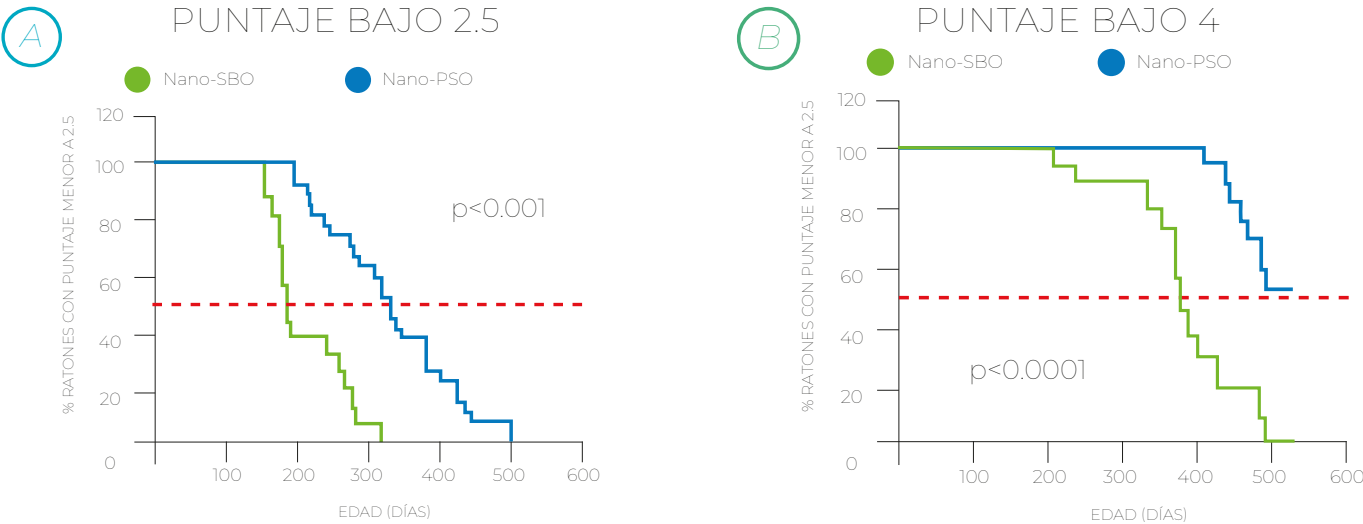


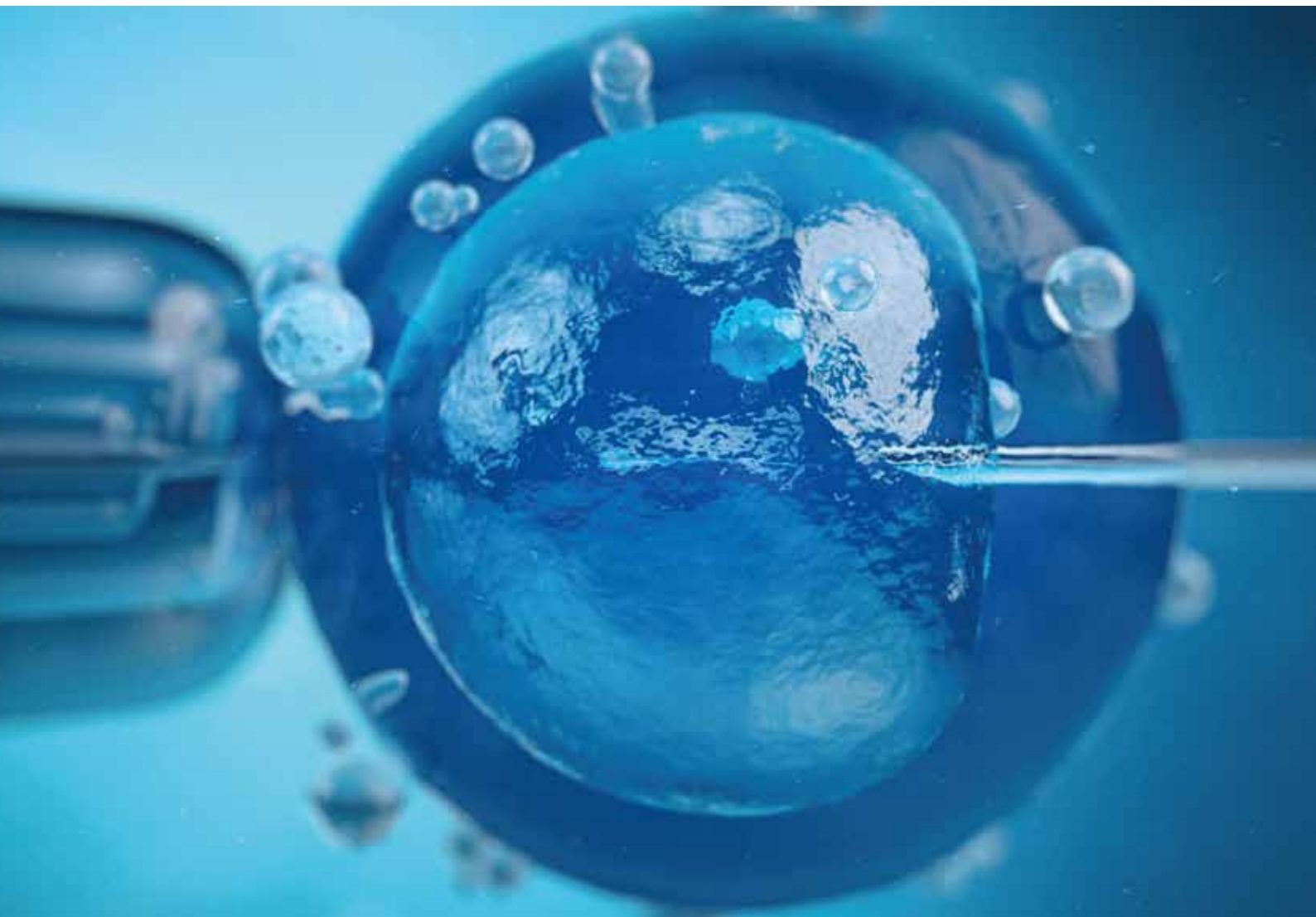
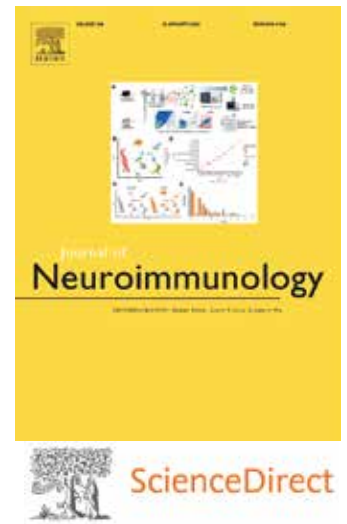
Figura A y B: comparación de los grupos de animales con tratamiento de aceite de soja nano vs aceite de semilla de granada Nano omega 5 (Nano-PSO).



A. Los ratones que recibieron el Omega 5 en nanogotas retrasaron, en promedio, 150 días (equivalente a aproximadamente 15 años en humanos) en alcanzar el score 2.5 vs los ratones que recibieron la Soya. Los datos presentados se analizaron con una prueba de Kaplan y Meier y se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

B. Para el día 500, los ratones que recibieron Soya (Nano-SBO), todos estaban en el score 4 (letal), mientras el 50% de los ratones que recibieron Omega 5 nano (N-PSO) estaban en score 4 (letal), lo que demuestra que el hay una notable diferencia en relación a la capacidad protectora y de sobrevida con el N-PSO.

La administración de GranaGard prolonga la supervivencia de células madre mesenquimales humanas trasplantadas a un modelo murino de esclerosis múltiple ⁹



Autores:

Kati Frid, Areen Usmann, Tzipora Markovits-Pachter, Orli Binyamin,
Panayota Petrou, Ibrahim Kassis, Dimitri Karussis, Ruth Gabizon.



Antecedentes: La esclerosis múltiple (EM), una enfermedad inflamatoria crónica del sistema nervioso central (SNC), produce desmielinización y neurodegeneración, predominantemente en personas jóvenes. A pesar del desarrollo de inmunoterapias altamente eficientes, estos tratamientos tienen poca o ninguna eficacia en la supresión de la inflamación en el SNC, lo que resulta en degeneración y progresión de la discapacidad.

Específicamente, los tratamientos se han enfocado en el desarrollo de nuevas terapias con anticuerpos monoclonales, sin embargo, su efectividad aún es cuestionable. Por ello, algunos grupos científicos han centrado sus esfuerzos en las terapias antioxidantes y las células madre, donde se ha puesto a prueba GranaGard, una nanoformulación de aceite de semilla de granada, amplió la presencia de células madre neuronales trasplantadas en cerebros de ratones CJD, probamos si este complemento alimenticio seguro también puede prolongar la supervivencia de las hMSC trasplantadas en ratones EAE.

Entre los trabajos científicos desarrollos recientemente se encuentran de las células madre mesenquimal es humanas (hMSC) trasplantadas en ratones EAE/pacientes con EM que es de corta duración debido a la escasa supervivencia de las células trasplantadas. Se cree que la tasa de supervivencia de las células trasplantadas depende principalmente de la interacción entre las células injertadas y el entorno del tejido

huésped. Los estudios han demostrado que el entorno inflamatorio y oxidativo del sistema nervioso central (SNC) enfermo puede comprometer la supervivencia de las células trasplantadas y generación de células madre endógenas. Por lo tanto, reducir la oxidación y la hipoxia, así como mejorar la utilización de energía y la actividad mitocondrial en el tejido cerebral, puede reparar el entorno del tejido y contribuir a la supervivencia de las células trasplantadas.

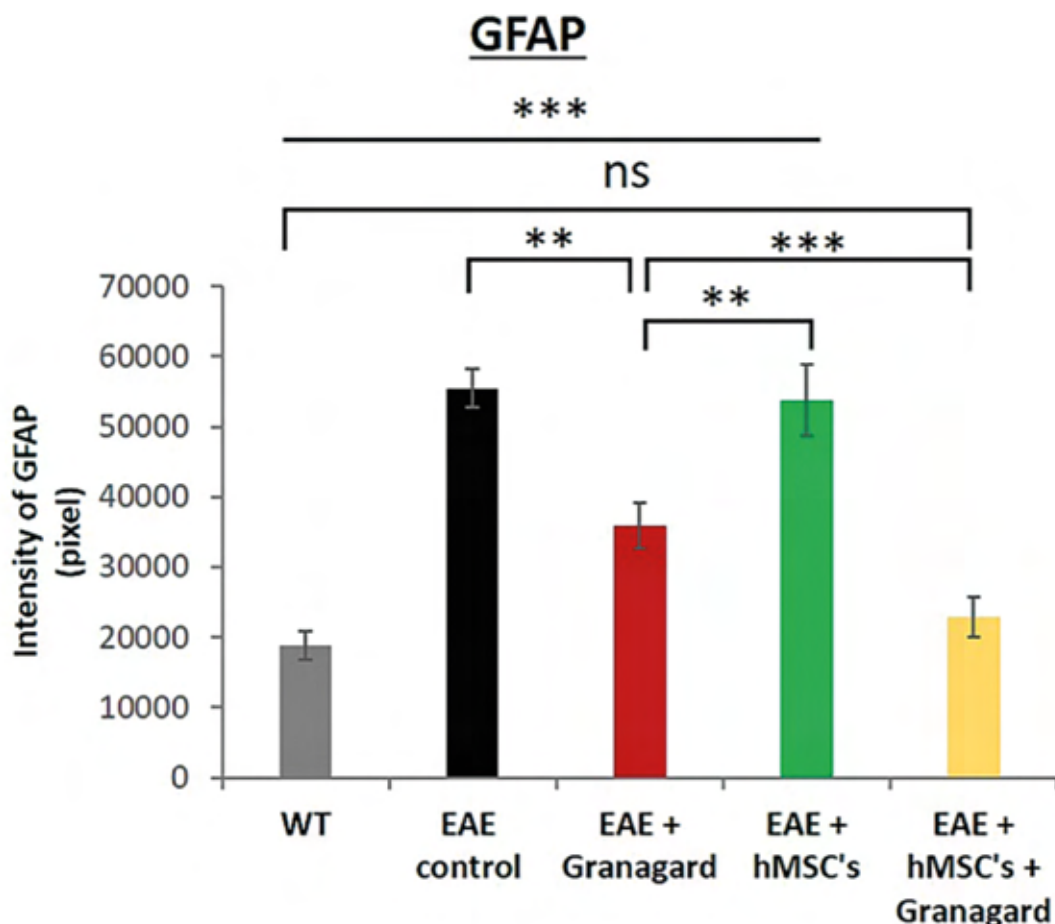
EAE: modelo murino de esclerosis múltiple.

Resultados: Los ratones con EAE no tratados presentaron signos de astrogliosis significativamente elevada, en comparación con los ratones control sano (wt) en múltiples áreas del cerebro, incluso 60 días después de la inducción ($P \leq 0,05$; $P \leq 0,001$). Los cerebros de ratones EAE trasplantados con hMSC no mostraron ninguna reducción en la astrogliosis. Por el contrario, la administración de GranaGard sola resultó en una reducción significativa de la astrogliosis (Figura 1).

Con relación a los signos de la enfermedad en los animales de experimentación, se observó que GranaGard en comparación con el grupo control disminuyó de forma significativa el avance de esta. Adicionalmente, al realizar el análisis respecto a los ratones control vs EAE+hMSC's vs EAE+hMSC's + GranaGard; el último grupo mostró diferencias significativas en el avance de la enfermedad ($p < 0,05$) (Figura 2A y 2B).

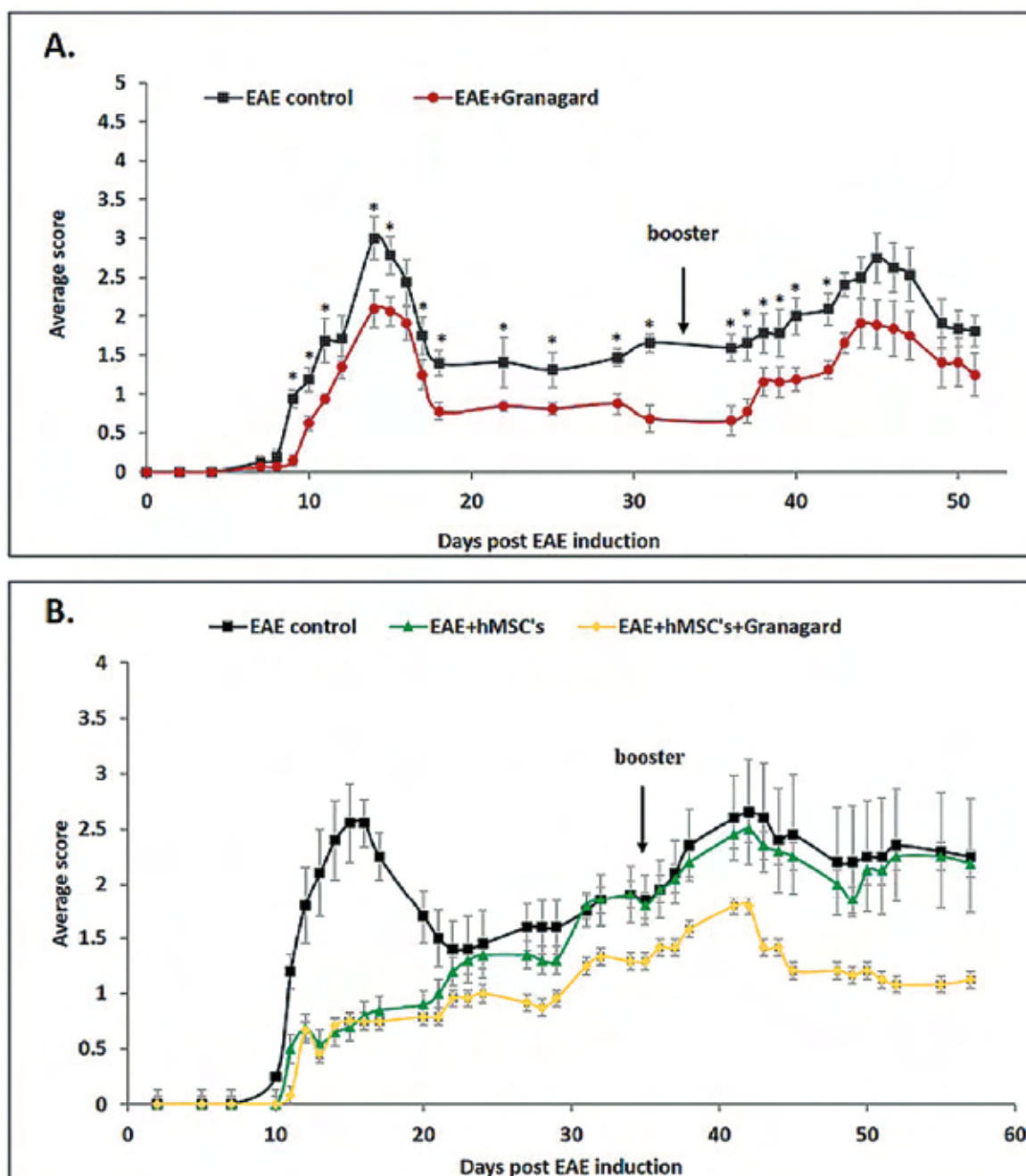
Conclusión: El estudio ha demostrado que la

Figura 1: Se observó una diferencia significativa entre el grupo de ratones con EAE inducida sin tratamiento y los grupos tratados con Granagard ($**p < 0,05$, $***p < 0,001$). Además, hubo una diferencia significativa entre el grupo wt y todos los demás grupos ($***p < 0,001$), excepto el grupo tratado con hMSC + Granagard (tratamiento combinado). El tratamiento combinado mostró una disminución significativa en los niveles de GFAP en comparación con el grupo tratado solo con Granagard ($*p < 0,01$). No se encontró ninguna diferencia significativa entre el grupo de EAE sin tratamiento y el grupo tratado con hMSC. Tampoco hubo una diferencia significativa entre wt (control) y el grupo tratado con el tratamiento combinado.

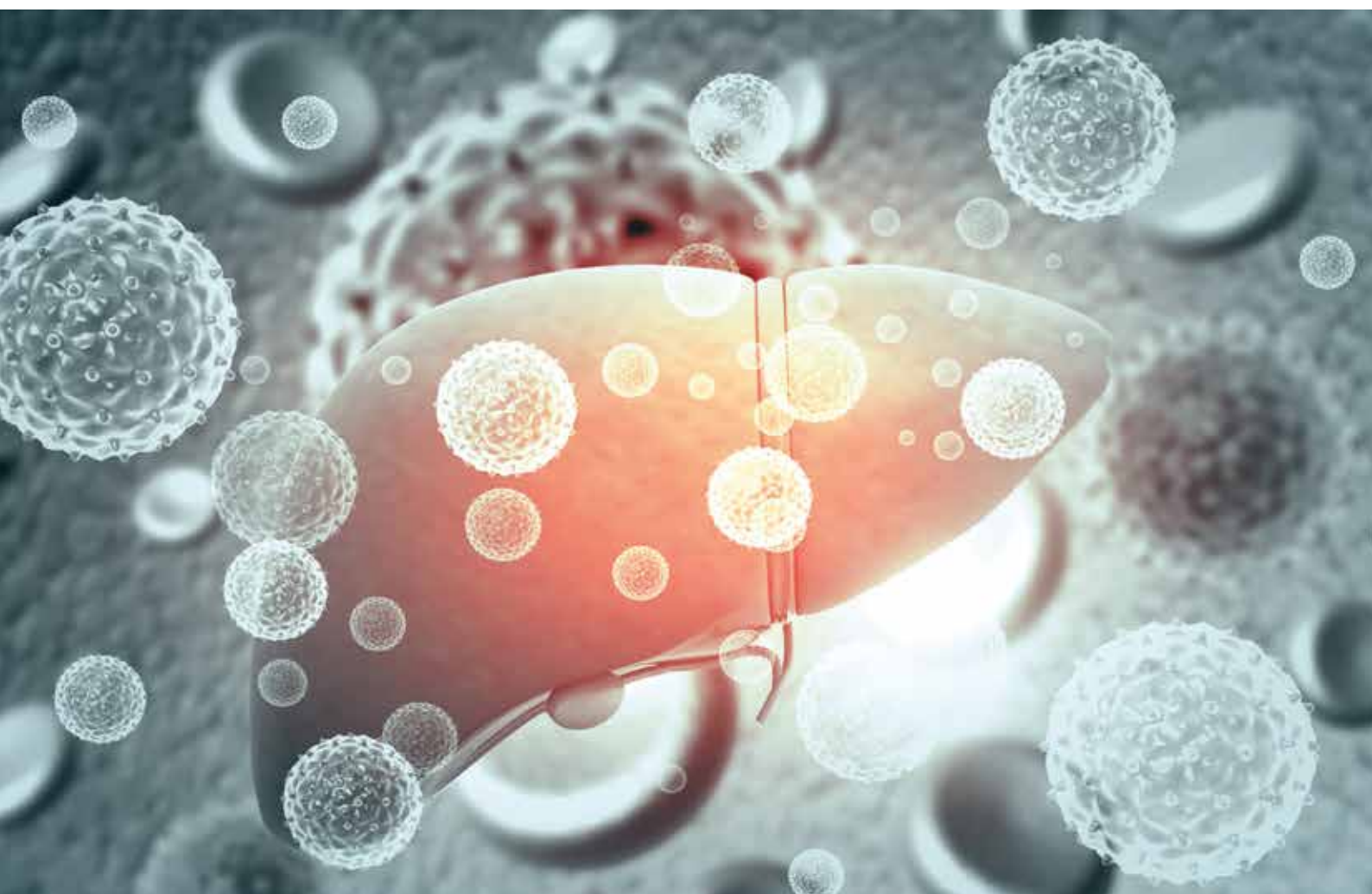


administración de GranaGard a EAE en ratones trasplantados con hMSC aumentaron la duración del efecto clínico, muy probablemente como resultado del aumento de la supervivencia de las células trasplantadas debido a la reducción del clima oxidativo/inflamatorio en el cerebro enfermo. Esto se suma a los efectos neuroprotectores de GranaGard por sí solo. Recientemente, se demostró que la administración de GranaGard aumenta la memoria en pacientes con EM bajo varios tratamientos, sin mostrar ningún efecto secundario. En vista de esto y de los resultados presentados aquí, GranaGard puede ser beneficioso para pacientes con EM sometidos a un trasplante de hMSC.

Figura 2: La administración de Granagard a ratones con EAE inducida trasplantados con hMSC tiene un efecto sinérgico. (figura 2A) Se administró Granagard a ratones con EAE inducida recurrente-remitante desde el día de la inducción hasta la finalización del experimento a los 55 días. Se analizaron diariamente las puntuaciones de los ratones con EAE tratados (n = 8) (línea roja) y de los ratones de control sin tratamiento (n = 8) (línea negra). La diferencia significativa entre los grupos se representa mediante * (*p < 0,05). (Figura 2B) Se trasplantaron hMSC a ratones con EAE inducida en presencia (n = 7) (línea amarilla) o ausencia (n = 8) (línea verde) de la administración de Granagard. Se realizó un seguimiento diario de las puntuaciones de estos grupos con EAE tratados y de un grupo de control sin tratamiento (n = 7) (línea negra). La diferencia significativa entre los grupos se cuantificó mediante la prueba ANOVA unidireccional (Bonferroni post hoc).



Efecto del ácido graso omega 5 como tratamiento adyuvante a la prednisona en pacientes con hepatitis alcohólica severa ¹⁰



Dr. Jacqueline Cordova Gallardo, Ms. Abigail Hernández-Barragan, Dr. Diana Munguía-Ramos, Dr. Froylan David Martínez-Sánchez, Ms. Marisela Hernández-Santillan, Dr. Moises Martínez-Castillo, Dr. Erika Karina Tenorio-Aguirre, Dr. Paola Vazquez-Cardenas, Dr. Daniel Santana-Vargas, Dr. Antonio Lopez-Gomez and Dr. Gabriela Gutierrez-Reyes.

Antecedentes:

En México, la enfermedad hepática alcohólica es la cuarta causa de mortalidad. Los pacientes con hepatitis alcohólica grave tienen una alta mortalidad a los 28 días y 6 meses, los pacientes que reciben terapia estándar con prednisona y que no responden (Lille > 0,45) tienen una supervivencia de $53,3 \pm 5,1\%$ a 28 días. En la actualidad no existe un tratamiento completamente eficaz para los pacientes no respondedores, con una elevada mortalidad, por lo que es necesario buscar otras estrategias terapéuticas.

El ácido graso Omega 5 (ácido punícico) ha sido considerado un poderoso antioxidante, es un agonista de PPAR gamma, se ha demostrado que reduce la peroxidación lipídica y restaura los niveles de enzimas antioxidantes como superóxido dismutasa (SOD), catalasa y glutatión peroxidasa. También se ha demostrado que inhibe la expresión de citoquinas proinflamatorias (como IL6, IL8, IL23, IL12 y TNFalpha) a través de PPAR y la modulación delta. El objetivo de este estudio es evaluar el efecto del ácido graso Omega 5 sobre la supervivencia de 28 días a 6 meses.

Métodos:

Ensayo clínico Aleatorizado Doble ciego, que incluyó a 20 pacientes para tratamiento estándar (Grupo A: Prednisona 40 mg al día + Placebo (fabricado por el mismo laboratorio con la misma presentación y apariencia física) y 20 pacientes para tratamiento combinado (Grupo B: Prednisona 40 mg por día + aceite de semilla de granada nanoemulsificado rico en ácido graso Omega 5 (2 cápsulas cada día), ambos grupos reciben 28 días de tratamiento además, cuenta con registro de ensayo clínico en el NIH (Identificador de ClinicalTrials.gov: NCT03732586).

Resultados:

Ambos grupos tuvieron características similares sin diferencias en la gravedad de la enfermedad ni en el consumo de alcohol. La edad media fue $44,2 \pm 10,15$ años, los pacientes incluidos fueron principalmente hombres 85% (grupo A) y 90% (grupo B). La puntuación media de MDF fue de $69,51 \pm 22,04$ (grupo A) y $62,62 \pm 25,14$ (grupo B). El índice de masa corporal fue $27,3 \pm 4,68$ (grupo A) y $27,24 \pm 4,91$ (grupo B), el consumo de alcohol en gramos diarios fue $447,58 \pm 304,33$ (grupo A) y $423,2 \pm 232,78$ (grupo B). Los años de consumo de alcohol fueron $16,49 \pm 12,41$ (grupo A) y $15,08 \pm 13,33$ (grupo B).

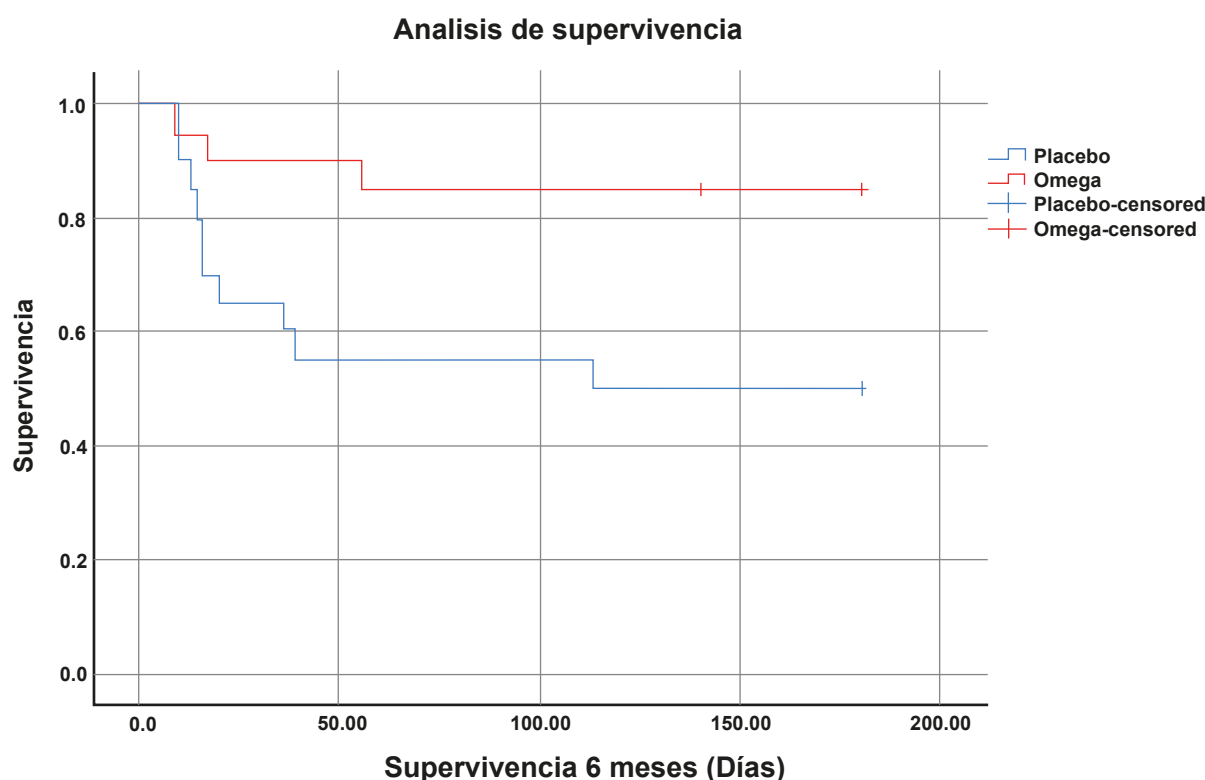
Ambos grupos ejercen una respuesta similar a los esteroides sin diferencias en la puntuación de Lille, la puntuación media de Lille en el grupo A $0,46 \pm 0,33$ y en el grupo B $0,36 \pm 0,28$; con 10 respondedores en el grupo A y 12 respondedores en el grupo B. ($p=0,385$).

Para la tasa de supervivencia, el grupo B tuvo una mortalidad reducida a los 28 días y 6 meses en el gráfico de Kaplan-Meier ($p=0,046$). Después de ajustar por factores de confusión, no hubo diferencias en la supervivencia el día 28 entre ambos grupos (HR=0,147, IC 95% (0,018-1,221)). Sin embargo, a los 6 meses el grupo B reportó una mejor supervivencia que el grupo A ($p=0,025$) con un HR=0,243 (0,67-0,887) (Figura 1).

Conclusión:

La adición de omega 5 al tratamiento con prednisona en pacientes con hepatitis alcohólica grave tuvo un efecto beneficioso, aumentando la supervivencia a los 6 meses a pesar de la falta de respuesta a la prednisona.

Figura 1: El grupo Omega a los 6 meses reportó una mejor supervivencia que el grupo placebo ($p=0,025$) con un HR=0,243 (0,67-0,887)



11

Pacientes con hepatitis alcohólica muestran mejora en la lipoperoxidación con tratamiento prednisona más ácido graso Omega-5 ¹¹



Moisés Martínez Castillo, Jacqueline Cordova Gallardo, Abigail Hernandez Barragan, Marisela Hernández Santillán, Diana Mungía Ramos, Froylan Martínez Sánchez, Daniel Santana Vargas, Gabriela Gutiérrez Reyes.

2024

Introducción: El consumo crónico y excesivo de alcohol ocasiona enfermedad hepática alcohólica (EHA), siendo que en esta condición permita que se pueda desencadenar un evento agudo sobre crónico o hepatitis alcohólica (HA), este evento clínico presenta una mortalidad elevada a los 30 días, teniendo pocas alternativas para su control y tratamiento. Se ha descrito que la inflamación y el desequilibrio redox juegan un papel crucial en promover la función incorrecta de los hepatocitos y reduciendo así las posibilidades de supervivencia del paciente. Los glucocorticoides tienen un efecto benéfico transitorio en HA, siendo la terapia de elección. Se han realizado algunos estudios en evaluar el uso de antioxidantes, sin embargo, poca evidencia clínica está disponible, por lo que es necesario conocer el efecto de la terapia de uso de moléculas con capacidad antioxidantes en esta patología.

Objetivo: Evaluar la lipoperoxidación en pacientes con hepatitis alcohólica con el tratamiento que incluyo ácido graso Omega-5 (ácido punícico).

Materiales y métodos: Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego que consto de 2 grupos de pacientes (hombres y mujeres) con hepatitis alcohólica severa. Por una lado, se trataron pacientes con Prednisona (40 mg/día) más la administración oral de ácido graso Omega-5 (0.64 g/día) (n=20; 10% mujeres y 90% hombres), y grupo de comparación fueron pacientes con Prednisona + Placebo (n=20; 15% mujeres, 85% hombres), ambos grupos recibieron tratamiento durante 28 días. El consumo de alcohol fue calculado en g/día. Las escalas MELD, Glasgow, ABIC y Lille fueron evaluadas. Se realizaron estudios de laboratorio y gabinete. Mientras que, los niveles séricos de la oxidación de lípidos se determinaron a los 7, 14 y

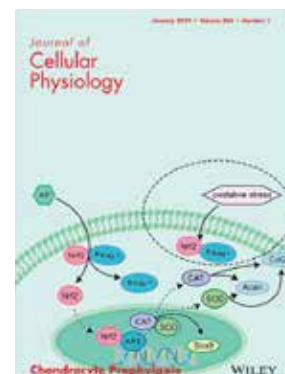
28 días por mediante la determinación de malondialdehído (MDA). El protocolo fue aprobado por los Comités de Ética e Investigación del Hospital General Dr. Manuel Gea González y por la Facultad de Medicina de la UNAM. Todos los participantes proporcionaron su consentimiento informado por escrito, y el estudio se realizó de acuerdo con las disposiciones de la Declaración de Helsinki. Además, cuenta con registro de ensayo clínico en el NIH (Identificador de ClinicalTrials.gov: NCT03732586). Los análisis fueron realizados con pruebas de Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U y ANOVA con el software SPSS v.22, considerando $p < 0.05$ como significativa.

Resultados: Las características clínicas de ambos grupos presentaron características homogéneas, sin diferencias en la severidad y el consumo de alcohol, de acuerdo con las escalas de evaluación. la sobrevivencia del grupo combinado con omega 5 fue superior a los 14 y 28 días. Por su parte, los niveles de MDA, a los 7 días de tratamiento, en ambos grupos de pacientes los datos mostraron niveles similares de MDA. Mientras que a los 14 días se observó una reducción de MDA en suero a los (17%) en el grupo con ácido graso Omega-5 vs prednisona + placebo. a los 28 días de manera similar, se observó una reducción del 22% en MDA a los 28 días, pero sin diferencia estadísticamente significativa. Los niveles de MDA en el grupo con ácido graso Omega-5 a 28 mostro diferencia significativa ($p=0.0278$) con una reducción del 63% de la oxidación de lípidos vs el grupo con placebo. Es necesario realizar estudios futuros para evaluar los cambios en los niveles de MDA en el esquema de tratamiento hasta por 6 meses, además, de los efectos de diferentes dosis con Omega-5.

Conclusiones: La administración oral de ácido graso Omega-5 en combinación con prednisona disminuyo el estrés oxidativo de los lípidos a nivel

sistémico. El uso de terapia antioxidante como coadyuvante puede mejorar el estado redox, lo que podría disminuir los eventos infecciosos y eventos inflamatorios y en consecuencia la mortalidad de los pacientes con hepatitis alcohólica.

Efecto de la suplementación con aceite de semilla de granada sobre la expresión del gen GLUT-4 y el control glucémico en personas obesas con diabetes tipo 2: un ensayo clínico controlado aleatorio ¹²



Yaser Khajebishak, Laleh Payahoo, Mohammadreza Alivand,
Hamed Hamishekar, Majid Mobasser, Vahide Ebrahimzadeh,
Mahdiye Alipour, Beitollah Alipour.

Antecedentes: La anomalía en la función del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT-4) y la secreción de insulina son las principales causas de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Debido a los efectos adversos de medicamentos antidiabéticos, hoy en día, los nutraceuticos han sido de mucho interés para investigadores. **Objetivo:** Determinar el efecto de aceite de semilla de granada (PSO) sobre la expresión del gen GLUT-4 y el control glucémico en personas obesas con DM2.

Metodología: Ensayo clínico aleatorizado se realizó en 52 personas con obesidad. pacientes con diabetes tipo 2 durante 8 semanas en Tabriz, Irán, en 2018. Los pacientes se dividieron en el grupo de intervención (n = 26; que consumieron diariamente tres cápsulas que contenían 1 g PSO) y el grupo placebo (n = 26; las mismas cantidades de parafina).

Resultados: De los 60 pacientes obesos con diabetes tipo 2, 52 fueron elegibles para la evaluación final. análisis (PSO [n = 26] y placebo [n = 26]). La edad media de cada El grupo tenía casi 44 (±5) años. Sin diferencias significativas Se observaron diferencias en los parámetros demográficos entre grupos. La Tabla 1 presenta las características demográficas de los pacientes en base.

La expresión génica: La expresión del gen GLUT-4 aumentó significativamente. Media (estándar error [SE]) en el grupo de PSO y placebo fueron 6,63 (0,59) y 1,65 (0,46), respectivamente (p < 0,05). La figura 1 muestra la diferencia en Expresión del gen GLUT-4 en ambos grupos.

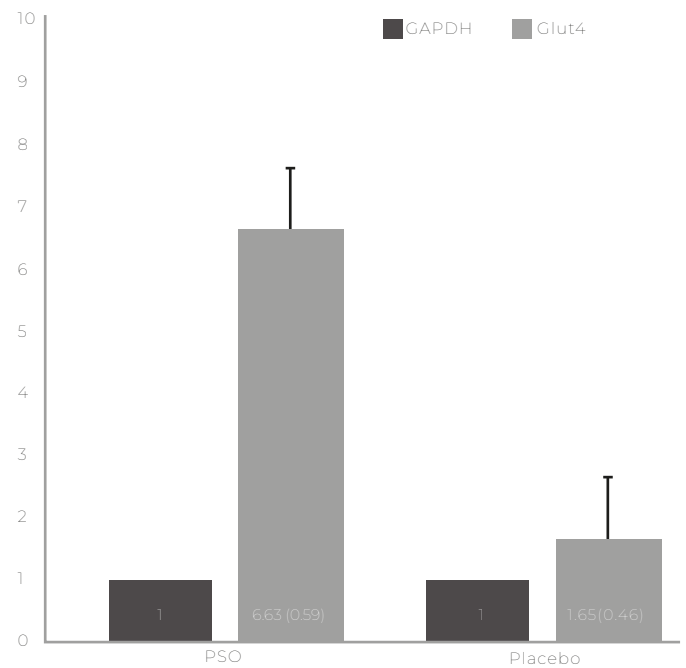


Figura 1 : Diferencia media (SE) en el cambio de expresión de GLUT-4 en los grupos PSO y placebo en comparación con GAPDH. GAPDH: gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa; GLUT-4: transportador de glucosa tipo 4; PSO: Aceite de semilla de granada; SE: error estándar

Efectos del PSO sobre el sistema bioquímico (glucémico), índices.

Los cambios dentro del grupo en FBS y el índice QUICKI fueron significativos en el grupo PSO al final del estudio. Después de ajustar la edad, sexo y valores iniciales, FBS disminuyó significativamente. Otros índices glucémicos (incluidos HbA1C, HOMA-IR y HOMA-β) y la concentración de insulina no manifestó cambios significativos. Tabla 1 presenta los resultados de la suplementación con PSO sobre los índices glucémicos al inicio y al final del estudio.

Conclusión: La suplementación con 3 g/día de PSO durante 8 semanas en pacientes con obesidad y diabetes tipo 2 resultó en un aumento de aproximadamente siete veces en la expresión genética de GLUT-4. La glucosa en sangre en ayunas disminuyó significativamente al final del estudio en el grupo PSO, considerando los efectos beneficiosos de la PSO en la mejora de las diversas anomalías en pacientes diabéticos, se necesitan estudios futuros para confirmar los resultados obtenidos.

Tabla 1 : Diferencia media (SE) en el cambio de expresión de GLUT-4 en los grupos PSO y placebo en comparación con GAPDH. GAPDH: gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa; GLUT-4: transportador de glucosa tipo 4; PSO: Aceite de semilla de granada; SE: error estándar

Variables	PSO group (n = 26)	Placebo group (n = 26)	p ^a
FBS (mg/dl)			0.008
Before	161.46 (34.44)	156.54 (31.90)	
After	143.50 (24.2)	154.65 (31.48)	
p ^b	0.000	0.660	
HbA1C			0.387
Before	7.53 (0.92)	7.65 (1.07)	
After	7.25 (0.80)	7.52 (1.04)	
p ^b	0.100	0.639	
Insulin			0.824
Before	13.98 (6.56)	10.56 (9.27)	
After	13.32 (7.87)	11.72 (10.11)	
p ^b	0.697	0.396	
HOMA-IR			0.334
Before	5.47 (2.35)	3.96 (3.20)	
After	4.67 (2.67)	4.42 (3.75)	
p ^b	0.186	0.327	
QUICKI			0.344
Before	0.30 (0.02)	0.32 (0.03)	
After	0.31 (0.03)	0.32 (0.03)	
p ^b	0.039	0.605	
HOMA-β			0.588
Before	56.15 (36.76)	44.04 (43.62)	
After	61.72 (41.49)	49.10 (47.94)	
p ^b	0.500	0.489	

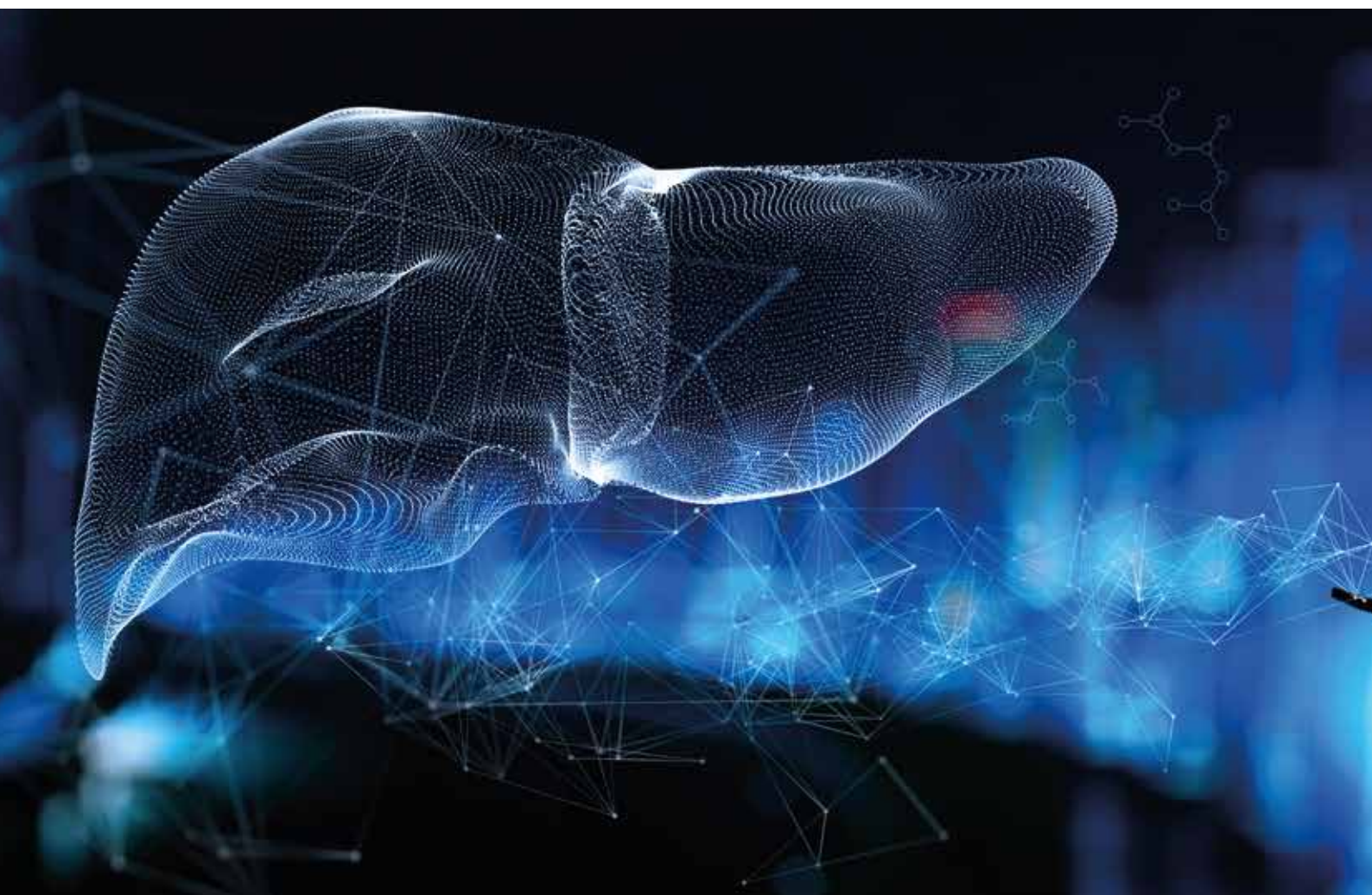
Note. Data were presented as mean (SD).

HOMO-IR: homeostatic model assessment insulin resistance; PSO: pomegranate seed oil; QUICKI: quantitative insulin sensitivity check index; SD: standard deviation.

^aPaired t test.

^bAnalysis of covariance test after adjusting for baseline measurements and confounder factors including age and sex.

Nanoemulsión de Omega 5, mejora esteatosis hepática en ratones alimentados con una dieta rica en grasas ocasionado por el aumento en la utilización de los ácidos grasos en los hepatocitos ¹³



Autores:

K. Zamora-López, L. G. Noriega, A. Estanes-Hernández, I. Escalona-Nández, S. Tobón-Cornejo, A. R. Tovar, V. Barbero-Becerra & C. Pérez-Monter

2020



Antecedentes: El aceite de semilla de granada (PSO) se compone principalmente de ácido púnicico (PA), un ácido graso poliinsaturado también conocido como Omega-5 (ω -5), un potente antioxidante asociado con una variedad de funciones metabólicas y celulares. Sin embargo, los beneficios potenciales de una versión nanoemulsionada de ω -5 (Omega 5 nano) sólo han sido estudiados en modelos tanto clínicos como animales de enfermedades neurológicas; hasta ahora no habían sido evaluados en una condición patológica a nivel hepático.

Metodología: Estudio en modelo animal con ratones C57BL/6N alimentados con una dieta alta en grasas (HFD). Los animales recibieron una dieta estándar 7 días previos al procedimiento experimental. Se derivaron 5 grupos "control, control + omega 5 nano, dieta rica en grasas, dieta rica en grasas + 1 semana de Omega 5 nano y dieta rica en grasas + Omega 5 nano ambos por 7 semanas. Se realizaron pruebas bioquímicas en sangre periférica, test de glucosa a nivel intraperitoneal y se desarrollaron

análisis de PCR en tiempo real para la cuantificación de los genes antioxidantes.

Resultados: La suplementación con Omega 5 nano disminuyó el peso corporal y la masa grasa corporal en ratones de control, mientras que la resistencia a la insulina, el gasto de energía y la esteatosis hepática mejoraron en ambos ratones de control y en ratones alimentados con un HFD (figura 1). Curiosamente, Omega 5 nano aumentó la oxidación de ácidos grasos en hepatocitos y la expresión de genes antioxidantes, lo que podría explicar la disminución del grado de la esteatosis hepática con rojo oleoso.

Conclusión: En conjunto, los datos indican que Omega 5 nano, efectivamente reduce algunos de los indicadores del síndrome metabólico derivados de la dieta rica en grasas, derivado del aumento en la expresión de genes antioxidantes.

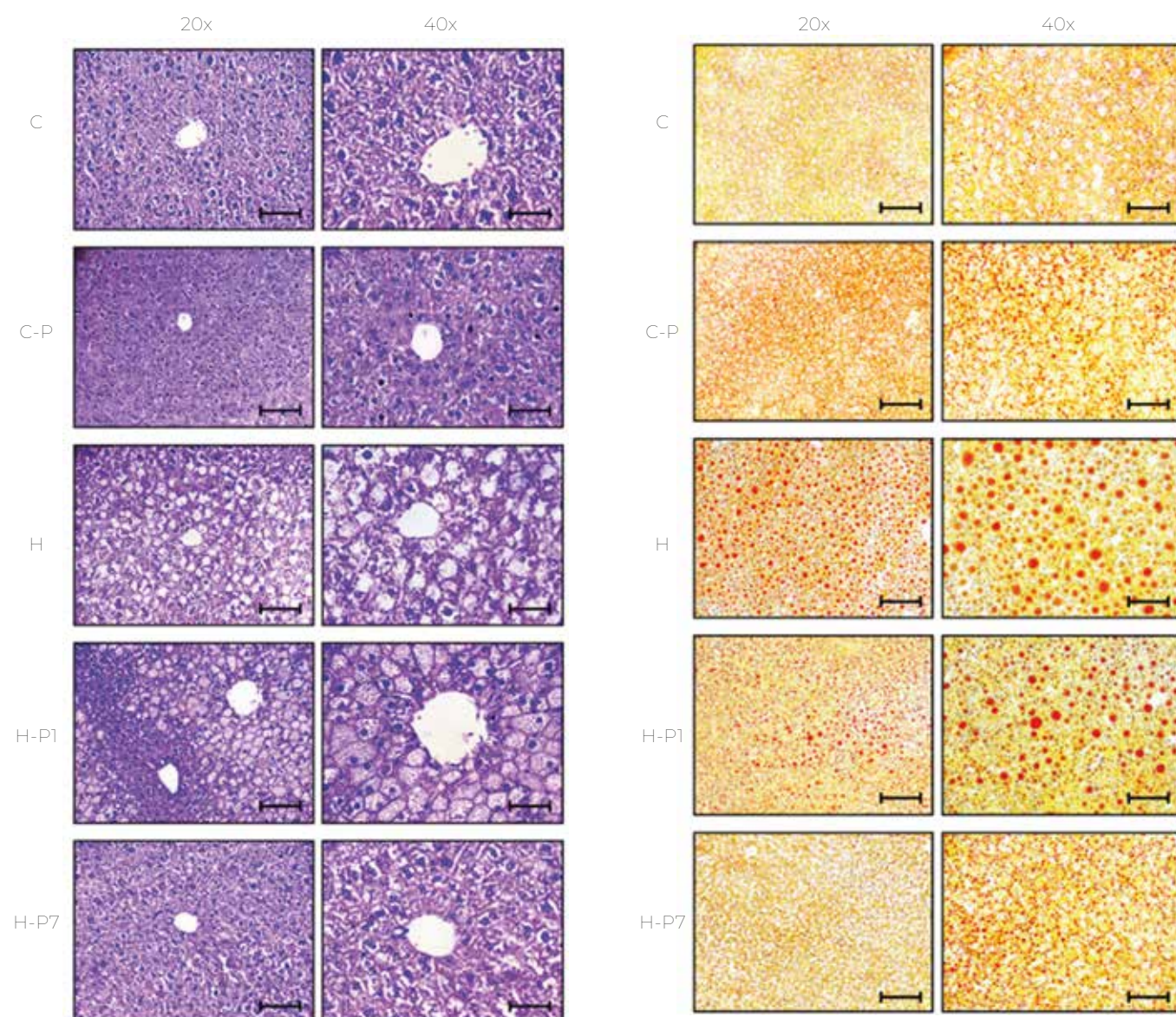


Figura 1: Representación gráfica de los efectos a nivel hepático de la dieta rica en grasa y la suplementación con Omega 5 nano. C: grupo control, C-P: grupo control + omega 5 nano, H: grupo dieta rica en grasas, H-P1: grupo dieta rica en grasas + omega 5 nano por una semana, H-P7: grupo dieta rica en grasas + omega 5 nano por 7 semanas.

En la fotografía del grupo H-P7 se observa claramente el efecto de omega 5 nano en la reversión del padecimiento al incrementar la utilización, de ácidos grasos.

El cambio histopatológico ocasionado por el omega 5 nano podría explicar la mejora a la intolerancia a la glucosa de los animales de experimentación de la mano con el aumento en la expresión de los genes antioxidantes a nivel hepático.

Técnica: Tinción con rojo oleoso, los puntos rojos evidencian la gravedad del problema de acuerdo al grupo de estudio. Las moléculas grasas presentan alta afinidad al rojo oleoso. A la izquierda en la imagen se visualiza en blanco las moléculas grasas tinción con hematoxilina.

11

Estudio epidemiológico: Terapia hormonal en el climaterio y el riesgo de demencia: a nivel nacional. Estudio anidado de casos y controles en Dinamarca ¹⁴



Nelsan Pourhadi, Lina S Mørch, Ellen A Holm, Christian Torp-Pedersen, Amani Meaidi.

2023



Objetivos: Evaluar la asociación entre el uso de la terapia hormonal de la menopausia y el riesgo de desarrollo de cualquier tipo de demencia de acuerdo con el tipo de tratamiento hormonal, la duración de este y la edad en el momento de su indicación.

Diseño: Estudio de casos y controles anidado a nivel nacional, realizado en Dinamarca a través de registros nacionales.

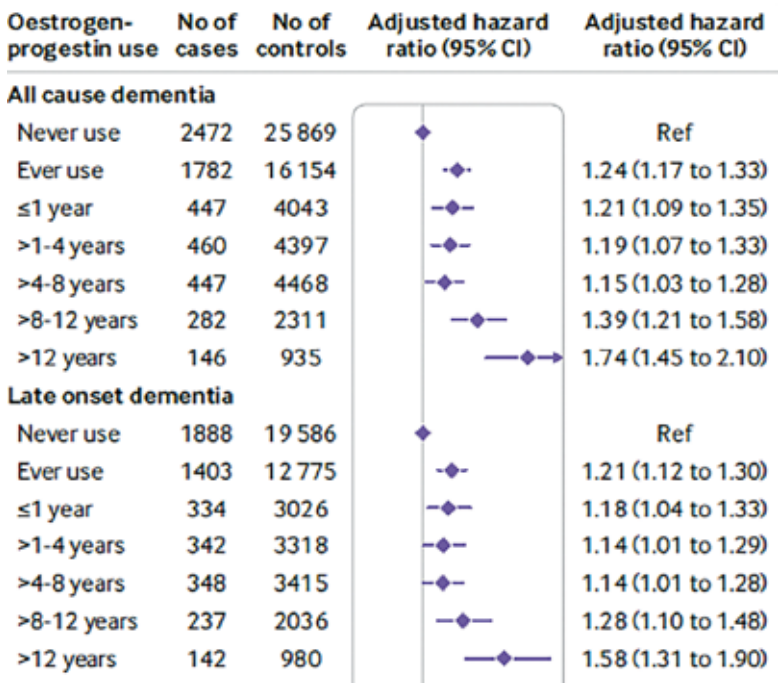
Participantes: Entre 2000 y 2018 se identificaron 5.589 casos nuevos de demencia y 55.890 controles de la misma edad de una población de todas las mujeres danesas de entre 50 y 60 años en 2000 de ellas no se reportó antecedentes de demencia ni contraindicaciones para el uso de terapia de remplazo hormonal de la menopausia.

El análisis estadístico se realizó por odd's ratio con intervalos de confianza del 95% para todas las causas de demencia definida por un diagnóstico por primera vez o el uso por primera vez de un medicamento específico para la demencia.

Resultados: En comparación con las personas que nunca habían usado el tratamiento, las personas que habían recibido terapia de remplazo hormonal de la menopausia tuvieron una mayor tasa de enfermedades por todas las causas. La demencia mostró un odd's ratio de 1.24 (intervalo de confianza del 95%: 1.17 a 1.33). El aumento en la duración del uso produjo índices de riesgo más altos, que oscilaron entre 1.21 (1.09 a 1.35) durante un año o menos de uso y 1.74 (1.45 a 2.10) en indicaciones más de 12 años de uso. La terapia con estrógenos y progestinas se asoció positivamente con el desarrollo de demencia tanto para los regímenes continuos odd's ratio de 1.31 (1.18 a 1.46) como para los cíclicos odd's ratio 1.24 (1.13 a 1.35).

Las asociaciones persistieron en mujeres que recibieron tratamiento a la edad de 55 años o menos odd's ratio de 1.24 (1.11 a 1.40). Los hallazgos persistieron cuando se restringieron a la demencia de aparición tardía con un odd's ratio de 1.21 (1.12

Figura 1: Análisis de riesgos en comparación del uso del tratamiento hormonal para la menopausia de forma continua con relación al desarrollo de demencia de cualquier tipo o de forma tardía.



a 1.30) y la enfermedad de Alzheimer con odd's ratio 1.22 (1.07 a 1.39).

Conclusiones: La terapia hormonal de la menopausia se asoció positivamente con el desarrollo de demencia por todas las causas y la enfermedad de Alzheimer, incluso en mujeres que recibieron tratamiento a la edad de 55 años o menos. La frecuencia de demencia fue similar entre el tratamiento continuo y el cíclico. Se necesitan más estudios para determinar si estos hallazgos representan un efecto real de la terapia hormonal menopáusica sobre el riesgo de demencia, o si reflejan una predisposición subyacente en mujeres que necesitan estos tratamientos.

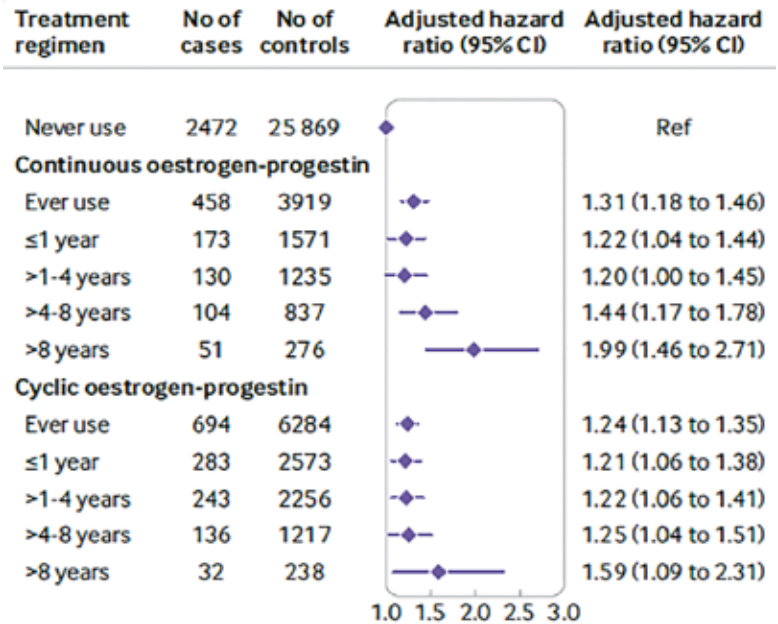


Figura 2: Análisis de riesgos en comparación del uso del tratamiento hormonal para la menopausia de forma continua o cíclica con relación al desarrollo de demencia.

11

Aceite de semilla de granada (Punica granatum) para tratamiento de los síntomas de la menopausia: Un estudio de cohorte controlado individualmente ¹⁵



Roman Huber, MD; Richard Gminski, PhD; Tao Tang, PhD; Tomas Weinert; Sabine Schulz, MD; Margareta Linke-Cordes, MD; Ines Martin, MD; Heide Fischer.



2017

Antecedentes: En la medicina popular de los países mediterráneos y en el antiguo Ayurveda, se han utilizado las semillas de Punica granatum (es decir, semillas de granada) para el tratamiento de diversos trastornos, incluida los malestares asociados a la menopausia. El aceite de semilla de granada (PSO) contiene principalmente ácidos grasos insaturados como el ácido punítico, el ácido γ -linoleico y el linolénico ácido, pero también incluye fitoestrógenos. Por lo tanto, podría ser considerado como una opción prometedora para el tratamiento de los síntomas de la menopausia en la actualidad.

Objetivo: Evaluar la seguridad y eficacia de PSO para las pacientes con síntomas asociados con la menopausia.

Metodología: Estudio de cohorte controlado. El reclutamiento de las pacientes se llevó a cabo en dos centros médicos "Centro de Medicina Complementaria de la Universidad de Freiburg adscrito al Centro Médico de dicha ciudad (Freiburg, Alemania); y en la práctica médica de H. Fischer (Freiburg, Alemania).

Población: Estudio realizado en 78 pacientes, que tenían una media duración de síntomas asociados a la menopausia de 46 meses.

Intervención: Una vez realizado el reclutamiento de las pacientes, se indicó un tiempo de 4 semanas sin tratamiento (lavado), que funcionó como un período que proporciona un control individual. Posterior a este tiempo cada participante tomó 1000 mg de PSO diariamente en 2 cápsulas durante 8 semanas.

Marco metodológico de referencia: Se llevó a cabo una entrevista con cada una de las pacientes donde se evaluaron la gravedad de

los síntomas de acuerdo a la escala de Menopausal rate scale, en la versión alemana (MRS) al inicio, después de 4 semanas sin tratamiento, después de 4 semanas de tratamiento y posterior a la intervención. Los valores de corte o interpretación fueron: con 0 = ausencia de síntomas y 4 = síntomas muy fuertes. La eficacia y la tolerabilidad se estimó en escalas de 0 a 4. En cada una de las pacientes, se determinó el estradiol 17β al inicio y después de la intervención utilizando los sueros obtenidos en el momento anteriormente señalado para cada una de las pacientes. El contenido del β -sitosterol en el PSO se determinó cromatografía de gases.

Resultados: El contenido de β -sitosterol en el PSO utilizado en el estudio fue de 6,3 mg/1000 mg. La mayoría de los síntomas de MRS disminuyeron significativamente (ejemplo: los sofocos cambiaron de $2,32 \pm 1,04$ a $1,41 \pm 1,07$, $p < 0,001$). Sorprendentemente, síntomas del tracto urogenital (es decir, sequedad vaginal) también mejoró significativamente, pasando de $1,32 \pm 1,43$ a $0,85 \pm 1,19$, $p < 0,001$. En cuanto a los efectos adversos, pocas pacientes reportaron síntomas gastrointestinales, los cuales no fueron relevantes. La tolerabilidad al tratamiento fue excelente en $3,69 \pm 0,71$ después de 4 semanas de tratamiento y $3,71 \pm 0,65$ después de 8 semanas de tratamiento. El nivel de 17β estradiol no se modificó.

Conclusiones: Las participantes mostraron mejoras en todos los dominios del MRS, incluyendo los síntomas urogenitales que resultan difíciles de tratar para los especialistas. No se produjeron cambios en el 17β -estradiol en el suero de las pacientes después del tratamiento con PSO. Los resultados son prometedores y quedará pendiente realizar investigación con modelos controlados por placebo. (Altero Ther Health Med. 2017;23(2):28-34.)

	Basal	Inicio del estudio (posterior a 4 semanas de lavado)	4 semanas de tratamiento	4 semanas posteriores al tratamiento
Dominio somático				
Bochornos	2.32 ± 1.04	2.22 ± 1.19	1.74 ± 1.19	1.41 ± 1.07
Palpitaciones	1.21 ± 1.14	1.09 ± 1.14	0.74 ± 0.99	0.74 ± 0.97
Trastornos del sueño	2.40 ± 1.15	2.19 ± 1.29	1.72 ± 1.24	1.26 ± 1.31
Molestias osteomusculares	1.26 ± 1.26	1.37 ± 1.29	1.04 ± 1.12	1.03 ± 1.12
Psicológico				
Depresión	1.69 ± 1.27	1.44 ± 1.17	1.01 ± 1.15	0.97 ± 1.28
Irritabilidad	1.86 ± 1.26	1.74 ± 1.21	1.54 ± 1.16	1.17 ± 1.22
Ansiedad	1.00 ± 1.26	0.74 ± 1.02	0.53 ± 0.96	0.53 ± 0.98
Cansancio	1.77 ± 1.12	1.64 ± 1.15	1.21 ± 1.27	0.94 ± 1.06
Urogenital				
Problemas sexuales	1.86 ± 1.49	1.82 ± 1.45	1.54 ± 1.40	1.47 ± 1.42
Problemas de vejiga	0.50 ± 0.89	0.50 ± 0.96	0.33 ± 0.77	0.36 ± 0.79
Sequedad Vaginal	1.32 ± 1.43	1.21 ± 1.33	0.88 ± 1.21	0.85 ± 1.19

RESULTADOS...

- ✓ Los bochornos disminuyeron un 39.2 %.
- ✓ La depresión disminuyó un 42.6 %.
- ✓ La fatiga disminuyó un 46.9 %.
- ✓ El insomnio disminuyó un 47.5 %.
- ✓ La sequedad vaginal disminuyó un 35.6 %.
- ✓ La irritabilidad disminuyó un 37.1 %.

GLOSARIO

A-beta = β -amiloide

BVMT-R = Brief Visuospatial Memory Test-Revised

CDK5 = Ciclina dependiente de kinasa

CJD = Creutzfeldt-Jakob

CLA = Ácido linoleico conjugado

CVLTII = California Verbal Learning Test®

EA = Enfermedad de Alzheimer

EAE = Modelo murino de esclerosis múltiple

EDSS = Escala del Estado de Incapacidad Ampliada de Kurtzke

EM = Esclerosis Múltiple

EP = Enfermedad de Parkinson

GSH = Glutación peroxidasa

GSSG = L-g-glutamil-L-cisteinil-glicina

HA = Hepatitis alcohólica

HFD = High fat diet

hMSC = células madre mesenquimales humanas

Nano = Nanotecnología

Nano-PSO = Nanoformulación de aceite de granada "omega 5"

Nano-SBO = Nanoformulación de aceite de soya

Omega 5 = Ácido punícico

PA = Ácido punícico

PCR = Reacción en cadena de la polimerasa

PrP = Proteína priónica (prion)

ROT = Rotenona

SIRT1 = Sirtuina 1

SMDT = Symbol Digit Modalities Test

SNC = Sistema nervioso central

SNpc = Sustancia nigra pars compacta

SYP = Sinaptofisina

TCE = Traumatismo craneoencefálico

ω -5 = Omega 5

REFERENCIAS

1

Iriti G, Bonacci S, Lopreiato V, Frisina M, Oliverio M, Procopio A. Functional Compounds of Cold-Pressed Pomegranate Seed Oil: Fatty Acids and Phytosterols Profile as Quality Biomarkers for Origin Discrimination. *Foods*. 2023 Jul 1;12(13).

2

Raffaele M, Licari M, Amin S, Alex R, Shen HH, Singh SP, et al. Cold press pomegranate seed oil attenuates dietary-obesity induced hepatic steatosis and fibrosis through antioxidant and mitochondrial pathways in obese mice. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 1;21(15):1–18.

3

Petrou B, Ginzberg A, Binyamin O, Karussis D. Beneficial effects of a nano formulation of pomegranate seed oil, GranaGard, on the cognitive function of multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021 Sep 1;54.

4

Aguilar-García, I.G.; Alpírez, J.; Muñoz-Valle, J.F.; Trujillo-Rangel, W.Á.; Fernández-Quezada, D.; Duenas-Jiménez, S.H.; Galvan-Ramírez, M.d.l.L.; Sánchez-Parada, M.C.; González-Santiago, A.E.; Duenas-Jiménez, J.M.; et al. Efficacy of Omega-5 NanoPSO Treatment in the Hippocampus, Through Antioxidant Mechanisms, After an Ischemia/Reperfusion Injury, in Murine Model. *Antioxidants* 2024, 13,1353. <https://doi.org/10.3390/antiox13111353>

5

Qubty D, Frid K, Har-Even M, Rubovitch V, Gabizon R, Pick CG. Nano PSO administration attenuates cognitive and neuronal 2 deficits resulting from traumatic brain injury. *Molecules*. 2022;2022.

6

Binyamin O, Nitzan K, Frid K, Ungar Y, Rosenmann H, Gabizon R. Brain targeting of 9c,11t-Conjugated Linoleic Acid, a natural calpain inhibitor, preserves memory and reduces A β and P25 accumulation in 5XFAD mice. *Scientific Reports*. 2019 Dec 1;9(1).

7

Non-Categorical Analyses Identify Rotenone-Induced ‘Parkinsonian’ Rats Benefiting from Nano-Emulsified Punicic Acid (Nano-PSO) in a Phenotypically Diverse Population: Implications for Translational Neurodegenerative Therapies. *Int J Mol Sci*. 2024 Nov 25;25(23):12635.

8

Binyamin O, Keller G, Frid K, Larush L, Magdassi S, Gabizon R. Continues administration of Nano-PSO significantly increased survival of genetic CJD mice. *Neurobiology of Disease*. 2017 Dec 1;108:140–7.

9

Frid K, Usmann A, Markovits-Pachter T, Binyamin O, Petrou P, Kassis I, et al. GranaGard administration prolongs the survival of human mesenchymal stem cells transplanted into a mouse model of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2024 Apr 15;389.

10

PHD. Cordova-Gallardo J, Hernández-Barragan, PHD. Munguía-Ramos D, PHD. Martínez-Sánchez FD, Hernández-Santillan M, PHD. Martínez-Castillo M, PHD. Tenorio-Aguirre EK, PHD. Vazquez-Cardenas P, PHD. Santana-Vargas D, PHD. Lopez-Gomez A, PHD. Gutierrez-Reyes G. Effect of omega 5 fatty acid as an adjuvant treatment to prednisone in patients with severe alcoholic hepatitis. Oral presentation on Liver meeting Boston, MA, 11/10/2024.

11

M. Martínez-Castillo, J. Córdova-Gallardo, A. Hernández-Barragán, M. Hernández-Santillán, D. Munguía-Ramos, F. Martínez-Sánchez, D. Santana-Vargas, G. Gutiérrez-Reyes. Pacientes con hepatitis alcohólica muestran mejora en la lipoperoxidación con tratamiento prednisona más ácido graso omega-5. Presentación oral en el congreso de la Asociación Mexicana de Gastroenterología; Mérida, Yuc. Nov 2024.

12

Khajebishak Y, Payahoo L, Alivand M, Hamishehkar H, Mobasser M, Ebrahimzadeh V, et al. Effect of pomegranate seed oil supplementation on the GLUT-4 gene expression and glycemic control in obese people with type 2 diabetes: A randomized controlled clinical trial. *J Cell Physiol*. 2019 Nov 1;234(11):19621–8.

13

Zamora-López K, Noriega LG, Estanes-Hernández A, Escalona-Nández I, Tobón-Cornejo S, Tovar AR, et al. *Punica granatum* L.-derived omega-5 nanoemulsion improves hepatic steatosis in mice fed a high fat diet by increasing fatty acid utilization in hepatocytes. *Scientific Reports*. 2020 Dec 1;10(1).

14

Pourhadi N, Mørch LS, Holm EA, Torp-Pedersen C, Meaidi A. Menopausal hormone therapy and dementia: nationwide, nested case-control study. *BMJ*. 2023.

15

Huber R, Gminski R, Tang T, Weinert T, Schulz S, Linke-Cordes M, et al. Pomegranate (*Punica granatum*) Seed Oil for Treating Menopausal Symptoms: An Individually Controlled Cohort Study. *ALTERNATIVE THERAPIES*. 2017;23(2):28–34.

PARA MAYOR INFORMACIÓN

enlacemedicocientifico.nano@gmail.com