



BIOQUÍMICA INFLAMACIÓN: capítulo 4

3.-CÓMO MEJORAR EL ESTRÉS OXIDATIVO?

LA DEFENSA ANTIOXIDANTE NO ENZIMÁTICA DESEMPEÑA UN PAPEL CRÍTICO EN EL MANTENIMIENTO DE LOS NIVELES NORMALES DE ROS Y LA NEUTRALIZACIÓN DE NFK-B, ENTRE LOS ANTIOXIDANTES NO ENZIMÁTICOS ENCONTRAMOS LA VITAMINA C, D E, ZINC, MELATONINA, CAROTENOIDES Y POLIFENOLES (*ITSARA ET AL, 2014; ANDERSON ET AL, 2020; LUBOS ET AL, 2016; PICA ET AL, 2017; LIU ET AL, 2018; ZUO ET AL, 2019*)

ZINC .DOSIS: 25MG / DÍA. SELENIO 75MCG/ DÍA **Suplementar con selenio reduce la peroxidación lipídica, la enfermedad cardiovascular, diabetes, fenilcetonuria, aterosclerosis, tiene efectos antiinflamatorios, contribuye a la formación de la hormona tiroidea, es imprescindible para la reproducción humana y reduce los problemas autoinmunes en tiroides y el estrés oxidativo. El déficit de selenio incrementa el riesgo de cáncer de próstata, pulmón, colorectal y de vejiga, sin embargo su exceso se relaciona con incremento del riesgo de diabetes tipo 2 (Wang et al, 2017; Rayman, 2000; Rayman, 2012; Hermsdorff et al, 2007)**

VIT C DOSIS 45 A 100 MG/ DÍA. PUDIENDO SER NECESARIOS HASTA 6000MG EN CASOS DE ESTRÉS, ANTIBIOTERAPIA, ENFERMEDAD ETC (LA ADMINISTRACIÓN EN FORMA DE ASCORBATO CÁLCICO PREVIENE LA LITIASIS RENAL (LAS PERSONAS CON DÉFICIT DE GLUCOSA -6 FOSFATO DESHIDROGENASA, HEMOSIDEROSIS O ANTECEDENTES DE INSUFICIENCIA RENAL DEBEN CONSULTAR AL GALENO ANTES DE CONSUMIRLA EN FORMA DE SUPLEMENTOS).

VIT D (TOMAR SOL DOSIS ERITEMA 25.000 UI DOSIS RECOMENDADA POR EL CSIC 100-400UI), VITAMINA E. DOSIS FDA (USA) 12-15UI/ DÍA.

SE HA IDENTIFICADO UNA VARIEDAD DE ANTIOXIDANTES ENZIMÁTICOS EN EL CUERPO, INCLUYENDO SUPERÓXIDO DISMUTASA (SOD), QUE CATALIZA LA CONVERSIÓN DE $O_2\bullet$ EN H_2O_2 , ASÍ COMO GLUTATIÓN PEROXIDASA (GPX) Y CATALASA, QUE CATALIZAN PARA DESCOMPONER H_2O_2 EN H_2O Y O_2 .

SE RECOMIENDA AL ALUMNO: LEER PDF : ANTIOXIDANTES PRESENTES EN ALIMENTOS .

La contracción muscular produce la generación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (RONS) a una velocidad determinada por la intensidad, frecuencia y duración de los protocolos de ejercicio. El ejercicio extenuante causa oxidación de proteínas, lípidos y ADN, liberación de enzimas citosólicas y otros signos de daño celular; sin embargo, sólo el ejercicio exhaustivo es perjudicial. De hecho, la regulación del tono vascular, el acoplamiento de excitación-contracción, el crecimiento y la diferenciación en el músculo esquelético, están gobernados en parte por RONS. Esto se logra por la interacción RONS con factores de transcripción sensibles a redox, lo que conduce a una mayor expresión génica de enzimas antioxidantes, proteínas citoprotectoras, y otras enzimas involucradas en las funciones metabólicas musculares. Sin embargo, se sabe que los altos niveles de generación de RONS causan estrés oxidativo, activan rutas patológicas y aceleran el envejecimiento.



BIOQUÍMICA INFLAMACIÓN: capítulo 4

3.-ES NECESARIO OXIDARSE? SI

UN EXCESO DE VITAMINA C , NO ACTÚA COMO ANTIOXIDANTE , SINO COMO OXIDANTE , BACTERICIDA, DESTRUYE VIRUS, ETC. CIERTOS ANTIOXIDANTES PUEDEN INHIBIR LA BIOGÉNESIS MITOCONDRIAL, INTERFERIR CON LOS EFECTOS HORMONALES DE ROS O TENER OTROS EFECTOS ADVERSOS. LA PREVENCIÓN EFICAZ DE LA FORMACIÓN DE ROS Y SU ELIMINACIÓN PUEDE, POR TANTO, ALTERAR EL METABOLISMO ENERGÉTICO, LAS VÍAS DE SEÑALIZACIÓN CELULAR Y EL SISTEMA INMUNOLÓGICO Y, POR TANTO, PARADÓJICAMENTE AUMENTAR EL RIESGO DE ENFERMEDAD CRÓNICA .

POR OTRA PARTE, CUALQUIER ANTIOXIDANTE ES TAMBIÉN UN PRO-OXIDANTE POTENCIAL PORQUE EN SU ACCIÓN DE BARRIDO GANA UN ELECTRÓN EXTRA QUE PUEDE INICIAR UNA NUEVA REACCIÓN RADICAL CUANDO SE TRANSFIERE UN ACEPTADOR, YA SEA ESPONTÁNEAMENTE O EN DESCOMPOSICIÓN.

ES NECESARIO OXIDARSE Y UN CIERTO GRADO DE OXIDACIÓN ES NECESARIO, INCLUSO ES ESENCIAL CONSIDERAR AL EJERCICIO COMO UN POTENTE ANTIOXIDANTE (INCREMENTA, POR EJEMPLO LA PRODUCCIÓN DE SUPERÓXIDO DISMUTASA) Y NO ABUSAR DE LA SUPLEMENTACIÓN , POR ESTO ES IMPORTANTE QUE EL ALUMNO SIGA LAS DOSIS RECOMENDADAS POR LA FDA Y EL CSIC.

LA HORMESIS, UN FENÓMENO DE RELACIÓN DOSIS-RESPUESTA CARACTERIZADO POR LA ESTIMULACIÓN MEDIANTE DOSIS BAJAS Y LA INHIBICIÓN POR DOSIS ALTAS, SE HA OBSERVADO FRECUENTEMENTE EN ESTUDIOS DISEÑADOS ADECUADAMENTE Y ES AMPLIAMENTE GENERALIZABLE COMO INDEPENDIENTE DEL AGENTE QUÍMICO/FÍSICO Y MODELO BIOLÓGICO(CALABRESE , 2003; JONES , 2006;MEYER ET AL , 1994; GOMEZ-CABRERA ET AL, 2009; JI ET AL , 1995; HOLLANDER ET AL ,2001)

La contracción muscular produce la generación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (RONS) a una velocidad determinada por la intensidad, frecuencia y duración de los protocolos de ejercicio. El ejercicio extenuante causa oxidación de proteínas, lípidos y ADN, liberación de enzimas citosólicas y otros signos de daño celular; sin embargo, sólo el ejercicio exhaustivo es perjudicial. De hecho, la regulación del tono vascular, el acoplamiento de excitación-contracción, el crecimiento y la diferenciación en el músculo esquelético, están gobernados en parte por RONS.

Esto se logra por la interacción RONS con factores de transcripción sensibles a redox, lo que conduce a una mayor expresión génica de enzimas antioxidantes, proteínas citoprotectoras, y otras enzimas involucradas en las funciones metabólicas musculares. Sin embargo, se sabe que los altos niveles de generación de RONS causan estrés oxidativo, activan rutas patogénicas y aceleran el envejecimiento.



BIOQUÍMICA INFLAMACIÓN: capítulo 4

4.-RESTRICCIÓN CALÓRICA

PARA LOS INDIVIDUOS CON PESO NORMAL, SOBREPESO Y OBESOS, SEGUIR DIETAS HIPOCALÓRICAS (1.000-1.450 KCAL/DÍA) DURANTE 4-12 SEMANAS CON UNA DISTRIBUCIÓN DE MACRONUTRIENTES DEL 50-60% DEL VALOR CALÓRICO TOTAL (VCT) EN HIDRATOS DE CARBONO, UN 15-20% DEL VCT EN PROTEÍNAS Y UN 15-30% DEL VCT EN LÍPIDOS, OCASIONÓ UNA REDUCCIÓN EN LAS CONCENTRACIONES CIRCULANTES DE LEPTINA , IL-6, TNF-alfa Y PAI-1, ASÍ COMO DE LOS BIOMARCADORES PCR Y MOLÉCULA DE ADHESIÓN INTERCELULAR-1 (ICAM-1) (*WOLFE ET AL , 2004; BRUN ET AL , 2003*).

LA RESTRICCIÓN CALÓRICA ES EFECTIVA INDEPENDIENTEMENTE DE LA EDAD, GÉNERO, ETNIA, PESO, ÍNDICE DE MASA CORPORAL, DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME METABÓLICO O DIABETES TIPO 2. LOS MAYORES BENEFICIOS SE OBSERVAN EN LOS SUJETOS CON MÁS ENFERMEDADES Y EN LA REDUCCIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL (POR MEJORA DE LA SENSIBILIDAD A LA INSULINA Y LA INDUCCIÓN DE SIRT1)(*SUN ET AL , 2007*).

LA VARIABILIDAD CARDIACA Y FUNCIÓN ENDOTELIAL MEJORAN INCLUSO TRAS EL PERIODO DE REINTRODUCCIÓN CALÓRICA. (*NICOLL, HENEIN , 2018;CLIFTON ET AL , 2005*). EL EJERCICIO APOYA LOS EFECTOS DE LA RESTRICCIÓN CALÓRICA SÓLO EN SUJETOS HIPERTENSOS.

SI BIEN LA RESTRICCIÓN CALÓRICA ES EFECTIVA, ES MEJOR RESTRINGIR HIDRATOS QUE GRASAS.

EL ESTUDIO DE RAYGAN MUESTRA QUE ES MEJOR RESTRINGIR CARBOHIDRATOS QUE RESTRINGIR GRASAS EN LOS ÍNDICES METABÓLICOS DE GLUCEMIA, PCR, CAPACIDAD ANTIOXIDANTE TOTAL Y NIVELES DE GLUTATIÓN EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 Y ENFERMEDAD CORONARIA. (*RAYGAN ET AL, 2016*).

SE HA COMPROBADO QUE LOS LEUCOCITOS EXPRESAN MÁS IL-6 , ICAM-1 TNF-ALFA EN MEDIO RICO EN GLUCOSA Y QUE LOS INDIVIDUOS CON SÍNDROME METABÓLICO EXPRESAN MÁS ESTOS MARCADORES INFLAMATORIOS TRAS LA PRUEBA DE TOLERANCIA ORAL A GLUCOSA QUE LOS INDIVIDUOS SIN EL SÍNDROME, ESTO AUMENTA EL RIESGO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y ENFERMEDAD CORONARIA(KEMPF ET AL ,2007) .

NO OBSTANTE FALTAN ESTUDIOS ALEATORIZADOS QUE , ADEMÁS , INCLUYAN LOS GENOTIPOS Y MUESTREN EL EFECTO DE LA DIETA EN LA INFLAMACIÓN(*CALLE, ANDERSEN , 2019*)

SIRT1 es una enzima desacetilasa que contribuye a la regulación celular (respuesta a estresores, longevidad y otros factores homeostáticos). La SIRT1 está regulada a la baja en células con un alto nivel de resistencia a la insulina, y la inducción de su expresión aumenta la sensibilidad de esta hormona, lo que sugiere que esta molécula puede estar asociada con una reducción de la resistencia a la insulina.

Recientemente, se ha publicado un estudio en el que se liga la actividad de la SIRT1 al envejecimiento y regulación de la ingesta.⁵ Según este estudio, el papel de la SIRT1 es clave en los



BIOQUÍMICA INFLAMACIÓN: capítulo 4

mecanismos encargados de regular el gasto metabólico en situaciones en que los alimentos no se encuentran disponibles, sugiriendo que la participación de esta enzima da cuenta en parte de los resultados que demuestran que una dieta hipocalórica se relaciona con un mayor índice de longevidad.

La proteína codificada por este gen es un tipo de molécula de adhesión intercelular presente continuamente en bajas concentraciones en las membranas de leucocitos y células endoteliales. Al estimularse con citoquinas, las concentraciones aumentan considerablemente. La ICAM-1 puede ser inducida por la interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF) y se expresa por el endotelio vascular, los macrófagos y los linfocitos. ICAM-1 es un ligando para LFA-1 (integrina), un receptor que se encuentra en los leucocitos. [9] Cuando se activan, los leucocitos se unen a las células endoteliales a través de ICAM-1/LFA-1 y luego transmigran a los tejidos.

4.-RESTRICCIÓN CALÓRICA+ FIBRA.

EN INDIVIDUOS OBESOS, LA PRESCRIPCIÓN DE DIETAS MUY BAJAS EN CALORÍAS (550-940 KCAL/DÍA), ENTRE 3 Y 6 SEMANAS, ADEMÁS DE UNA SIGNIFICATIVA PÉRDIDA DE PESO, PRODUJO UNA REDUCCIÓN EN LA EXPRESIÓN DE LA LEPTINA Y CITOKINAS PROINFLAMATORIAS COMO LA IL-6 (*PHILLIPS ET AL, 2019; ANDLERKOVA ET AL , 2006; AYESER ET AL, 2016; HEINONEN ET AL , 2006; SALAS-SALVADÓ ET AL, 2006*)

EL TEJIDO ADIPOSO ES UN ÓRGANO ENDOCRINO Y PARACRINO QUE LIBERA UNA GRAN VARIEDAD DE CITOCINAS Y BIOMARCADORES INVOLUCRADOS EN EL DESARROLLO DE ENFERMEDADES CRÓNICAS, DEBIDO A SU EFECTO DIRECTO O INDIRECTO EN LA RESISTENCIA INSULÍNICA, LA INFLAMACIÓN Y LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL. POR OTRO LADO, LA DIETA PUEDE INFLUIR LA EXPRESIÓN Y LA SECRECIÓN DE ESTOS BIOMARCADORES EN DIFERENTES TEJIDOS, LO QUE AFECTA AL ESTADO INFLAMATORIO.

EN ESE SENTIDO, SEGUIR UNA DIETA AJUSTADA EN CALORÍAS, MODERADA EN HIDRATOS DE CARBONO, ABUNDANTE EN ÁCIDOS GRASOS OLEICO Y OMEGA-3 Y POBRE EN ÁCIDOS GRASOS SATURADOS Y TRANS, ASÍ COMO UN CONSUMO ABUNDANTE DE FRUTAS Y LEGUMBRES Y MODERADO DE ALCOHOL, PARECE TENER UN EFECTO BENEFICIOSO EN EL ESTADO INFLAMATORIO RELACIONADO CON LA OBESIDAD Y LAS MANIFESTACIONES DEL SÍNDROME METABÓLICO (*HELEN ET AL , 2008, CHAIT ET AL, 2020*)

LA RESTRICCIÓN CALÓRICA SIN MALNUTRICIÓN REDUCE LA INFLAMACIÓN Y EL ENVEJECIMIENTO CELULAR.(*FONTANA ET AL , 2018*)

LA INGESTA MODERADA EN HIDRATOS DE CARBONO, JUNTO CON EL CONSUMO DE ALIMENTOS RICOS EN FIBRA, PODRÍA TENER UN EFECTO BENEFICIOSO EN EL ESTADO METABÓLICO E INFLAMATORIO DE INDIVIDUOS OBESOS Y DIABÉTICOS, MIENTRAS LA INGESTA ABUNDANTE DE



BIOQUÍMICA INFLAMACIÓN: capítulo 4

ESTE MACRONUTRIENTE PARECE FAVORECER LA EXPRESIÓN DE LOS BIOMARCADORES INFLAMATORIOS.

SUPLEMENTAR CON 30 GR / DÍA DE FIBRA REDUCE LA PCR EN INDIVIDUOS CON NORMOPESO(KING ET AL ,2007) .

EL CONSUMO DE ALIMENTOS CON BAJO ÍNDICE GLUCÉMICO REDUCE TNF Y PCR.(*QI, HU, 2007; NAVARRO ET AL, 2019*), MIENTRAS QUE LOS ALIMENTOS CON ELEVADO ÍNDICE GLUCÉMICO PRODUCEN DAÑO METABÓLICO (*PFEIFFER ET AL , 2018*)

La obesidad produce muchos cambios en el tejido adiposo, incluyendo hipertrofia e hiperplasia adipocito, infiltración de células inflamatorias, cambios en la ECM, y patrones alterados de secreción de adipocina. Un determinante crítico de si la obesidad es probable que conduzca a complicaciones metabólicas tales como resistencia a la insulina, el síndrome metabólico, T2DM y CVD es el sitio donde aumenta la adiposidad, particularmente depósitos intraabdominales, epicárdicos y perivascuales, así como otros sitios ectópicos como el hígado, el músculo esquelético y el páncreas.

5.SUPLEMENTO OSTEOARTRITIS	DOSIS:	EFFECTOS/ INDICACIONES:	PRECAUCIONES	INTERACCIONES:
HARPAGOFITO(Menghini et al, 2019;Park et al ,2016)	4,5 g/día en molestias articulares (Blumenthal et al, 2000	Propiedades estimulantes del apetito, coleréticas, antiinfla- matorias y analgésicas.	No administrar en casos de úlcera gástrica o duodenal, ni en combinación con anticoagulantes (Heck et al, 2000). No en embarazo y la lactancia (Newall, 1996)	Con anticoagulantes, antiarrítmicos , hipo o hipertensivos.
Té verde.(Ohishi T el al,2016)	Dosis: 50- 100mg/día	Relajante de la musculatura lisa, diurético y vasodilatador	Hipertensos, evitar su consumo si aparecen diarreas, los taninos son	Fluoxetina, atropina, Warfarina, IMAOS NOTA: El te rosa mosqueta tiene



BIOQUÍMICA INFLAMACIÓN: capítulo 4

		periférico, acelera el transporte de determinados analgésicos como la aspirina por la sangre.	ulcerogénicos por lo que debe ser evitado en úlcera péptica, embarazo y lactancia. Evitar la sobredosificación pues puede producir lesión hepática	efectos antiinflamatorios al inhibir ciertas interleukinas.
Cúrcuma longa. (Yin et al , 2018)	Dosis: 250-500mg/día	Previene coágulos sanguíneos, cálculos biliares, es antiinflamatoria, analgésica, antimicótica, adaptógena(reduce histamina , aumenta cortisol suprarrenal) hipoglucemiante, colagoga y colerética, hepatoprotectora.	En dosis elevadas evitar rayos solares, si hay úlcera péptica, dermatitis por contacto.	HASTA LA FECHA NO SE CONOCEN.
Boswellia. (Kunnumakkara et al, 2018; Gupta et al , 2018)	Las dosis de diferentes estudios varían entre 7.2 mg , normalmente para artritis 100-500mg y para tumores hasta 4.2 gr	Reduce NFK-beta, TNF-alfa, modula enzimas, es analgésica y antibacteriana, induce apoptosis y evita metástasis. Es útil en el tratamiento de artritis, diabetes, asma, cáncer, enfermedad inflamatoria intestinal, Parkinson, Alzheimer, etc.(Roy et al, 2019)	Su vida media es de seis horas por lo que se debe administrar cada seis horas y se alcanza un estado estable a las 30 horas.	Warfarina.
MSM (Butawan et al, 2017). Colágeno (Atayde et al, 2018;Shaw et al, 2017	Dosis:250-500mg/ día	Osteoartritis, artritis y artrosis, tendinitis, polimialgia reumática y artritis reumatoide. En piel para eczemas, hongos y psoriasis.	Inhibe inflamación al inhibir IL-1 α , IL-1 β , IL-6, and NLRP3.	Funciona en sinergia con la vitamina C, el hierro, condroitina y glucosamina y L-METIONINA.



BIOQUÍMICA INFLAMACIÓN: capítulo 4

NF-κB (factornuclear-κB) es un factor de transcripción **primario** de acción rápida implicado en las respuestas celulares a la inflamación y el estrés. En los pacientes con osteoartritis, NF-κB puede ser iniciado por una serie de estímulos relacionados con el estrés, que incluyen **citoquinas proinflamatorias (intestino), estrés mecánico excesivo y productos de degradación de la matriz extracelular (intestino, resto de órganos, sistema fascial**. El cartílago osteoartítico libera espontáneamente 50 veces más PGE2 en comparación con el cartílago normal.

Hanna VS, Hafez EAA. Synopsis of arachidonic acid metabolism: A review. J Adv Res [Internet]. 2018 May; 11:23–32. Available from: <https://www.scienceirect.com/science/article/pii/S2090123218300390>

SUPLEMENTOS OSTEOARTRITIS- ARTROSIS	DOSIS:	EFFECTOS/ INDICACIONES:	PRECAUCIONES	INTERACCIONES:
Condroitina , vía indirecta al mejorar la microbiota (Front inmunol, 2020; Shmagel et al 2019)	Dosis: 300- 600mg/ día.	La condroitina inhibe la elastasa del leucocito, enzima que degrada el cartílago.	Debe usarse mínimo 6-24 meses. Precauciones: es químicamente similar a la heparina , por lo que pudiera tener un efecto anticoagulante moderado.	Evitar combinar con Warfarina , aspirina, ticlopidina , clopidogrel , pentoxifilina contraindicado en cáncer de próstata. Sinérgico con MSM .
Aceite de Oliva y hojas de Olivo : (Casas et al , 2018; Ma et al , 2018)	Dosis: 250- 500mg/ día	Reduce el factor nuclear kappa beta. La hoja del olivo (en concreto su extracto seco la oleuropeína) inhibe la enzima convertidora de angiotensina , por lo que reduce la presión arterial, es vasodilatador coronario y periférico, es hipocolesterolemiante e hipoglucemiante , colerético y colagogo.	Precaución: reajustar dosis de antihipertensivos, actúa en sinergia con el ajo, la lecitina de soja y la niacina (vit b3)	CUIDADO CON IECAS, TIAZIDAS...



BIOQUÍMICA INFLAMACIÓN: capítulo 4

MISCELÁNEA:

1.- Los antioxidantes previenen y mejoran la osteoartritis (Mobasheri et al, 2014). No olvidar eicosanoides (NUTRICIÓN PARTE 1 → SEMINARIO CODO)

2.-El síndrome metabólico contribuye a la osteoartritis. (Kuzek S, 2015)

3.-Los ácidos grasos saturados y el exceso de glucosa favorecen la osteoartritis (Courties A et al, 2018)

4.- La disbiosis intestinal * favorece la osteoartritis. (Horta et al, 2017; Maeda et al, 2016)

También el exceso de grasas. (Koziin et al 2017)

NOTA: El alcohol favorece la osteoartritis (Kang et al, 2020)

La disbiosis intestinal puede favorecer la generación de mediadores inflamatorios como la IL-17, IL-6, IL-23 y la inflamación por células tipo Th1 (se activa consumiendo animales terrestres , ácidos grasos de cadena larga y se inhiben consumiendo ácidos grasos de cadena media) , con hiperactivación del sistema y atacar virus ,bacterias y articulaciones , tiroides e intestino . El Th1 genera hiperactividad de la IL-17 y el TNF –alfa y actúa normalmente con el Th17.

Si la inflamación está mediada por células Th2 cuya función es destruir tóxicos , proteínas extrañas , bacterias extracelulares y parásitos (se producen alergias, lupus, cánceres etc. La hiperactividad de Th2 frena el funcionamiento de Th1 por lo que las personas son atacadas por virus con facilidad y enferman.