ESCUELA DE OSTEOPATIA DE MADRID

COLESTEROL

1.2.-Hipercolesterolemia y enfermedades cardiovasculares:

INTRODUCCIÓN.

Actualmente, las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en la sociedad por lo que se puede afirmar que la prevención de estas patologías supone un gran impacto en la supervivencia de la población.

Por esta razón, los expertos se han esmerado en identificar los factores de riesgo que predisponen a un paciente a sufrir eventos CV. Estos factores de riesgo se clasifican en dos grupos:

Factores de riesgo modificables:

1.-Menores:
Obesidad ,Inactividad física,Otros
2.-Mayores:
Dislipemia
Tabaco,Hipertensión,**Diabetes**
Factores de riesgo no modificables:
Edad,Sexo masculino,Historia familiar

Definición de dislipemias : presencia de una o más de las siguientes alteraciones analíticas:

- Aumento de triglicéridos
- Aumento de colesterol LDL (el más importante)
- Disminución de colesterol HDL

FISIOLOGÍA DE LOS LÍPIDOS.

El organismo obtiene el colesterol por dos vías:

VÍA ENDÓGENA: el hígado es capaz de sintetizar colesterol a partir de 2 moléculas de acetil-CoA (ruta de 7 pasos ,en el tercer paso se produce la transformación de HMG-CoA en ácido mevalónico gracias a una reacción química catalizada por la **enzima HMG-CoA reductasa)** .

FISIOLOGÍA DE LOS LÍPIDOS.

NOTA: cuando el hígado necesita sintetizar más colesterol y sus reservas de acetil coA están agotadas (que es el precursor a partir del cual se sintetiza el colesterol hepático), lo que hace es captar el colesterol de los tejidos periféricos.

Para ello, el colesterol viaja de los tejidos periféricos al hígado a través de la sangre en forma de lipoproteína **HDL (a este proceso se le conoce como transporte inverso del colesterol).**

Por ello se dice que el HDL es el colesterol bueno, ya que se encarga de eliminar el colesterol de los tejidos periféricos para transportarlo al hígado donde es metabolizado y eliminado.

FISIOLOGÍA DE LOS LÍPIDOS.

El colesterol sintetizado en el hígado posteriormente puede tener dos destinos:

1.-Puede ser transportado a los tejidos periféricos gracias a la lipoproteína LDL (*cuando los lípidos van del hígado a los tejidos periféricos lo hacen mediante la LDL, pero cuando viajan de los tejidos periféricos al hígado lo hacen mediante la HDL).*

2.-Puede ser empleado para sintetizar ácidos biliares: una vez sintetizados, estos ácidos biliares se secretan al tubo digestivo a través de la bilis para favorecer el proceso de absorción de grasas en el intestino. Posteriormente, el 95% de estos ácidos biliares vuelven al hígado a través de la **circulación enterohepática.**

Fisiología lípidos:

- **VÍA EXÓGENA:** la obtención de colesterol por vía exógena incluye la obtención del colesterol procedente de la dieta + el colesterol procedente de los ácidos biliares que retorna al hígado a través de la circulación enterohepática.

- **NOTA:** es importante saber que cuando se bloquea una de las vías de obtención de colesterol, aumenta la obtención de colesterol por la vía no bloqueada como mecanismo reflejo. Por tanto, si bloqueamos la vía endógena, aumentará la obtención de colesterol por vía exógena y viceversa.

¿ cómo se os ocurre que podemos tratar el exceso de colesterol sin fármacos ?



1.- INCREMENTANDO SU ELIMINACIÓN INTESTINAL.



2.- DISMINUYENDO SU SÍNTESIS E INGESTA.



PERO …. ¿ COMO?

Pilares del tratamiento de la dislipemia.

- Realizar una dieta y unos hábitos de vida adecuados
- Tratamiento manual del sistema visceral (siguiente power).
- Controlar los factores de riesgo: como el tabaco y el exceso de peso.
- En el caso de las dislipemias secundarias: tratar la causa primaria que origina la dislipemia. EXCESO DE HC?
- Suplementación.
- Tratamiento farmacológico

VERSIÓN MÉDICA CLÁSICA:

- **La DIETA MEDITERRANEA:** es excepcionalmente buena en estos pacientes, puesto que **consigue disminuir el riesgo CV al mismo tiempo que mejora el perfil lipídico de los pacientes.** La dieta mediterránea consiste en:
- Consumir grasas insaturadas: están presentes en todos los aceites vegetales (sobre todo en el aceite de oliva) salvo en el de palma y en el de coco:
- **Cuando los niveles de colesterol son normales**: se recomienda que la ingesta de grasas no supere el 30% del total de las calorías diarias ingeridas. De ellas, el 15-20% deben ser grasas insaturadas, el 10% deben ser saturadas y el colesterol no debe sobrepasar los 300 mg diarios (ESTO , QUE SE ENSEÑA EN MEDICINA , ES INCORRECTO)

VERSIÓN MÉDICA CLÁSICA:

- **Sin embargo, en pacientes con colesterol alto**: las grasas saturadas no deben suponer más del 7% del total de grasas ingeridas en un día, y no debemos tomar más de 200 mg de colesterol al día (INCORRECTO)
- Consumir vegetales: ya que contienen hidratos de carbono complejos, fibra, vitaminas, ácido fólico, antioxidantes (vitamina C, beta-carotenos, tocoferoles, polifenoles, flavonoides) y fitosteroles.
- Consumir cereales (INCORRECTO)
- Comer frutas (INCORRECTO)
- Comer pescado

Lipids. 2018 Feb;53(2):217-233. doi: 10.1002/lipd.12018. Epub 2018 Mar 22.

Egg-Yolk Sphingomyelin and Phosphatidylcholine Attenuate Cholesterol Absorption in Caco-2 Cells.

Yang F[1,2], Chen G[3], Ma M[1], Qiu N[1], Zhu L[1], Li J[1].

Author information

1 National Research and Development Center for Egg Processing, College of Food Science and Technology, Huazhong Agricultural University, Wuhan, 430070, China.
2 School of Laboratory Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, 1 Huangjia Lake West Road, Wuhan, 430065, China.
3 Department of Nutrition, University of Tennessee at Knoxville, Knoxville, TN, USA.

Abstract

Phospholipids have been shown to modulate intestinal cholesterol absorption in cells and animals, a process that is regulated by several transporter proteins. Of these proteins, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) is a major contributor to this process. The mechanism by which phospholipids modulate cholesterol absorption remains unknown. Here, we evaluate the effects of egg-yolk phospholipids on cholesterol absorption and transport in human colon carcinoma cell line (Caco-2 cells) and on the expression of NPC1L1 and others proteins associated with cholesterol absorption (ABCG5, ABCG8, ABCA1, ACAT2, MTP, CAV-1, ANX-2). The roles of SREBP-1 and SREBP-2 in this process were also investigated. The results show that egg-yolk sphingomyelin (CerPCho) and phosphatidylcholine (PtdCho) inhibit cholesterol transport in the Caco-2 monolayer in a dose-dependent manner. These might be due to the decrease of the cholesterol solubility in micelles as well as to the increases in the micellar sizes and the bile acid-binding capacity. Furthermore, the treatments with egg-yolk CerPCho or PtdCho at 1.2 mmol/L reduced the expression levels of NPC1L1 protein to 21 or 22%, respectively, and its mRNA to 9 or 31% of that in the control group ($p < 0.05$). Moreover, there was a general inhibitory effect of egg-yolk PtdCho and CerPCho on the mRNA levels of SREBP-1, and SREBP-2. These results suggest that the inhibitory effect of egg-yolk CerPCho and PtdCho on cholesterol transport might be due to their interference with the physicochemical properties of micelles and their regulations on the expression of the NPC1L1 gene.

© 2018 AOCS.

Evitar consumir ácidos grados trans: surgen de la hidrogenación de las grasas insaturadas. Las encontramos por ejemplo en las margarinas.

Consumir ácidos grasos omega 3: se ha demostrado que asociados a las estatinas consiguen reducir la mortalidad en pacientes de alto riesgo debido a sus efectos sobre los lípidos y la agregación plaquetaria:

Tipos de ácidos grasos Ω3:

Procedentes de los vegetales: ácido linolénico (es un ácido graso esencial, es decir, que el organismo no puede sintetizarlo).

Procedentes del pescado: ácido eicosapentanoido y ácido docosahexaenoico.

Efectos:

Disminuyen la síntesis de Apo B y de VLDL: como consecuencia disminuyen los niveles de triglicéridos (**esta es su acción principal)** y de forma menos marcada los niveles de colesterol.

Disminuyen la agregación plaquetaria: porque disminuyen la síntesis de tromboxano A2 y aumentan la de la prostaglandina I3.

Disminuyen la aterogénesis.

Consumir esteroles vegetales (también llamados fitosteroles):

Tipos de fitosteroles:

Esteroles: se encuentran en aceites vegetales (MEDIDA INCORRECTA) y en menor proporción también en los frutos secos y los cereales. Algunos ejemplos son: el sitosterol, el estigmasterol y el campesterol.

Estanoles: se encuentran en los cereales.

Efectos: consiguen reducir el LDL entre un 5-15%. Ello lo consiguen mediante un mecanismo competitivo por el cual se unen a las micelas a nivel intestinal impidiendo la entrada de colesterol en las mismas. En consecuencia, evitan que sean absorbidas por el borde en cepillo de los entereocitos.

Consumir chocolate: sobre todo el negro.

Comer nueces

Consumir polifenoles: presentes sobre todo en las uvas y por tanto en el vino.

Es fundamental que los pacientes dislipémicos se conciencien de la importancia que tiene seguir esta dieta mediterranea, ya que en un estudio publicado este año en el New England **se concluyó que los pacientes con hiperlipemia que seguían una dieta adecuada tenían una tasa de eventos CV significativamente menor que aquellos que no la seguían.**

COLESTEROL Y ESTATINAS:

ESTATINAS. **- MECANISMO DE ACCIÓN:**

Su mecanismo de acción es impedir la síntesis del colesterol en la célula hepática:

1-Produce la inhibición de la **HMG-CoA reductasa** (porque es un análogo) → produce una reducción moderada del **colesterol** celular (es decir, disminuye la síntesis de colesterol en el hígado).

2- Activación del **factor de transcripción SREBP2**, esto es muy importante porque aumenta la expresión de **receptores LDL** en la célula (70% en hepatocitos). Y estos son los que van a captar las **LDL** del plasma y las reintroducen.

3-Aumenta la captación de **LDL** del plasma → ↓ concentración plasmática de **C-LDL** (colesterol malo).

FIBRATOS:

Bezafibrato, Ciporfibrato, Gemfibrocilo, Fenofibrato, Clofibrato.

EFECTOS FARMACOLÓGICOS:

Reducción notable de VLDL (son las lipoproteínas de muy baja densidad) y triglicéridos. (Es lo que le diferencia de las estatinas).

Reducción moderada de C-LDL

Aumento ≈10% de C-HDL

Reducen las cardiopatías y enfermedades cerebrovasculares.

Los efectos son parecidos a las estatinas en realidad.

- MECANISMO DE ACCIÓN:

- Son agonistas de receptores PPARα que producen un aumento de la transcripción de los genes que codifican la lipoproteín lipasa (es la que recoge los lípidos en los tejidos), ApoA1 y ApoA5. Mejoran la captación hepática de C-LDL.
- Reducen la proteína C reactiva y el fibrinógeno plasmáticos, por tanto también tienen efectos sobre la inflamación. Mejoran la tolerancia a la glucosa e inhiben la inflamación del músculo liso vascular. Además bloquean el Factor nuclear κB que es un factor de transcripción que muchas veces participa en mecanismos de inflamación.

FÁRMACOS QUE INHIBEN LA ABSORCIÓN DE COLESTEROL.

- ***Resinas secuestradoras de ácidos biliares***
- ***Ezetimibas***
- ***Esteroles y estanoles.***
- ***Derivados del ácido nicotíninico***
- ***Derivados del aceite de pescado***

EFECTO	CONSECUENCIAS BENEFICIOSAS
Aumento de la síntesis de óxido nítrico	MEJORÍA DE LA DISFUCIÓN ENDOTELIAL
Inhibición de la liberación de radicales libres	
Reducción de la síntesis de Endotelina1	
Inhibición de la oxidación colesterol LDL	
Regulación al alza de las células madre endoteliales	
Reducción en nº y actividad de células inflamatorias	REDUCCIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA
Reducción del nivel de proteína C-reactiva	
Reducción de acumulos de colesterol en macrófagos	ESTABILIZACIÓN DE LAS PLACAS ATEROSCLERÓTICAS
Reducción de la producción de metaloproteinasas	
Inhibición de la adherencia/agregación plaquetaria	REDUCCIÓN DE LA RESPUESTA TROMBÓGENA
Reducción de la concentración de fibrinógeno	
Reducción de la viscosidad sanguínea	

Cambios porcentuales (%)

	cLDL	cHDL	TG	Evidencia ↓ episodios CV
Estatinas	↓ 20-55	↑ 5-15	↓ 10-20	+++
Niacina	↓ 20	↑ 15-35	↓ 20	+
Fibratos	↓ 5-15	↑ 10-15	↓ 20-50	+
Resinas	↓ 15-30	↑ 3-5	=	+
Omega-3	↓ 0-10	↑ 5-8	↓ 20-40	+
Ezetimiba	↓ 18-20	↑3	↓ 8	+

Omega 6 frente a omega 3.

•↓colesterol y triglicéridos •Proinflamatorio y vasoconstrictor •Proagregantes •Estabilizan débilmente el miocardio	• ↓colesterol y triglicéridos. • Antiinflamatorios y vasodilatadores • Antiagregantes, antitrombóticos y promueven reparación endotelial. • Estabilizan eléctricamente e el miocardio (previenen arritmias)

Contenido de omega-3 de pescados, moluscos y crustáceos (por ración de 100 gramos)	
Salmón	1.8
Anchoa	1.7
Sardina	1.4
Arenque	1.2
Caballa	1.0
Trucha	1.0
Emperador	0.7
Atún blanco	0.7
Peces planos (platija y lenguado)	0.4
Fletán	0.4
Mejillón	0.7
Ostras	0.5
Vieiras	0.3
Almejas	0.2
Quisquillas	0.3

Escuela de Osteopatía de Madrid Internacional

VERSIÓN MÉDICA MÁS ACTUALIZADA:

- TRAS EXPONER LA VERSIÓN MÉDICA QUE SE ENSEÑA EN LAS FACULTADES DE MEDICINA VAMOS A REALIZAR UNA CRÍTICA CIENTÍFICA A LA MISMA CON EL OBJETO DE MEJORAR LA SALUD DE NUESTROS PACIENTES , PUESTO QUE , COMO OSTEÓPATAS DEBEMOS SER CAPACES DE EVITAR DAÑAR EL SISTEMA ENDOCRINO DE NUESTROS PACIENTES.

Síndrome X:

Síndrome metabólico X por insulino-resistencia que transforma los glúcidos en grasa, lo que aumenta el colesterol o síndrome metabólico X que tiene varias repercusiones.

Obesidad central, exceso de grasa en la zona abdominal.

Dificultad para digerir azúcares (diabetes tipo 2).

Niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL o «colesterol malo») y triglicéridos en sangre.

Niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL o «colesterol bueno») en sangre.

Presión arterial alta (hipertensión arterial)enfermedades asociadas

Obesidad central (exceso de grasa en la zona abdominal).

Diabetes tipo 2 (la diabetes de los obesos).

Hipertensión arterial.

Hiperlipemias.

Síndrome X

- Intolerancia a la glucosa o Diabetes Melli- tus tipo 2 (Glucemia de ayuno >110 mg/dl y/o 2hr post-carga ≥140 mg/dl.)
  - Hipertensión arterial: ≥140/90 mm Hg
  - Triglicéridos: ≥150 mg/dl
  - Colesterol de HDL (C-HDL):
  Hombres<35 mgldl
  Mujeres < 39 mgldl
  - Obesidad abdominal:
  - Circunferencia abdominal(crestailíaca):
  Hombres > 102 cm Mujeres > 88 cm
  - O bien Índice de Masa Corporal (IMC):
  >30 kg/m2
  - Microalbuminuria: Excreción urinaria de albúmina ≥ 20 µg/min.
  Síndrome de ovario poliquístico, el Hígado Graso no alcohólico.
  Criterios mayores:
  - Resistencia a la Insulina (medida por hiperinsulinemia dependiente de los nive-les de glucosa.
  - Acantosis nigricans.
  - Obesidad abdominal (circunferencia abdominal >102 cm. en hombres y > de 88 en mujeres

Criterios mayores:

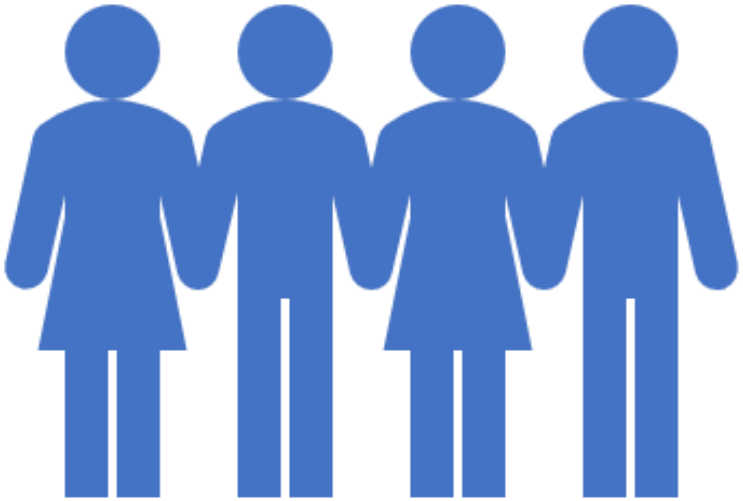
- Resistencia a la Insulina (medida por hiperinsulinemia dependiente de los niveles de glucosa.
- Acantosis nigricans.
- Obesidad abdominal (circunferencia abdominal >102 cm. en hombres y > de 88 cm. en mujeres).
- Dislipemia (colesterol HDL < 45 mg/dl en mujeres y < 35 mg/dl en hombres o triglicéridos TG > 150 mg/dl)

Criterios menores:

- Hipertensión arterial
- Intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo II
- Hiperuricemia
- Hipercoagulabilidad
- Síndrome del ovario poliquístico
- Disfunción endotelial
- Microalbuminuria
- Enfermedad cardíaca coronaria

DATOS RELEVANTES:

- EN PRIMER LUGAR DECIR QUE , COMO SANITARIOS, NO ESTAMOS DANDO CONSEJOS INDIVIDUALES .
- EN OCASIONES LAS ESTATINAS SON NECESARIAS.



LDL/VLDL: FUNCIONES

- DEFENSA INMUNITARIA.
- REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA BACTERIANA.
- INHIBICIÓN PROLIFERACIÓN VIRUS Y BACTERIAS.
- UNIÓN AL LIPOPOLISACÁRIDO Y AGRESIÓN A LOS PRODUCTOS BACTERIANOS.

REFERENCIAS:

Feng Q, Wei WQ, Chaugai S, et al. Association Between Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Risk for Sepsis Among Patients Admitted to the Hospital With Infection. *JAMA Netw Open*. 2019;2(1):e187223. Published 2019 Jan 4. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.7223

Kaysen GA, Ye X, Raimann JG, Wang Y, Topping A, Usvyat LA, Stuard S, Canaud B, van der Sande FM, Kooman JP, Kotanko P; Monitoring Dialysis Outcomes (MONDO) Initiative. Lipid levels are inversely associated with infectious and all-cause mortality: international MONDO study results. J Lipid Res. 2018 Aug;59(8):1519-1528. doi: 10.1194/jlr.P084277. Epub 2018 Jun 12. PMID: 29895699; PMCID: PMC6071781.

Hu, X, Chen D, Wu L, He G, Ye W. Low Serum Cholesterol level among patients with COVID-19 infection in Wenzhou, China (February 21, 2020). Available at SSRN: https://ssrn.com/abstract=3544826.

Ravnskov U, McCully KS. Vulnerable plaque formation from obstruction of vasa vasorum by homocysteinylated and oxidized lipoprotein aggregates complexed with microbial remnants and LDL autoantibodies. Ann Clin Lab Sci. 2009;39:3–16.

Ravnskov U, McCully KS. Infections may be causal in the pathogenesis of atherosclerosis. Am J Med Sci. 2012;344:391–394. https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31824ba6e0

REFERENCIAS:

Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, Reed D, Iso H, McMillan G, Neaton J, Nelson J, Potter J, Rifkind B. Report of the conference on low blood cholesterol: Mortality associations. Circulation 1992; 86:1046–60. https://doi.org/10.1161/01.cir.86.3.1046

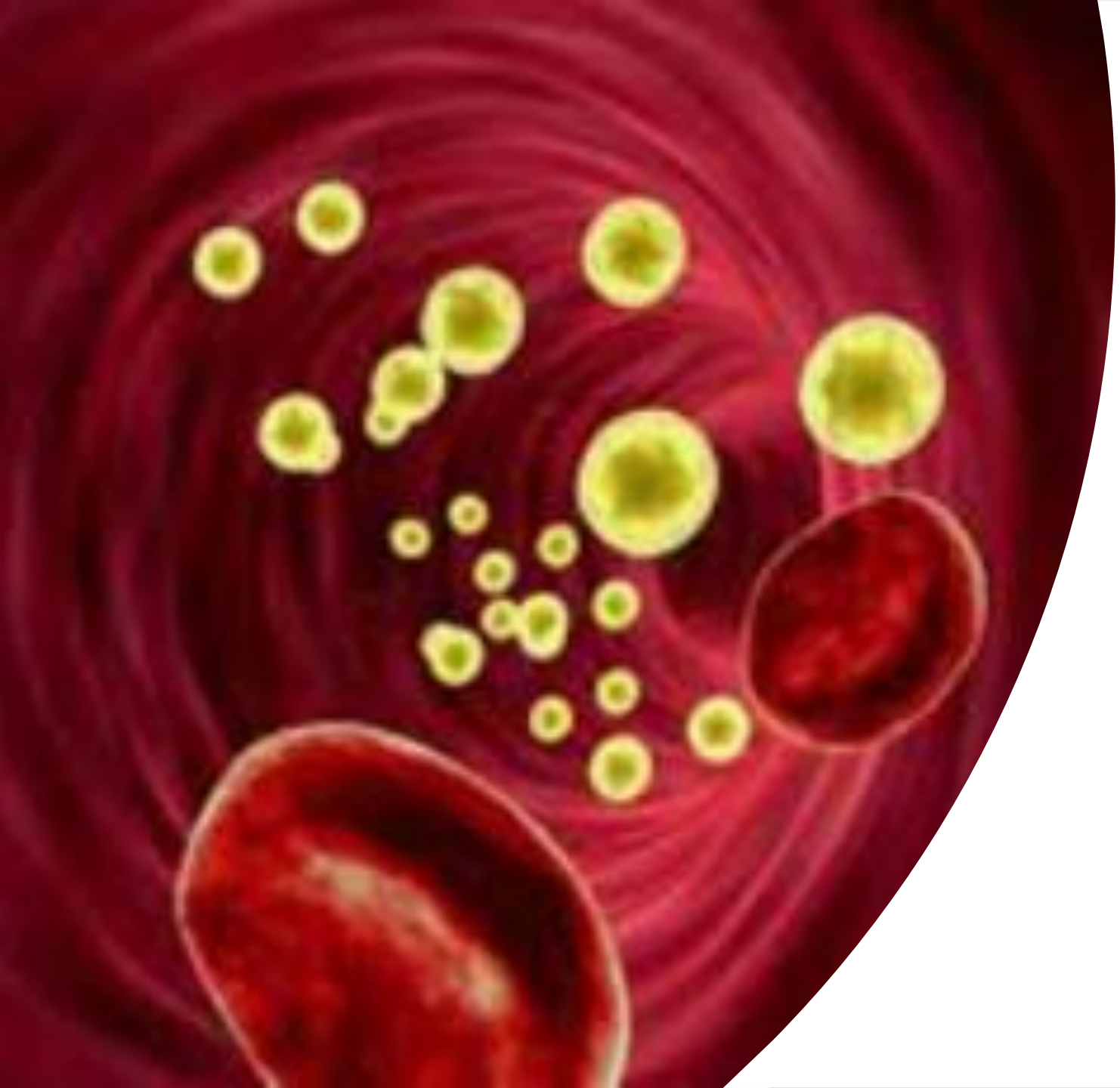
Iribarren C, Jacobs DR Jr, Sidney S, Claxton AJ, Feingold KR. Cohort study of serum total cholesterol and in-hospital incidence of infectious diseases. Epidemiol Infect 1998; 121:335–47. https://doi.org/10.1017/s0950268898001435

Huemer HP, Menzel HJ, Potratz D et al. Herpes simplex virus binds to human serum lipoprotein. Intervirology 1988;29:68-76. https://doi.org/10.1159/000150031

Superti F, Seganti L, Marchetti M, Marziano ML, Orsi N. SA-11 rotavirus binding to human serum lipoproteins. Med Microbiol Immunol 1992;181:77-86. https://doi.org/10.1007/bf00189426

HDL/LDL: FUNCIONES

- SÍNTESIS DE HORMONAS (ESTRÓGENOS, ANDRÓGENOS, GLUCO Y MINERALCORTICOIDES, VITAMINA D …) EL LDL
- MODULACIÓN DE LA INFLAMACIÓN.
- REPARACIÓN CELULAR, VIGILANCIA INMUNOLÓGICA.
- CONTROL DE LAS PROLIFERACIONES CARCINOGÉNICAS.

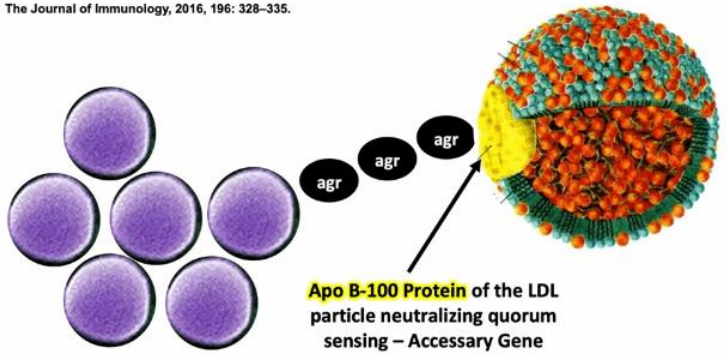


Kaysen GA, Ye X, Raimann JG, et al. Lipid levels are inversely associated with infectious and all-cause mortality: international MONDO study results. *J Lipid Res*. 2018;59(8):1519-1528. doi:10.1194/jlr.P084277

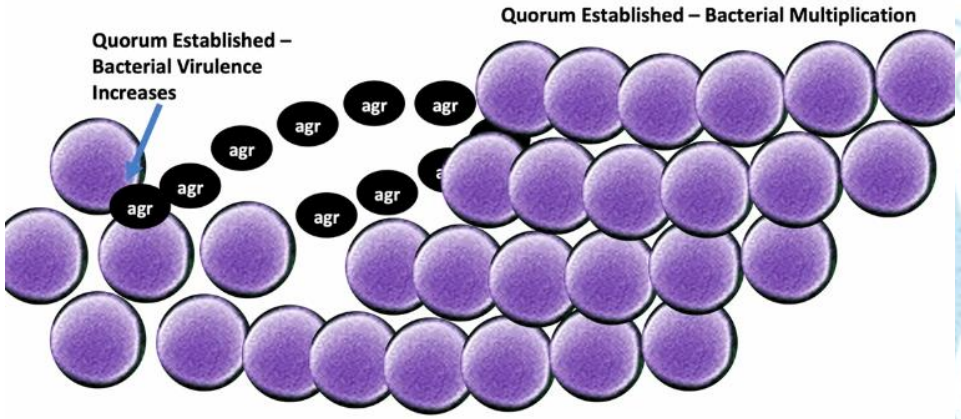
Infection Control with LDL – Quorum Sensing and Bacterial Virulence

Serum Lipoproteins Are Critical for Pulmonary Innate Defense against Staphylococcus aureus Quorum Sensing

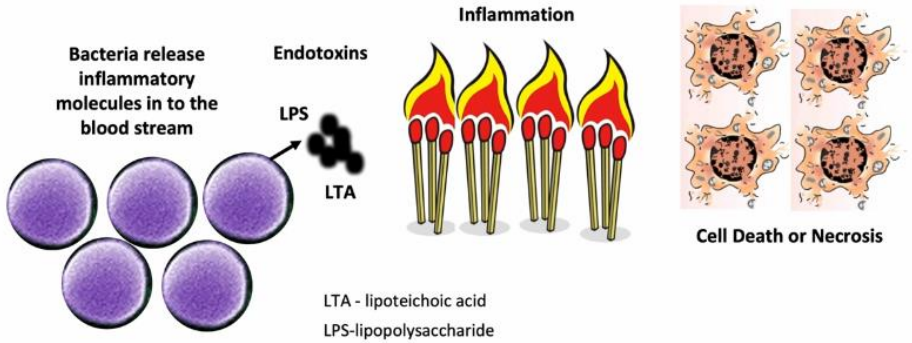
The Journal of Immunology, 2016, 196: 328–335.



Infection Control with LDL – Quorum Sensing and Bacterial Virulence



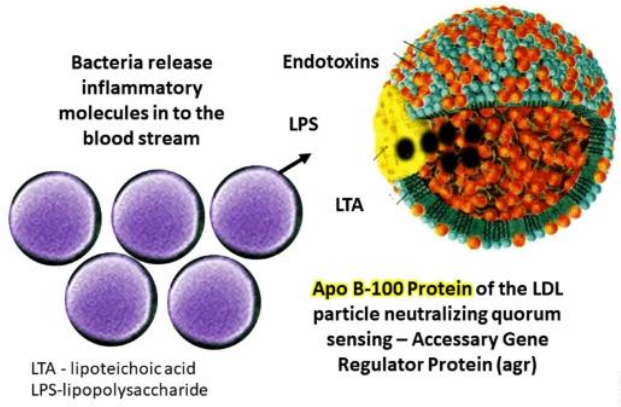
Bacterial Virulence – LPS and LTA Mediated Inflammation and Cell Death



Serum Lipoproteins Are Critical for Pulmonary Innate Defense against Staphylococcus aureus Quorum Sensing

The Journal of Immunology, 2016, 196: 328–335.

Bacterial Virulence – LPS and LTA Mediated Inflammation and Cell Death



Serum Lipoproteins Are Critical for Pulmonary Innate Defense against Staphylococcus aureus Quorum Sensing

The Journal of Immunology, 2016, 196: 328–335.

LDL: FUNCIONES

PROCESAMIENTO Y FUNCIÓN DE LOS RECEPTORES DE INSULINA (SI LO REDUCIMOS APARECE RESISTENCIA A LA INSULINA). EN ESTEATOSIS HEPÁTICA LOS RECEPTORES DE INSULINA NO FUNCIONAN→ LA DIETA BAJA EN CARBOHIDRATOS Y EL TRATAMIENTO OSTEOPÁTICO SE HAN MOSTRADO EFECTIVOS.

INTERVIENE EN LA GAMA CARBOXILACIÓN DE OSTEOCALCINAS PREVINIENDO LAS CALCIFICACIONES VASCULARES , AL TRANSFORMAR LA VITAMINA K1 EN K2.

INTERVIENE EN LA FUNCIÓN MUSCULAR GENERANDO ENERGÍA (ATP) MITOCONDRIAL.

RICARD Y OLIVA: OSTEOPATÍA BASADA EN LA EVIDENCIA

El tratamiento osteopático del hígado , bazo y la bomba linfática ha demostrado poder mejorar la respuesta inmunitaria tras una única sesión de 7 minutos.
Mejora la función portal hasta 30 minutos tras el tratamiento.
En sujetos con hígado graso no alcohólico disminuye los niveles de GPT, GOT Y GGT.
Hígado y proteínas transportadoras de hormonas.

Importancia de la vitamina K

La **vitamina K** (vitamina de La Koagulación) se refiere a una serie de compuestos derivados de la 2-metil-1,4-naftoquinona.

Las vitaminas K se dividen en tres grupos:

1.- Vitamina K1 o filoquinona: presente mayormente en la dieta y de origen vegetal. SI NO ES CONVERTIDA EN K2 ES PERJUDICIAL

2.- Vitamina K2 o menaquinona (intestinal-bacteriana de origen) Muchas bacterias del intestino grueso, como *Escherichia coli*, pueden sintetizar vitamina K2.

3.-Vitamina K3 o menadiona, liposoluble, de origen sintético.

Importancia de la vitamina K: metabolismo

La vitamina K actúa como coenzima de una carboxilasa que determina la carboxilación de residuos de ácido glutámico para formar el aminoácido ácido γ-carboxiglutámico (GLA). Esto significa que pueden activar a ciertas proteínas:

1.- La protrombina y los factores de coagulación VII, IX y X,
2.- Las proteínas plasmáticas C, H, S y Z,
3.-La osteocalcina y la proteína GLA de la matriz proteica en el hueso.

En particular, los dos residuos de carbono que se encuentran en la GLA, que en condiciones fisiológicas son ionizados, son capaces de enlazar el Ca2+ o dos moléculas de GLA de una misma proteína.

Importancia de la vitamina K:

Algunos fármacos anticoagulantes (como la warfarina) desempeñan su acción al inhibir la reductasa, bloqueando la formación de vitamina KH2, lo que conduce a una disminución en algunos factores de coagulación.

La escasez se manifiesta inicialmente con un aumento del tiempo de coagulación y una disminución de la protrombina, y luego con signos clínicos que van desde petequias hasta hemorragia grave.

La ingesta de menaquinona se asocia con un menor riesgo de mortalidad, especialmente por enfermedades del corazón y calcificación aórtica severa.

En un estudio realizado en más de diez mil hombres alemanes, con un seguimiento de 8.6 años, la ingesta de menaquinona se asoció con una disminución de la incidencia de cáncer de próstata avanzado.

En las mujeres postmenopáusicas y de edad avanzada en Tailandia se ha observado un alto riesgo de deficiencia de vitamina K2, en comparación con el valor normal las mujeres jóvenes y en edad de procrear.

En varios ensayos clínicos se ha asociado la vitamina K1, K2 y K3 con una disminución de diferentes tipos de cáncer, aunque los mecanismos todavía se están investigando.

Un mayor nivel de osteocalcinas no carboxiladas se asocia con una menor densidad ósea y, por tanto, con un mayor riesgo de fracturas en mujeres de edad avanzada. En varios estudios clínicos se ha comprobado su eficacia en la prevención de la osteoporosis, y la terapia de prueba en mujeres después de la menopausia con 45 mg diarios de vitamina K2 parece mejorar significativamente la osteoporosis.

No se conoce ningún efecto tóxico de tomar grandes cantidades de filoquinona o menaquinona. Los altos niveles de menadiona pueden conducir a estrés oxidorreductivo, con niveles más bajos de glutatión y hemolisis.

Atherosclerosis. 2009 Apr;203(2):489-93. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.010. Epub 2008 Jul 19.

High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification.

Beulens JW[1], Bots ML, Atsma F, Bartelink ML, Prokop M, Geleijnse JM, Witteman JC, Grobbee DE, van der Schouw YT.

⊕ Author information

Abstract

BACKGROUND: Dietary vitamin K is thought to decrease risk of cardiovascular disease by reducing coronary calcification, but inconsistent results are reported. This may be due to different effects of vitamin K(1) (phylloquinone) and vitamin K(2) (menaquinone, MK), but few studies included both.

METHODS: We investigated the association of intake of phylloquinone and menaquinone, including its subtypes (MK4-MK10), with coronary calcification in a cross-sectional study among 564 post-menopausal women. Phylloquinone and menaquinone intake was estimated using a food-frequency questionnaire.

RESULTS: Sixty-two percent (n=360) of the women had coronary calcification based on 1.5-mm thick slices. Phylloquinone intake was not associated with coronary calcification with a relative risk (RR) of 1.17 (95%-confidence interval: 0.96-1.42; p(trend)=0.11) of the highest versus lowest quartile. Menaquinone intake was associated with decreased coronary calcification with an RR of 0.80 (95%-CI: 0.65-0.98; p(trend)=0.03).

CONCLUSION: This study shows that high dietary menaquinone intake, but probably not phylloquinone, is associated with reduced coronary calcification. Adequate menaquinone intakes could therefore be important to prevent cardiovascular disease.

PMID: 18722618 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.010

J Am Heart Assoc. 2013 Dec 10;2(6):e000455. doi: 10.1161/JAHA.113.000455.

Intake of dietary phylloquinone and menaquinones and risk of stroke.

Vissers LE[1], Dalmeijer GW, Boer JM, Monique Verschuren WM, van der Schouw YT, Beulens JW.

Author information

Abstract

BACKGROUND: Dietary vitamin K intake is thought to decrease the risk of cardiovascular disease (CVD) by reducing vascular calcification, although vitamin K is also involved in coagulation. Studies investigating the association between phylloquinone intake and risk of stroke are scarce, and the relation with menaquinones has not been investigated to date.

METHODS AND RESULTS: We investigated the association between intake of phylloquinone and menaquinones and stroke in a prospective cohort of 35,476 healthy subjects. Information on occurrence of stroke was obtained by linkage to national registries, and stroke was further specified into ischemic and hemorrhagic stroke. Vitamin K intake was estimated using a validated food-frequency questionnaire. Multivariate Cox proportional hazards models adjusted for cardiovascular risk factors, lifestyle, and other dietary factors were used to estimate the associations. During a follow-up of 12.1 ± 2.1 years, 580 incident cases of stroke were identified, 163 of which were hemorrhagic and 324 were ischemic. Phylloquinone intake was not associated with risk of stroke with a hazard ratio (HR) of 1.09 (95% CI: 0.85 to 1.40, P(trend) 0.41) for the highest versus lowest quartile. For intake of menaquinones similar results were found, with an HR(Q4 versus Q1) of 0.99 (95% CI: 0.75 to 1.29, P(trend) 0.82). When specifying hemorrhagic and ischemic stroke or menaquinone subtypes, no significant associations were detected.

CONCLUSION: In our study, neither dietary phylloquinone nor dietary menaquinones intake were associated with stroke risk.

Vitamin K an the preventios of fractures: Systematic review an metaanalisis of RCT¨s.

Abstract

BACKGROUND: Observational and some experimental data suggest that low intake of vitamin K may be associated with an increased risk of fracture.

OBJECTIVE: To assess whether oral vitamin K (phytonadione and menaquinone) supplementation can reduce bone loss and prevent fractures.

DATA SOURCES: The search included the following electronic databases: MEDLINE (1966 to June 2005), EMBASE (1980 to June 2005), the Cochrane Library (issue 2, 2005), the ISI Web of Science (1945 to June 2005), the National Research Register (inception to the present), Current Controlled Trials, and the Medical Research Council Research Register.

STUDY SELECTION: Randomized controlled trials that gave adult participants oral phytonadione and menaquinone supplements for longer than 6 months were included in this review.

DATA EXTRACTION: Four authors extracted data on changes in bone density and type of fracture. All articles were double screened and double data extracted.

DATA SYNTHESIS: Thirteen trials were identified with data on bone loss, and 7 reported fracture data. All studies but 1 showed an advantage of phytonadione and menaquinone in reducing bone loss. All 7 trials that reported fracture effects were Japanese and used menaquinone. Pooling the 7 trials with fracture data in a meta-analysis, we found an odds ratio (OR) favoring menaquinone of 0.40 (95% confidence interval [CI], 0.25-0.65) for vertebral fractures, an OR of 0.23 (95% CI, 0.12-0.47) for hip fractures, and an OR of 0.19 (95% CI, 0.11-0.35) for all nonvertebral fractures.

CONCLUSIONS: This systematic review suggests that supplementation with phytonadione and menaquinone-4 reduces bone loss. In the case of the latter, there is a strong effect on incident fractures among Japanese patients.

Am J Cardiol. 2005 Sep 15;96(6):747-9.

Relation of oral anticoagulation to cardiac valvular and coronary calcium assessed by multislice spiral computed tomography.

Koos R[1], Mahnken AH, Mühlenbruch G, Brandenburg V, Pflueger B, Wildberger JE, Kühl HP.

Author information

Abstract

Vitamin K antagonists, known as oral anticoagulants, affect the synthesis and function of the matrix Gla protein, which is a potent inhibitor of tissue calcification. We performed multislice spiral computed tomography in 86 patients (53 men, mean age 71 +/- 8 years) with calcific aortic valve disease to quantitate the amount of calcification in the aortic valve and coronary arteries. Patients with long-term oral anticoagulation therapy (mean duration 88 +/- 113 months; n = 23) were compared with those without anticoagulation (n = 63). No differences were found in the demographic, clinical, or echocardiographic characteristics between the 2 study groups. Patients on oral anticoagulant therapy had increased coronary calcium (coronary Agatston score 1,561 +/- 1,141 vs 738 +/- 978, respectively; p = 0.024) and valvular calcium (valvular Agatston score 2,410 +/- 1,759 vs 1,070 +/- 1,085, respectively; p = 0.002) compared with patients without anticoagulation treatment. The results of our study have demonstrated that oral anticoagulation may be associated with increased valvular and coronary calcium in patients with aortic valve disease, presumably due to decreased activation of the matrix Gla protein.

PMID: 16169351 DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.05.014

Thromb Haemost. 2009 Apr;101(4):706-13.

Relation of circulating Matrix Gla-Protein and anticoagulation status in patients with aortic valve calcification.

Koos R[1], Krueger T, Westenfeld R, Kühl HP, Brandenburg V, Mahnken AH, Stanzel S, Vermeer C, Cranenburg EC, Floege J, Keln M, Schurgers LJ.

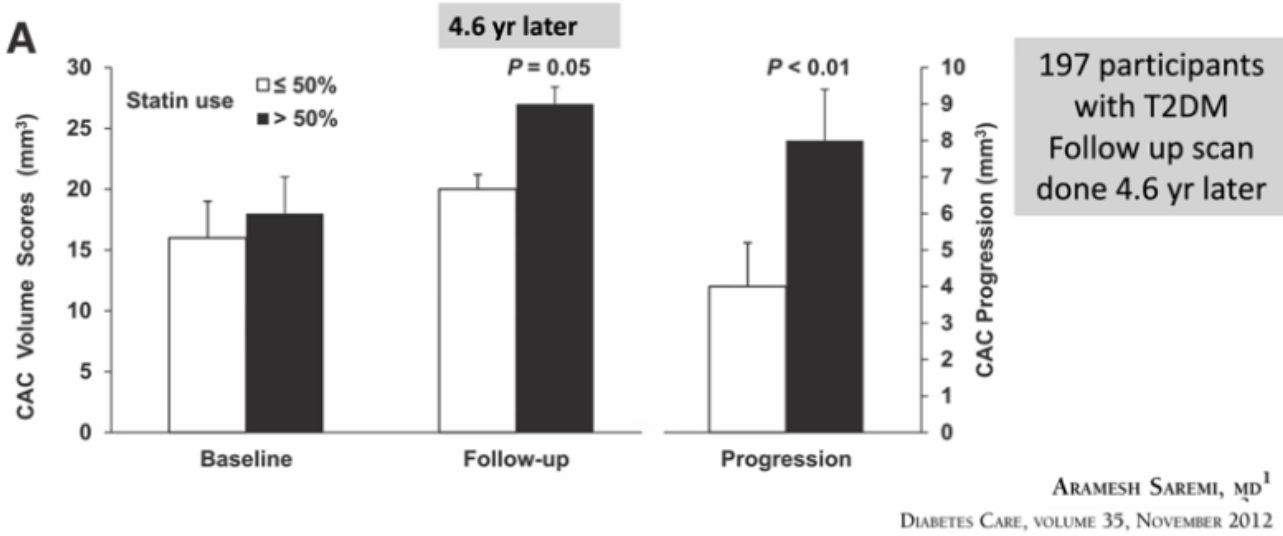
Author information

Abstract

Matrix-Gla Protein (MGP) is a vitamin K-dependent protein acting as a local inhibitor of vascular calcification. Vitamin K-antagonists (oral anticoagulant; OAC) inhibit the activation of MGP by blocking vitamin K-metabolism The aim of this study was to investigate the effect of long-term OAC treatment on circulating MGP levels in humans and on MGP expression in mice. Additionally, we tested the association between circulating inactive MGP (ucMGP) levels and the presence and severity of AVC in patients with aortic valve disease (AVD). We analysed circulating ucMGP levels in 191 consecutive patients with echocardiographically proven calcific AVD and 35 control subjects. The extent of AVC in the patients was assessed by multislice spiral computed tomography. Circulating ucMGP levels were significantly lower in patients with AVD (348.6 +/- 123.1 nM) compared to the control group (571.6 +/- 153.9 nM, $p < 0.001$). Testing the effect of coumarin in mice revealed that also the mRNA expression of MGP in the aorta was downregulated. Multifactorial analysis revealed a significant effect of glomerular filtration rate and long-term OAC therapy on circulating ucMGP levels in the patient group. Subsequently, patients on long-term OAC had significantly increased AVC scores. In conclusion, patients with calcific AVD had significantly lower levels of circulating ucMGP as compared to a reference population, free of coronary and valvular calcifications. In addition, our data suggest that OAC treatment may decrease local expression of MGP, resulting in decreased circulating MGP levels and subsequently increased aortic valve calcifications as an adverse side effect.

Saremi A, Bahn G, Reaven PD; VADT Investigators. Progression of vascular calcification is increased with statin use in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). Diabetes Care. 2012 Nov;35(11):2390-2. doi: 10.2337/dc12-0464. Epub 2012 Aug 8. PMID: 22875226; PMCID: PMC3476911.

Progression of Vascular Calcification Is Increased With Statin Use in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)



Dónde se encuentra la Vit K:

En las plantas, las más ricas son las de hojas verdes (espinacas, lechugas, brócoli, repollo, coles Bruselas, nabos, etc). También la contienen la soja, guisantes, garbanzos, huevos, hígado de cerdo y carne de vacuno.

La menaquinona-4 (MK-4) y menaquinona-7 (MK-7) se encuentran en la carne, hígado, huevos, productos lácteos, queso, aceites de pescado y nattō (un derivado de la soja). La MK-4 se sintetiza en tejidos animales, y el resto (principalmente MK-7) son sintetizadas por las bacterias durante la fermentación.

RUTA DE SÍNTESIS DEL COLESTEROL EN HUMANOS:

ACETIL-CoA→HMG-CoA (AQUÍ ACTÚAN LAS ESTATINAS BLOQUEANDO→ MEVALONATO→ MEVALONIL-PP→ISOPRENTENIL-PP→GERANIL-PP.

AL HABER BLOQUEADO LA RUTA BLOQUEAMOS EL ISOPRENTENIL:

¿ QUÉ HACE?→ PRODUCE SELENOPROTEÍNAS QUE INTERVIENEN EN LA REDUCCIÓN DEL DAÑO OXIDATIVO Y EN LA REPARACIÓN DE ADN (EVITANDO CÁNCER). TAMBIÉN TRANSFORMA LA VITAMINA K1 EN K2.

EL ISOPRENTENIL, ADEMÁS SE TRANSFORMA EN UNA REACCIÓN ENZIMÁTICA EN FARNESIL-PP QUE DA LUGAR AL COLESTEROL (PARA LA INTEGRIDAD DE LA MEMBRANA) , LA COENZIMA Q10 PARA LA ENERGÍA MITOCONDRIAL, Y EL DOLICOL PARA EL PROCESAMIENTO DEL RECEPTOR DE LA INSULINA.

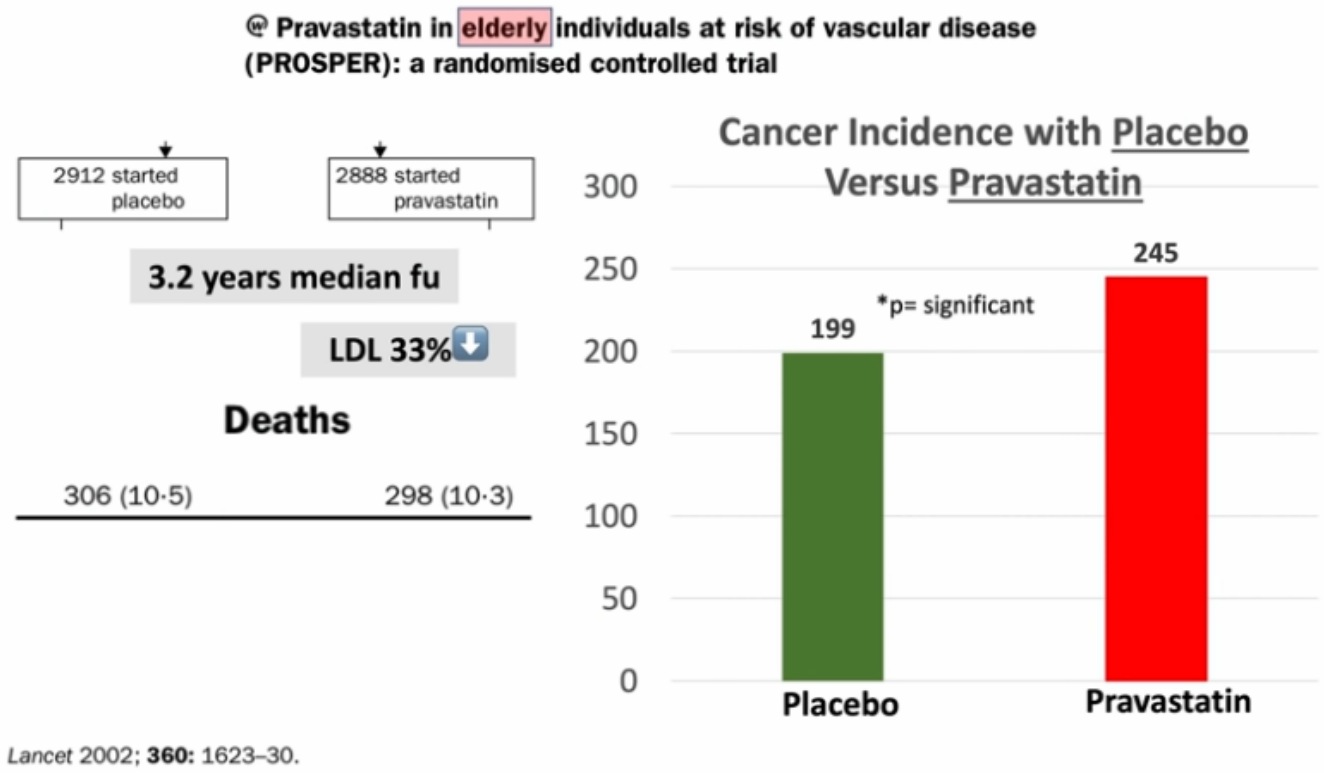
Open Access Research

BMJ Open

Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review

Uffe Ravnskov,[1] David M Diamond,[2] Rokura Hama,[3] Tomohito Hamazaki,[4] Björn Hammarskjöld,[5] Niamh Hynes,[6] Malcolm Kendrick,[7] Peter H Langsjoen,[8] Aseem Malhotra,[9] Luca Mascitelli,[10] Kilmer S McCully,[11] Yoichi Ogushi,[12] Harumi Okuyama,[13] Paul J Rosch,[14] Tore Schersten,[15] Sherif Sultan,[6] Ralf Sundberg[16]

Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG; PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet. 2002 Nov 23;360(9346):1623-30. doi: 10.1016/s0140-6736(02)11600-x. PMID: 12457784.



PRIMERA PREGUNTA :¿ EL COLESTEROL ALTO ES MALO?

LA PRIMERA ASUNCIÓN FALSA ES QUE EL COLESTEROL ES EL CAUSANTE DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

LA SEGUNDA ES QUE EL LDL ES MALO.

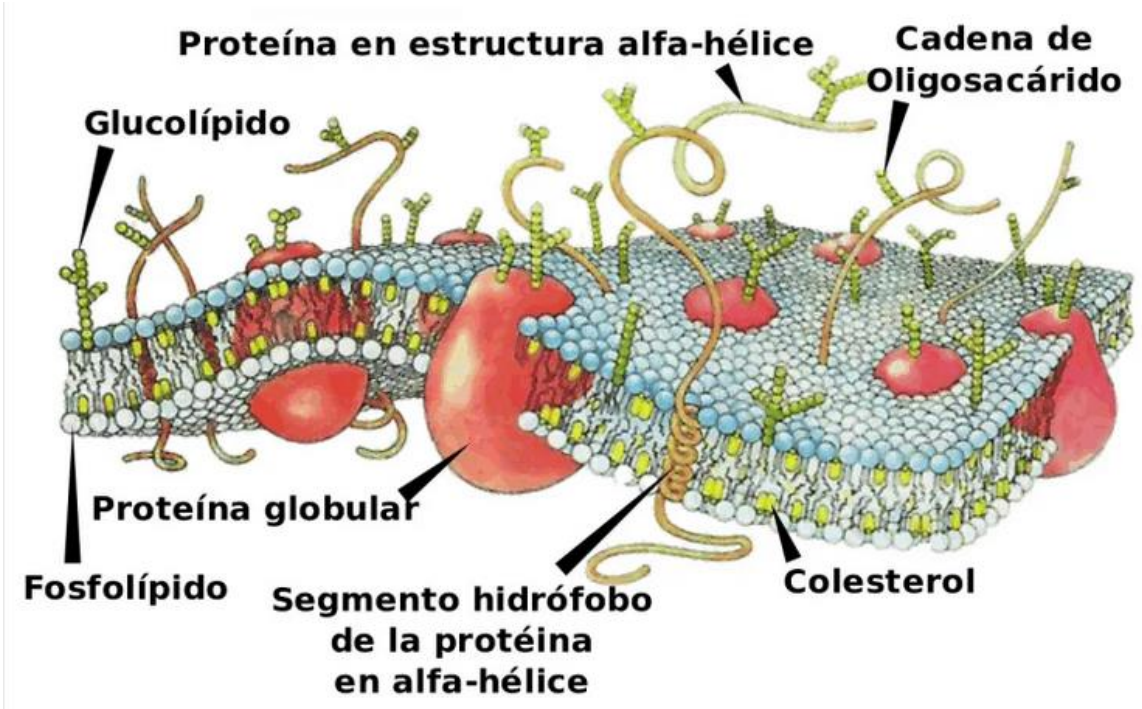
PRIMERA PREGUNTA : ¿ EL COLESTEROL ALTO ES MALO?

¿ESTÁ NUESTRO COLESTEROL EQUILIBRADO? VALORES POR DEBAJO DE 200 PUEDEN SER INSANOS Y POR ENCIMA DE 300 SANOS. Los números son importantes pero es necesario valorar la relación LDL/HDL , LA CANTIDAD DE VLDL Y DE LDL OXIDADAS.

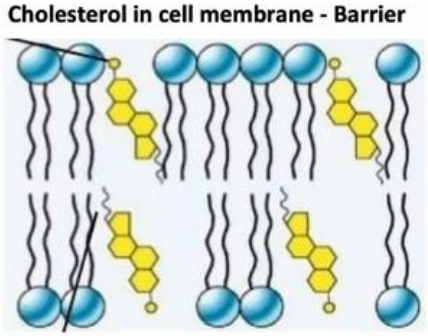
ES FUNDAMENTAL IR A LA CAUSA DEL PROBLEMA Y NO A LA CONSECUENCIA . ASOCIAMOS COLESTEROL CON ENFERMEDAD Y DAÑO PORQUE SIEMPRE ESTÁ EN EL LUGAR DE LA LESIÓN TISULAR. Estamos atacando al enemigo equivocado.

¿ Cuál es la verdadera etiología? **Inflamación sistémica de bajo grado que se relaciona con la resistencia a la insulina y el estrés oxidativo**. Se ha encontrado una elevada correlación entre estas tres variables y la enfermedad cardiovascular , la correlación entre el colesterol y la enfermedad cardiovascular es muy débil y es además debida a que se asocia con las tres variables anteriores.

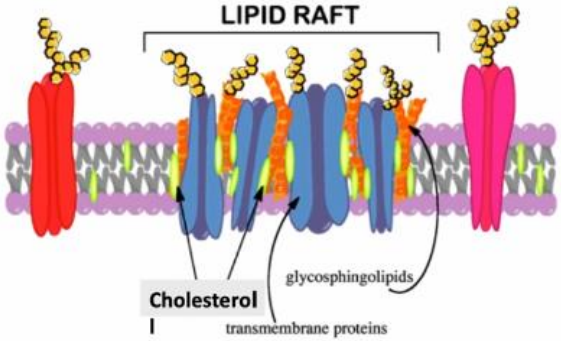
FLUIDEZ MEMBRANA CELULAR + INTEGRIDAD RECEPTORES NEUROTRANSMISORES CEREBRALES



Cholesterol – an evolutionary conserved molecule with many functions



Membrane fluidity and flexibility

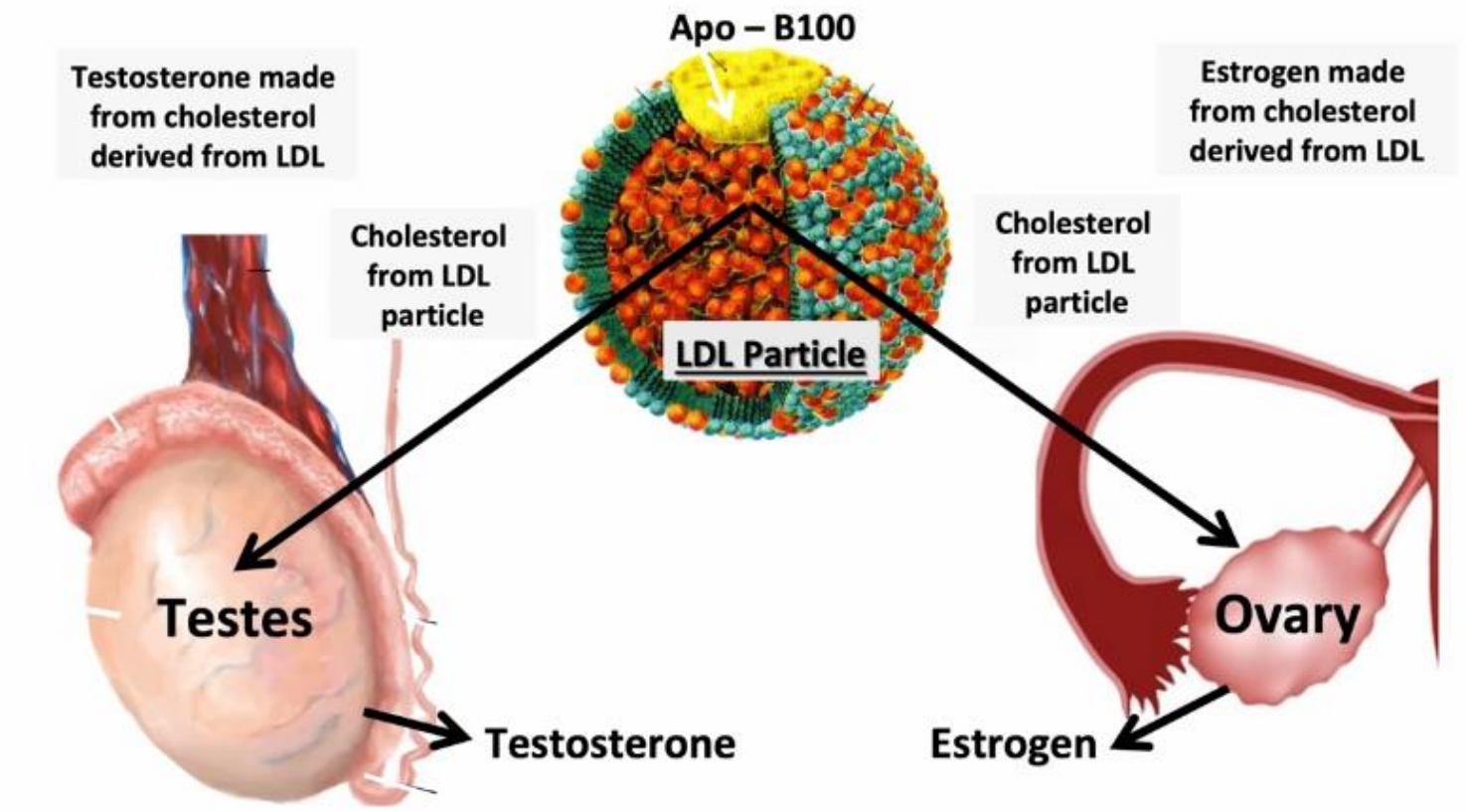


Neurotransmitter receptors get structural integrity from Cholesterol

SEGUNDA PREGUNTA :¿ EL LDL ES EL COLESTEROL MALO?



ESTE ES EL COLESTEROL QUE LLAMAMOS “ MALO” , EL LDL QUE HACE. …



ENTONCES ¿Cuál es el verdadero problema?:



El desequilibrio de los niveles de colesterol:



¿ Cuándo está el colesterol desequilibrado?



¿ Cuándo está el colesterol desequilibrado?

El incremento de la glucemia , el incremento en la secreción de insulina gradual a lo largo de los años para , debido a la resistencia a la insulina (fenómeno de down regulation) mantener una glucemia constante , el incremento de la hemoglobina glicosilada , la subida de los triglicéridos—> todo esto reduce el HDL E INCRMENTA LA RELACIÓN COLESTEROL TOTAL /HDL>5.

Es importante considerar que el incremento aislado de una de estas variables no es significativo generalmente y por esto hemos de valorar el conjunto.

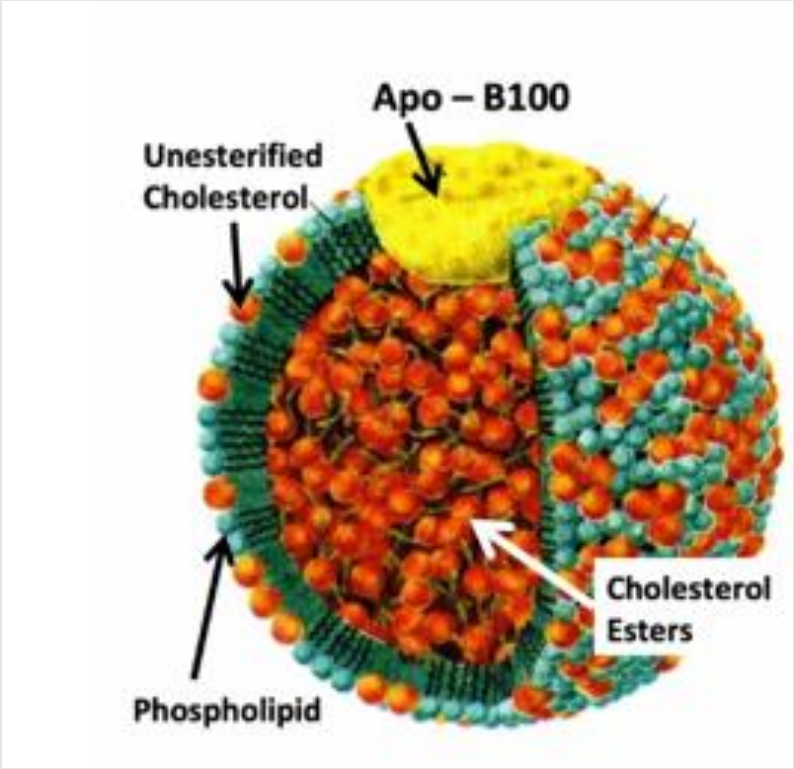
Cuando la glucosa no puede entrar en las células debido a la resistencia a la insulina , se convierte en triglicéridos.

CÁLCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR:

EL RIESGO CARDIOVASCULAR SE CALCULA DIVIDIENDO EL TOTAL / HDL . si el cociente es 3 el riesgo es la mitad al de la media poblacional . si es 5 el riesgo es el de la medioa poblacional y si lo supera superior a la media. VLDL : ENTRE 5 Y 40. Se toma el total y se restan LDL Y HDL, y lo que queda es VLDL , este número entre 15 y 20 es ideal .

Tanto el HDL como el VLDL* se tensforma en LDL que es reciclado vía circulación y circulación enterohepática al hígado , el cual tiene receptores para el LDL.

Funciones del VLDL:



El colesterol y los triglicéridos son grasas y no se disuelven en agua.

Nuestro cuerpo ha creado un sistema ingenioso para transportar el colesterol . Tiene una capa externa de fosfolípidos que hace que la molécula sea soluble en agua. A la derecha podemos ver todos los efectos beneficiosos del colesterol .

¿ Qué acontece con el LDL en estrés oxidativo?

Pero en situaciones de estrés oxidativo , inflamación sistémica de bajo grado y glicosilación , en estos LDL se han pegado azúcares y al oxidarse el LDL se encoje . El tamaño del LDL es , por tanto , importante. El hígado no puede recapturar el LDL oxidado , el receptor no lo reconoce y el número de LDL oxidados se incrementa. Es el azúcar, la resistencia a la insulina , el estrés , las alergias alimentarias y el estrés los causantes de la oxidación del LDL.

El LDL oxidado daña la íntima del vaso, y se ubica en el interior , llegan los macrófagos que se comen el LDL , que es tratado como un agente externo (el sistema inmune lo ataca) (pasa foam CELL) QUE SE CONVIERTE EN LA PLACA.

ES POSIBLE MEDIR LDL Y EL LDL OXIDADO(PEQUEÑO). PORQUE UN CAMBIO EN LOS HÁBITOS DE SALUD CAMBIA ESTOS PRIMERO.

TERCERA PREGUNTA: ¿CÓMO PODEMOS REDUCIR LA OXIDACIÓN DEL LDL?

TERCERA PREGUNTA: ¿CÓMO PODEMOS REDUCIR LA OXIDACIÓN DEL LDL?

1.-AYUNO INTERMITENTE .

2.-INCREMENTO DE LA INGESTA DE GRASAS (equilibrio omega 3/6) Y PROTEÍNAS REDUCIENDO HIDRATOS.

3.-ENTRENAMIENTO AERÓBICO Y HIIT.

AYUNO A LARGO PLAZO:

AYUNOS HASTA 20 DÍAS. mejora en fiebre reumática, REDUCE PRESIÓN ARTERIAL, INCREMENTO DEL VIGOR MENTAL Y FÍSICO, REDUCCIÓN DE LA INFLAMACIÓN, REDUCE PESO.

EN LA DÉCADA DE LOS 60 SE UTILIZABA EXCLUSIVAMENTE PARA PERDER PESO EN OBESIDADES MÓRBIDAS.

EFECTOS METABOLICOS Y GENÉTICOS

ENDOCRINOLÓGICEMENTE : SE REDUCE LA GLUCEMIA Y LA INSULINA, SUBE LOS ÁCIDOS GRASOS NO ESTERIFICADOS, SE INCREMENTA EL GLUCAGÓN, SE INCREMENTA LA HORMONA DEL CRECIMIENTO. Puede incrementarse el cortisol y la adrenalina.

Hay una fase en que estas en cetosis y luego vuelves a alimentarte.

Ayuno a largo plazo:

- Se regeneran los tejidos… Se inhibe m-tor , kras (Gen que da origen a una proteína que participa en las vías de señalización celular que controlan la multiplicación, la maduración y la destrucción de las células. La forma natural inalterada del gen se llama *KRAS* natural. Se han encontrado formas mutadas (cambiadas) del gen *KRAS* en algunos tipos de cáncer, como el cáncer de pulmón de células no pequeñas, el cáncer colorrectal y el cáncer de páncreas. Es posible que estos cambios estimulen la multiplicación de las células y su diseminación por el cuerpo. Saber si el tumor de un paciente tiene una forma mutada o natural del gen *KRAS* quizás ayude a planificar el tratamiento del cáncer),

- La cetosis: reduce la inflamación , el estrés oxidativo , mejora el metabolismo antioxidante

- INDICACIONES:

- ENFERMEDADES METABÓLICAS (SOBREPESO, SÍNDROME METABÓLICO (HIPERTENSIÓN, DIABETES TIPO 2, RESISTENCIA A LA INSULINA, ALTERACIONES EN PERFIL LIPÍDICO, ALTERACIONES EN LA GLUCEMIA, QUE LLEVAN A ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES).

- ARTÍCULO HIPERTENSIÓN: Blood pressure changes in 1610 subjects with and without antihipertensive medication during long term fasting.

Indicaciones ayuno:

Grundler F, Mesnage R, Michalsen A, Wilhelmi de Toledo F. Blood Pressure Changes in 1610 Subjects With and Without Antihypertensive Medication During Long-Term Fasting. J Am Heart Assoc. 2020 Dec;9(23):e018649. doi: 10.1161/JAHA.120.018649. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33222606; PMCID: PMC7763762.

2.- INFLAMACIÓN CRÓNICA: reduce dolor, mejora movilidad , calidad de vida.

3.- ánimo depresión : el ayuno revitaliza.

4.- Enfermedades/ patologías: mejora epilepsia, previene alzheimer, previene escelerosis múltiple, parkinson, cáncer (estudiado en modelos animales) reduce efectos de la quimioterapia.

¿Cual es la diferencia fundamental entre el ayuno intermitente y el ayuno a largo plazo? La completa depleción de las reservas de glucógeno.

Te da más energía (suben hormonas hiperglucemiantes y luego suben cuerpos cetónicos por lo que te obliga a moverte para conseguir alimento)

AYUNO Y MTOR:

Vendelbo MH, Møller AB, Christensen B, Nellemann B, Clasen BF, Nair KS, Jørgensen JO, Jessen N, Møller N. Fasting increases human skeletal muscle net phenylalanine release and this is associated with decreased mTOR signaling. PLoS One. 2014 Jul 14;9(7):e102031. doi: 10.1371/journal.pone.0102031. PMID: 25020061; PMCID: PMC4096723.

Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, Marosi K, Lee SA, Mainous AG 3rd, Leeuwenburgh C, Mattson MP. Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting. Obesity (Silver Spring). 2018 Feb;26(2):254-268. doi: 10.1002/oby.22065. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29086496; PMCID: PMC5783752.

AYUNO INTERMITENTE Y RESISTENCIA A LA INSULINA:

1. Grajower MM, Horne BD. Clinical Management of Intermittent Fasting in Patients with Diabetes Mellitus. Nutrients. 2019 Apr 18;11(4):873. doi: 10.3390/nu11040873. PMID: 31003482; PMCID: PMC6521152.

2. Zubrzycki A, Cierpka-Kmiec K, Kmiec Z, Wronska A. The role of low-calorie diets and intermittent fasting in the treatment of obesity and type-2 diabetes. J Physiol Pharmacol. 2018 Oct;69(5). doi: 10.26402/jpp.2018.5.02. Epub 2019 Jan 21. PMID: 30683819.

3. Furmli S, Elmasry R, Ramos M, Fung J. Therapeutic use of intermittent fasting for people with type 2 diabetes as an alternative to insulin. BMJ Case Rep. 2018 Oct 9;2018:bcr2017221854. doi: 10.1136/bcr-2017-221854. PMID: 30301822; PMCID: PMC6194375

4. Crupi AN, Haase J, Brandhorst S, Longo VD. Periodic and Intermittent Fasting in Diabetes and Cardiovascular Disease. Curr Diab Rep. 2020 Dec 10;20(12):83. doi: 10.1007/s11892-020-01362-4. PMID: 33301104.

5. Intermittent fasting (IF), time-restricted eating (TRE), prolonged fasting (PF), and fasting-mimicking diets (FMD) show promise in the reduction of CVD risk factors. Results on IF, TRE, PF, and FMD on CVD risk factors are significant and often independent of weight loss, yet long-term studies on their effect on CVD are still lacking. Coupling periodic and prolonged, or intermittent and more frequent cycles of fasting or fasting-mimicking diets, designed to maximize compliance and minimize side effects, has the potential to play a central role in the prevention and treatment of CVD and metabolic syndrome.

6. Barnosky AR, Hoddy KK, Unterman TG, Varady KA. Intermittent fasting vs daily calorie restriction for type 2 diabetes prevention: a review of human findings. Transl Res. 2014 Oct;164(4):302-11. doi: 10.1016/j.trsl.2014.05.013. Epub 2014 Jun 12. PMID: 24993615.

7. Dong TA, Sandesara PB, Dhindsa DS, Mehta A, Arneson LC, Dollar AL, Taub PR, Sperling LS. Intermittent Fasting: A Heart Healthy Dietary Pattern? Am J Med. 2020 Aug;133(8):901-907. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.03.030. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32330491; PMCID: PMC7415631.

8. Corley BT, Carroll RW, Hall RM, Weatherall M, Parry-Strong A, Krebs JD. Intermittent fasting in Type 2 diabetes mellitus and the risk of hypoglycaemia: a randomized controlled trial. Diabet Med. 2018 May;35(5):588-594. doi: 10.1111/dme.13595. Epub 2018 Feb 27. PMID: 29405359. Cuidado con los diabéticos.

AYUNO INTERMITENTE E INFLAMACIÓN:

- Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. Cell Metab. 2014 Feb 4;19(2):181-92. doi: 10.1016/j.cmet.2013.12.008. Epub 2014 Jan 16. PMID: 24440038; PMCID: PMC3946160.

- Fasting has been practiced for millennia, but, only recently, studies have shed light on its role in adaptive cellular responses that reduce oxidative damage and inflammation, optimize energy metabolism, and bolster cellular protection. In lower eukaryotes, chronic fasting extends longevity, in part, by reprogramming metabolic and stress resistance pathways. In rodents intermittent or periodic fasting protects against diabetes, cancers, heart disease, and neurodegeneration, while in humans it helps reduce obesity, hypertension, asthma, and rheumatoid arthritis. Thus, fasting has the potential to delay aging and help prevent and treat diseases while minimizing the side effects caused by chronic dietary interventions.

- Malinowski B, Zalewska K, Węsierska A, Sokołowska MM, Socha M, Liczner G, Pawlak-Osińska K, Wiciński M. Intermittent Fasting in Cardiovascular Disorders-An Overview. Nutrients. 2019 Mar 20;11(3):673. doi: 10.3390/nu11030673. PMID: 30897855; PMCID: PMC6471315.

- Mindikoglu AL, Abdulsada MM, Jain A, Jalal PK, Devaraj S, Wilhelm ZR, Opekun AR, Jung SY. Intermittent fasting from dawn to sunset for four consecutive weeks induces anticancer serum proteome response and improves metabolic syndrome. Sci Rep. 2020 Oct 27;10(1):18341. doi: 10.1038/s41598-020-73767-w. PMID: 33110154; PMCID: PMC7592042.

- Paoli A, Tinsley G, Bianco A, Moro T. The Influence of Meal Frequency and Timing on Health in Humans: The Role of Fasting. Nutrients. 2019 Mar 28;11(4):719. doi: 10.3390/nu11040719. PMID: 30925707; PMCID: PMC6520689.

- Grandl G, Wolfrum C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. Semin Immunopathol. 2018 Feb;40(2):215-224. doi: 10.1007/s00281-017-0666-5. Epub 2017 Dec 5. PMID: 29209827; PMCID: PMC5809518.

AYUNO A LARGO PLAZO:

- AYUNOS HASTA 20 DÍAS. mejora en fiebre reumática, REDUCE PRESIÓN ARTERIAL, INCREMENTO DEL VIGOR MENTAL Y FÍSICO, REDUCCIÓN DE LA INFLAMACIÓN, REDUCE PESO.
- EN LA DÉCADA DE LOS 60 SE UTILIZABA EXCLUSIVAMENTE PARA PERDER PESO EN OBESIDADES MÓRBIDAS.
- EFECTOS METABOLICOS Y GENÉTICOS
- ENDOCRINOLÓGICEMENTE : SE REDUCE LA GLUCEMIA Y LA INSULINA, SUBE LOS ÁCIDOS GRASOS NO ESTERIFICADOS, SE INCREMENTA EL GLUCAGÓN, SE INCREMENTA LA HORMONA DEL CRECIMIENTO. Puede incrementarse el crotisol y la adrenalina.
- Hay una fase en que estas en cetosis y luego vuelves a alimentarte.
- Se regeneran los tejidos… Se inhibe m-tor , kras (Gen que da origen a una proteína que participa en las vías de señalización celular que controlan la multiplicación, la maduración y la destrucción de las células. La forma natural inalterada del gen se llama *KRAS* natural. Se han encontrado formas mutadas (cambiadas) del gen *KRAS* en algunos tipos de cáncer, como el cáncer de pulmón de células no pequeñas, el cáncer colorrectal y el cáncer de páncreas. Es posible que estos cambios estimulen la multiplicación de las células y su diseminación por el cuerpo. Saber si el tumor de un paciente tiene una forma mutada o natural del gen *KRAS* quizás ayude a planificar el tratamiento del cáncer),
- La cetosis: reduce la inflamación , el estrés oxidativo , mejora el metabolismo antioxidante

INDICACIONES:

ENFERMEDADES METABÓLICAS (SOBREPESO, SÍNDROME METABÓLICO (HIPERTENSIÓN, DIABETES TIPO 2, RESISTENCIA A LA INSULINA, ALTERACIONES EN PERFIL LIPÍDICO, ALTERACIONES EN LA GLUCEMIA, QUE LLEVAN A ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES).

ARTÍCULO HIPERTENSIÓN: Blood pressure changes in 1610 subjects with and without antihipertensive medication during long term fasting.

Grundler F, Mesnage R, Michalsen A, Wilhelmi de Toledo F. Blood Pressure Changes in 1610 Subjects With and Without Antihypertensive Medication During Long-Term Fasting. J Am Heart Assoc. 2020 Dec;9(23):e018649. doi: 10.1161/JAHA.120.018649. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33222606; PMCID: PMC7763762.

INFLAMACIÓN CRÓNICA: reduce dolor, mejora movilidad , calidad de vida.

Depresión : el ayuno revitaliza.

Enfermedades/ patologías: mejora epilepsia, previene alzheimer, previene escelerosis múltiple, parkinson, cáncer (estudiado en modelos animales) reduce efectos de la quimioterapia.

¿Cual es la diferencia fundamental entre el ayuno intermitente y el ayuno a largo plazo?

- La completa depleción de las reservas de glucógeno.
- Te da más energía (suben hormonas hiperglucemiantes y luego suben cuerpos cetónicos por lo que te obliga a moverte para conseguir alimento)
- ¿ Qué ocurre en el nivel hormonal?
- Se incrementa la producción de BDNF(ESTO FAVORECE EL CRECIMIENTO NEURONAL), SE INCREMENTA LA PLASTICIDAD SINÁPTICA. LO QUE MEJORA LA INTERCOMUNICACIÓN CEREBRAL Y CORPORAL, TE ENFOCAS POR LO QUE TE PREOCUPAN MENOS SITUACIONES ESTRESANTES.
- SE INCREMENTA LA ADIPONECTINA: LA RELACIÓN ENTRE LA GRASA Y LA ADIPONECTINA ES INVERSA
- SE PRODUCE UN RESETEADO DEL SISTEM INMUNE: SI AYUNAS POR TRES O MÁS DÍAS COMIENZAN A MORIR LAS CÉLULAS DE LA SERIE BLANCA Y EL CUERPO CREA NUEVAS CÉLUAS DE LA SERIE BLANCA Y SE RESETEA.
- CADA CUANTO? UN AYUNO DE 18 A 24 HORAS A LA SEMANA .
- DOS VECES AL AÑO AYUNOS DE 72 HORAS.

¿ QUÉ PODEMOS BEBER DURANTE EL AYUNO E INCREMENTAR LA EFECTIVIDAD?

CAFÉ NEGRO SIN CREMA SIN LECHE , SIN EDULCORANTES PREFERIBLEMENTE(LOS POLIFENOLES DEL CAFÉ FAVORECEN LA AUTOFAGIA) , TE , ZUMO DE LIMÓN O LIMA (FAVORECEN EL VACIADO GÁSTRICO NO SOLO A NIVE MECÁNICO SINO QUÍMICO) , POTASIO, MAGNESIO SI++++, ESPECIAS SI …TOMAR SAL PONER UN POCO DE SAL EN EL CAFÉ.

NO TOMAR KETONAS EXÓGENAS. SÍ QUE PUEDES TOMAS BETA ALANINA Y MALATO DE CITRULINA, NO TOMAR BCAAS, NO LECHE DE ALMENDRAS, BEBIDAS ENERGÉTICAS TAMPOCO.

¿ QUÉ NO DEBEMOS HACER?



QUEDARNOS QUIETOS.



SI NO ESTAMOS ADAPTADOS A USAR LAS GRASAS COMO ENERGÍA SOBRETODO EJERCICIO AERÓBICO EXTENSIVO.



SI ESTAMOS ADAPTADOS ENTRENAR NORMALMENTE EXCEPTO A PARTIR DE AYUNOS DE 48-72 H.

¿ QUÉ VENTAJAS ENERGÉTICAS Y A NIVEL DE OXIDACIONES TIENE EL AYUNO?

Ayuno de 48 horas : El ayuno de 48h resetea sistemas inmunes y metabólicos . Por otra parte el incremento entre 15 a 20 veces de cuerpos cetónicos (en relación al ayuno de 12h) es ideal dado que estoscuerpos cetónicos tienen propiedades similares a las hormonas.

La elevación de los niveles de cuerpos cetónicos permite la obtención de energía, en mayor cantidad, con menor generación de radicales libres.

El cuerpo se adapta a las grasas, beta oxida mejor.

¿ QUÉ OTRAS VENTAJAS TIENE EL AYUNO?

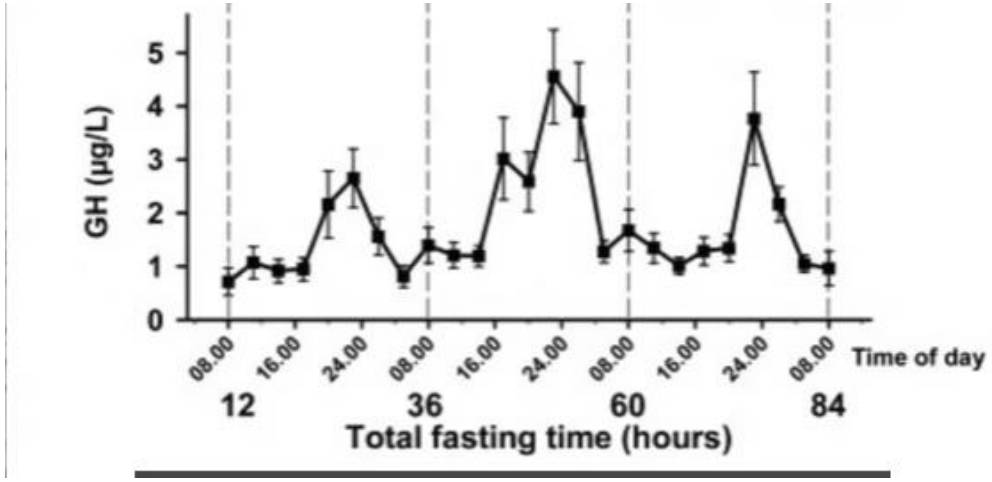
A NIVEL CEREBRAL SE GENERA HORMESIS Y EL CEREBRO SE HACE MÁS FUERTE. Tras 48 horas de ayuno se genera 3.5 veces más BDNF que con el ejercicio (que también lo incrementa).

El ayuno estimula la lipólisis (pérdida de grasa) , en parte por la elevación importante en picos de la hormona del crecimiento , en parte porque los cuerpos cetónicos elevados y la liberación muscular de mioquinas previenen la pérdida de masa muscular . Para esto es importante no estar sedentario, hacer ejercicio como siempre , tomar minerales (los necesitamos para que funcione la vía antiinflmatiria vagal vía núcleo tracto solitario).

El ayuno incrementa a nivel intestinal los niveles de IgA, LO QUE LIMITA LA PROLIFERACIÓN DE FIRMICUTES.

Mejora el tejido adiposo marron frente a la grasa unilocular (blanca)

Favorece la autofagia.



Walsh JJ, Edgett BA, Tschakovsky ME, Gurd BJ. Fasting and exercise differentially regulate BDNF mRNA expression in human skeletal muscle. Appl Physiol Nutr Metab. 2015 Jan;40(1):96-8. doi: 10.1139/apnm-2014-0290. PMID: 25494871.

Karakan T. Intermittent fasting and gut microbiota. Turk J Gastroenterol. 2019 Dec;30(12):1008. doi: 10.5152/tjg.2019.101219. PMID: 31854304; PMCID: PMC6924599.

Kul S, Savaş E, Ozturk ZA, Karadag G. Does Ramadan fasting alter body weight and blood lipids and fasting blood glucose in a healthy population? A meta-analysis. J Relig Health. 2014;53:929–42. doi: 10.1007/s10943-013-9687-0

Recientes estudios muestran efectos beneficiosos del ayuno en los marcadores metabólicos promoviendo el incrmento de la grasa parda y la reducción de la obesidad cambiando la microbiota intestinal. La fermentación de la microbiota produce acetate y lactate durante el ayuno así como la regulación al alza de la expression en las células de grasa parda de transportador tipo 1 de monocarboxilato, esto mejora la obesidad , la esteatosis hepatica y la Resistencia a la insulina. Li G, Xie C, Lu S, et al. Intermittent Fasting Promotes White Adipose Browning and Decreases Obesity by Shaping the Gut Microbiota. Cell Metab. 2017;26:672–85. doi: 10.1016/j.cmet.2017.08.019. e4.

Antunes F, Erustes AG, Costa AJ, Nascimento AC, Bincoletto C, Ureshino RP, Pereira GJS, Smaili SS. Autophagy and intermittent fasting: the connection for cancer therapy? Clinics (Sao Paulo). 2018 Dec 10;73(suppl 1):e814s. doi: 10.6061/clinics/2018/e814s. PMID: 30540126; PMCID: PMC6257056.

Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, et al. Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(2):254-268. doi:10.1002/oby.22065

¿ ES EQUIPARABLE LA RESTRICCIÓN CALÓRICA AL AYUNO?

- **SI NO AYUNAS Y HACES RESTRICCIÓN CALÓRICA EL PROBLEMA ES QUE NO LLEGAS A UTILIZAR LAS GRASAS COMO SUSTRATO ENERGÉTICO PUES, AL TOMAR PEQUEÑAS CANTIDADES DE CARBOHIDRATOS ESTÁS PRIMANDO QUE EL ORGANISMO CONTINÚE UTILIZANDO CARBOHIDRATOS COMO ENERGÍA. ESTO EXPLICA LA PÉRDDIA EN ÁNIMO, MASA MUSCULAR Y ENERGÍA , MIENTRAS QUE SI ENTRAS EN CETOSIS ESTO NO OCURRE….**
- **SI CONSUMES CARBOHIDRATOS ACTIVAS LA INSULINA Y BLOQUEAS LA LIPASA SENSIBLE A HORMONAS QUE ES NECESARIA PARA USAR LAS GRASAS COMO ENERGÍA. SI REDUCES CARBOS , REDUCES EL METABOLISMO PERO SIN AYUNO ES DIFÍCIL QUEMAS GRASAS (EXCEPTO EJERCICIO).**
- **EL AYUNO INCREMENTA EL CONSUMO DE OXÍGENO Y EL METABOLISMO BASAL.**

BDNF : ARTÍCULOS.

Walsh JJ, Tschakovsky ME. **Exercise and circulating BDNF**: Mechanisms of release and implications for the design of exercise interventions. Appl Physiol Nutr Metab. 2018 Nov;43(11):1095-1104. doi: 10.1139/apnm-2018-0192. Epub 2018 May 18. PMID: 29775542.

Knaepen K, Goekint M, Heyman EM, Meeusen R. **Neuroplasticity - exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: a systematic review of experimental studies in human subjects**. Sports Med. 2010 Sep 1;40(9):765-801. doi: 10.2165/11534530-000000000-00000.

El Hayek L, Khalifeh M, Zibara V, Abi Assaad R, Emmanuel N, Karnib N, El-Ghandour R, Nasrallah P, Bilen M, Ibrahim P, Younes J, Abou Haidar E, Barmo N, Jabre V, Stephan JS, Sleiman SF. **Lactate Mediates the Effects of Exercise on Learning and Memory through SIRT1-Dependent Activation of Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)**. J Neurosci. 2019 Mar 27;39(13):2369-2382. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1661-18.2019. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30692222; PMCID: PMC6435829.

Amidfar M, de Oliveira J, Kucharska E, Budni J, Kim YK. **The role of CREB and BDNF in neurobiology and treatment of Alzheimer's disease.** Life Sci. 2020 Sep 15;257:118020. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118020. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32603820.

BDNF: ARTÍCULOS

MICROBIOTA , EJE CEREBRO INTESTINO Y BDNF: Maqsood R, Stone TW. The Gut-Brain Axis, BDNF, NMDA and CNS Disorders. Neurochem Res. 2016 Nov;41(11):2819-2835. doi: 10.1007/s11064-016-2039-1. Epub 2016 Aug 23. PMID: 27553784.

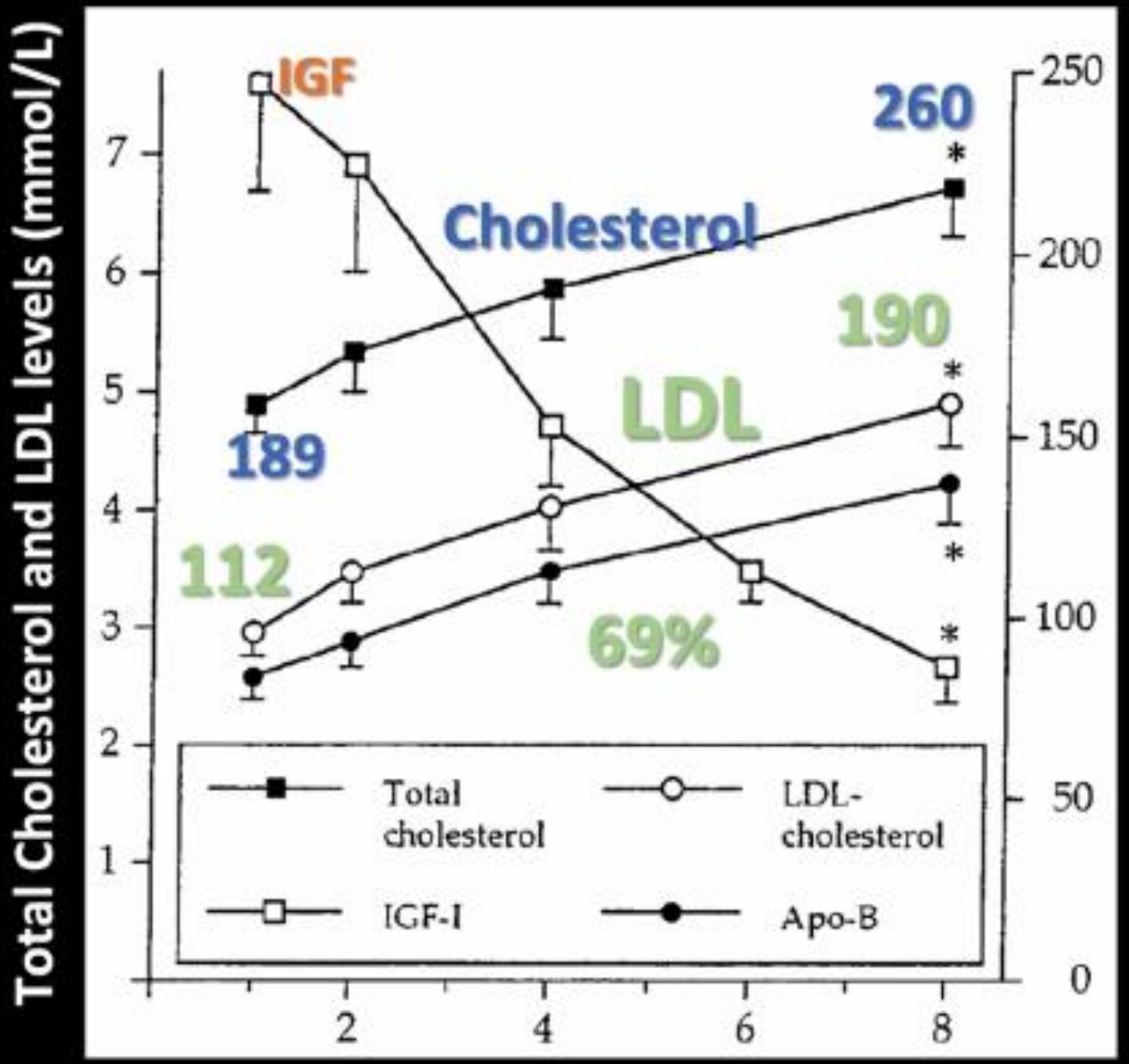
DIETA , NUTRICIÓN , ESTRÉS OXIDATIVO, DEPRESIÓN Y BDNF: Marx W, Lane M, Hockey M, Aslam H, Berk M, Walder K, Borsini A, Firth J, Pariante CM, Berding K, Cryan JF, Clarke G, Craig JM, Su KP, Mischoulon D, Gomez-Pinilla F, Foster JA, Cani PD, Thuret S, Staudacher HM, Sánchez-Villegas A, Arshad H, Akbaraly T, O'Neil A, Segasby T, Jacka FN. Diet and depression: exploring the biological mechanisms of action. Mol Psychiatry. 2021 Jan;26(1):134-150. doi: 10.1038/s41380-020-00925-x. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33144709.

BDNF: ARTÍCULOS.

Du Y, Gao XR, Peng L, Ge JF. **Crosstalk between the microbiota-gut-brain axis and depression.** Heliyon. 2020 Jun 3;6(6):e04097. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04097. PMID: 32529075; PMCID: PMC7276434.

NO OLVIDAR QUE EL CONTROL POSTURAL ES DEPENDIENTE DEL ESTADO COGNITIVO , LOS NIVELES DE SEROTONINA ETC…

Fasting Increases Total Cholesterol, LDL and Apo-B Reduces IGF-1

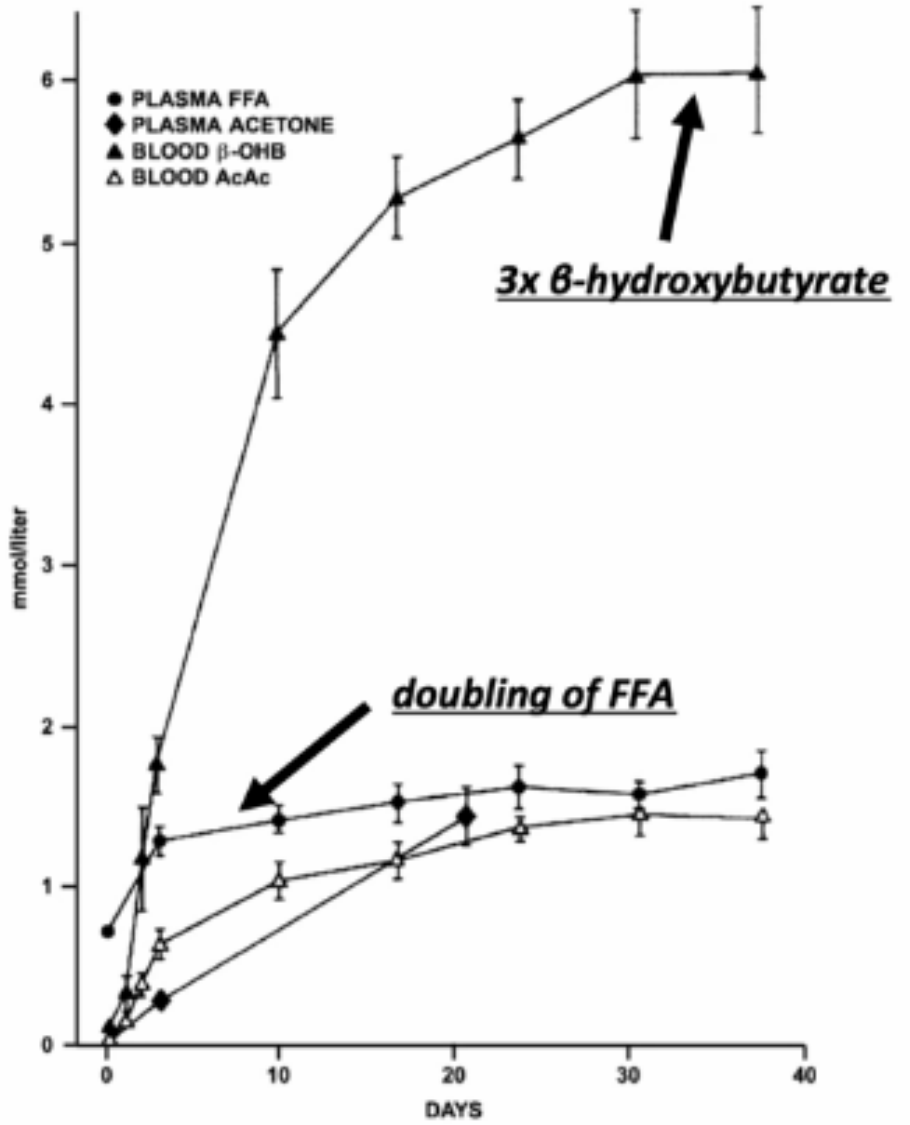


Lars Sa vendahl and Louis E. Underwood
1999 American Society for Nutritional Sciences.

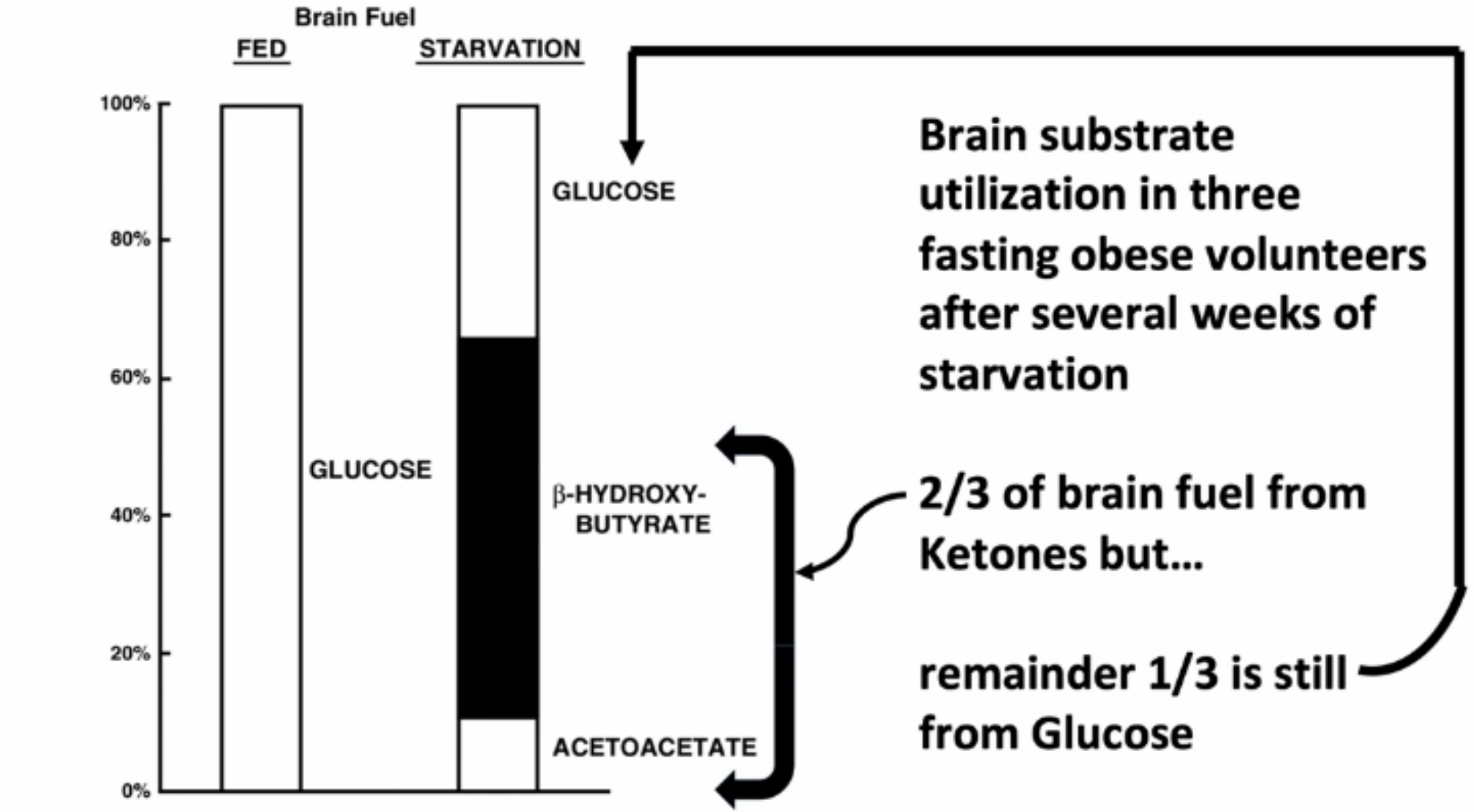
Concentrations of **ketone bodies** and **plasma free fatty acids (FFA)** in transition from the postabsorptive state to 4–6 weeks of starvation in a large number of subjects, male and female.

Note the more than three orders of magnitude change in β-hydroxybutyrate and the doubling of FFA.

Data courtesy of Dr. O. E. Owen.



Annu. Rev. Nutr. 2006. 26:1–22



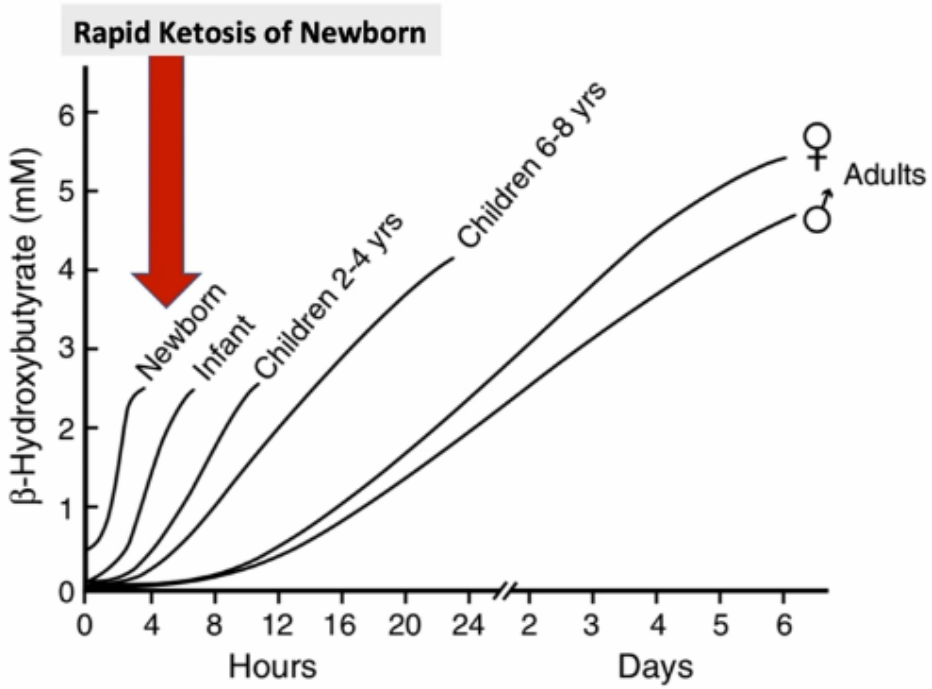
Annu. Rev. Nutr. 2006. 26:1–22

Tomado del Dr. Nadir Alí.

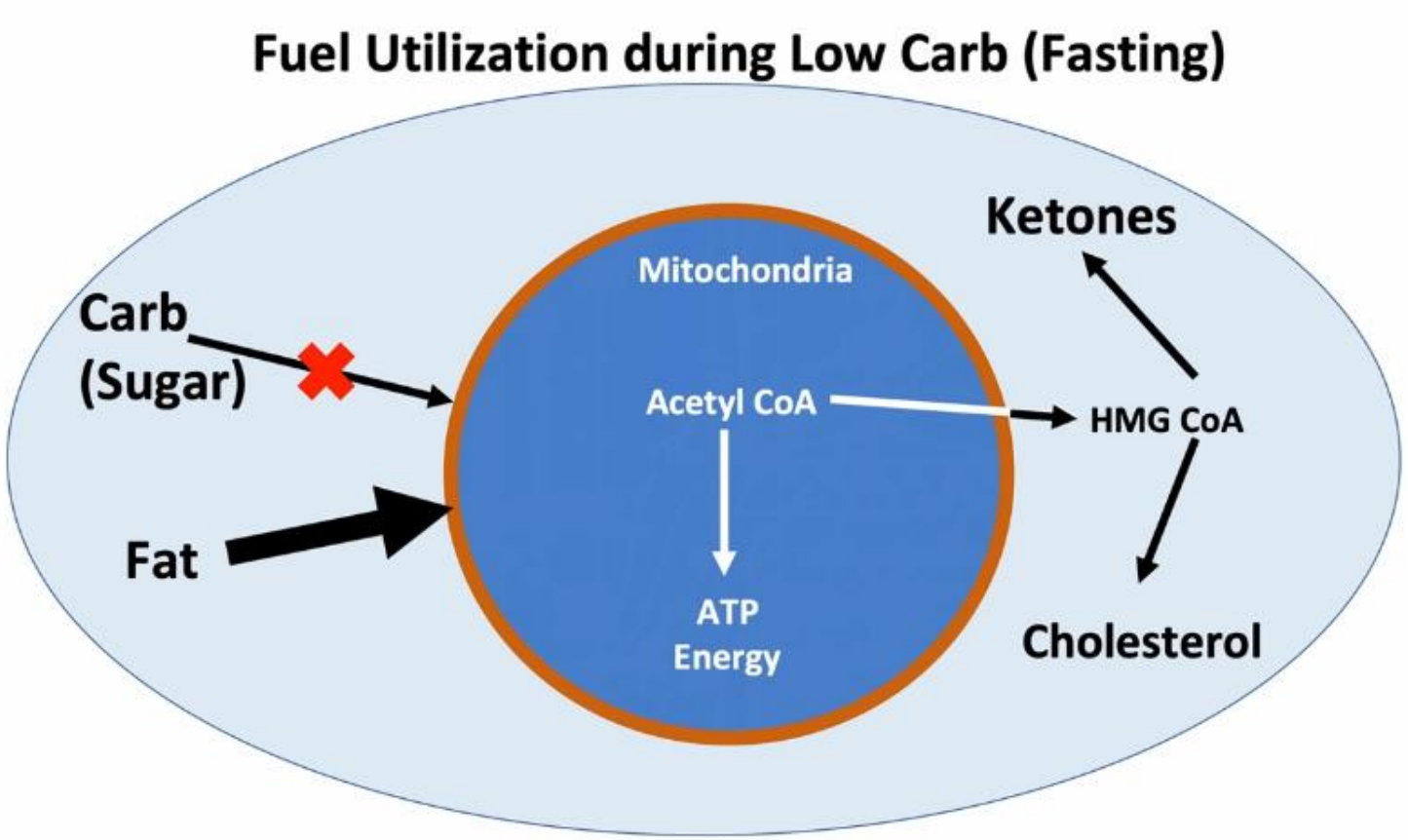
Levels of β-hydroxybutyrate in starving subjects of different ages

The metabolism of the human **newborn**, which is **essentially ketotic**. Blood glucose levels fall strikingly in the neonate, and concentrations of βOHB may rise to 2–3 mM. The **newborn human brain consumes 60%–70% of total metabolism at birth**, nearly ***half via β-hydroxybutyrate***.

Fitting in with this pattern is maternal colostrum. It contains much triglyceride and protein, but little lactose, starting man's entry into society on an Atkins diet



Tomado del Dr. Nadir Alí



Fat burning and Ketone formation drive

Cholesterol Synthesis

Synthesis



Fatty Acid



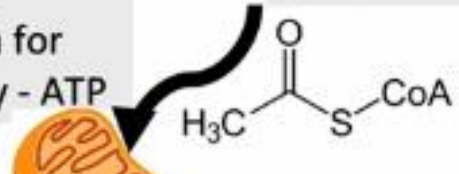


Elimination

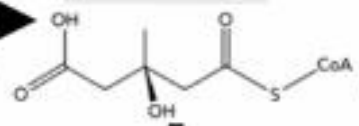
- Bile Acid
- Cholesterol in Bile
- Gut elimination of Macrophage laden LDL

Acetyl CoA

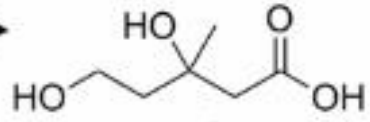
Burned in Mitochondria for Energy Currency - ATP

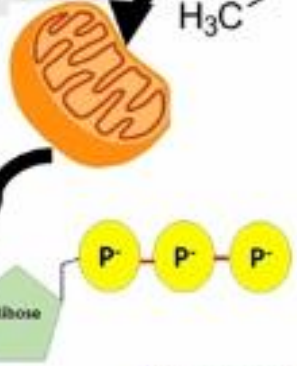


HMG CoA

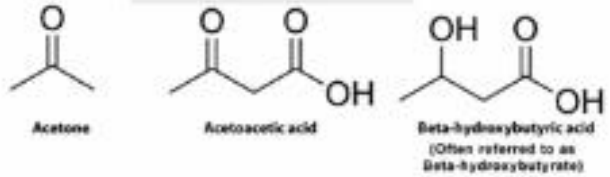


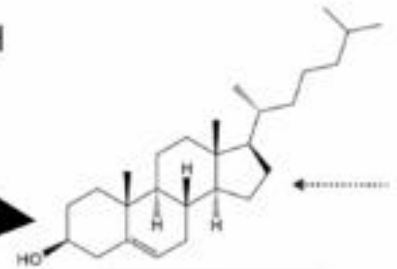
Mevalonic Acid





Ketone Bodies





Cholesterol

¿ ES LA OXIDACIÓN LA ÚNICA MANERA DE INCREMENTAR EL LDL DAÑINO?

NO , ESTE PUEDE VERSE INCREMENTADO TAMBIÉN POR GLICOSILACIÓN.

¿ CÓMO?

POR EXCESIVA INGESTA DE CARBOHIDRATOS.

¿ QUÉ GENERA MÁS OXIDACIÓN DEL COLESTEROL LDLD?

EL EXCESO DE ACEITES VEGETALES , MUY RICOS EN OMEGA 6 QUE SE OXIDA FÁCILMENTE.

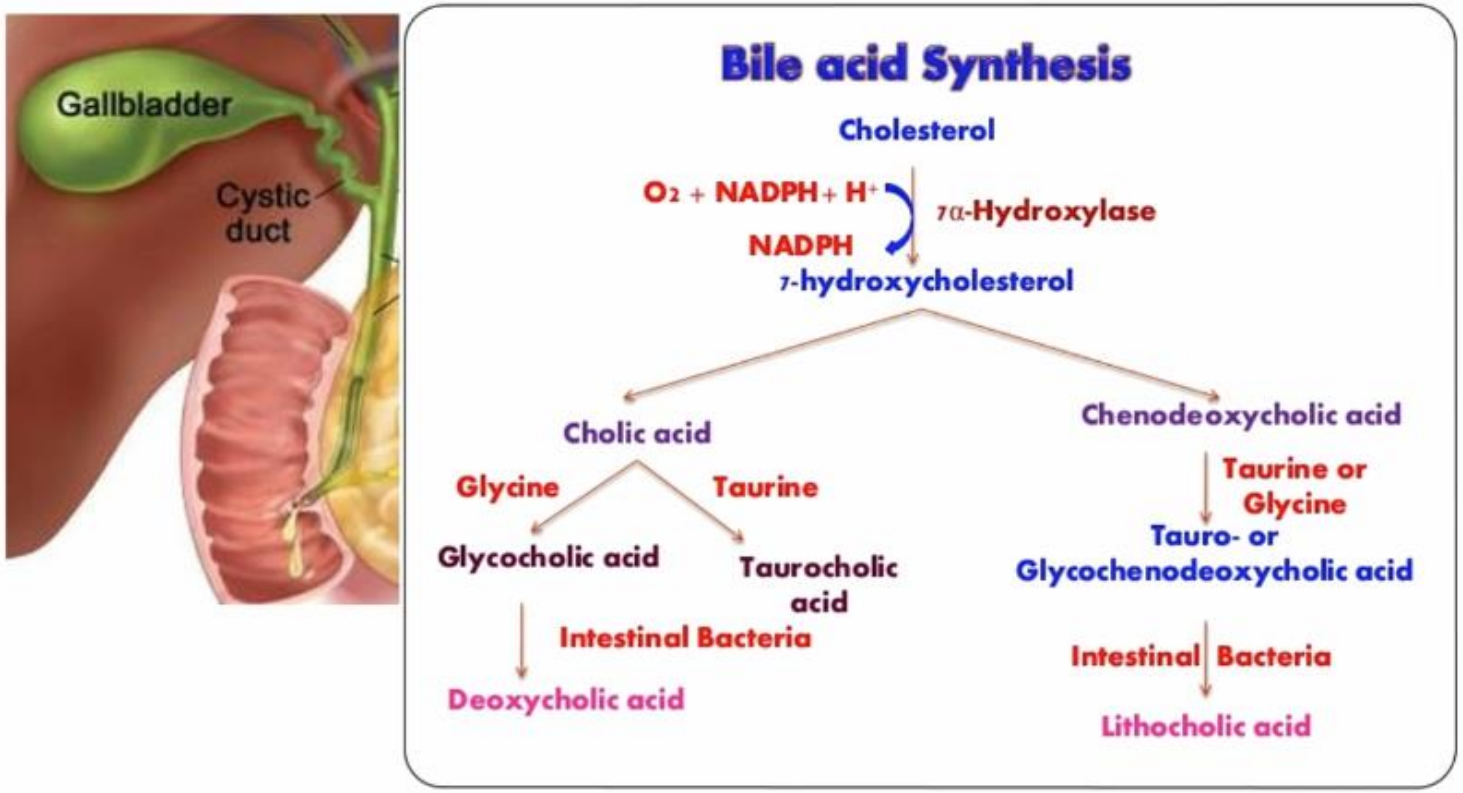
POR TANTO LAS RECOMENDACIONES MÉDICAS CLASICAS DE CONSUMO DE ACETITES VEGETALES DEBEN SER REVISADAS

CUARTA PREGUNTA : ¿ CÓMO PODEMOS ELIMINAR MÁS LDL OXIDADO FAGOCITADO POR EL MACRÓFAGO?
(RECORDAR QUE EL TRATAMIENTO OSTEOPÁTICO INCRMENTA EL PERISTALTISMO Y , POR TANTO LA ELIMINACIÓN DE LDL-OXIDADO

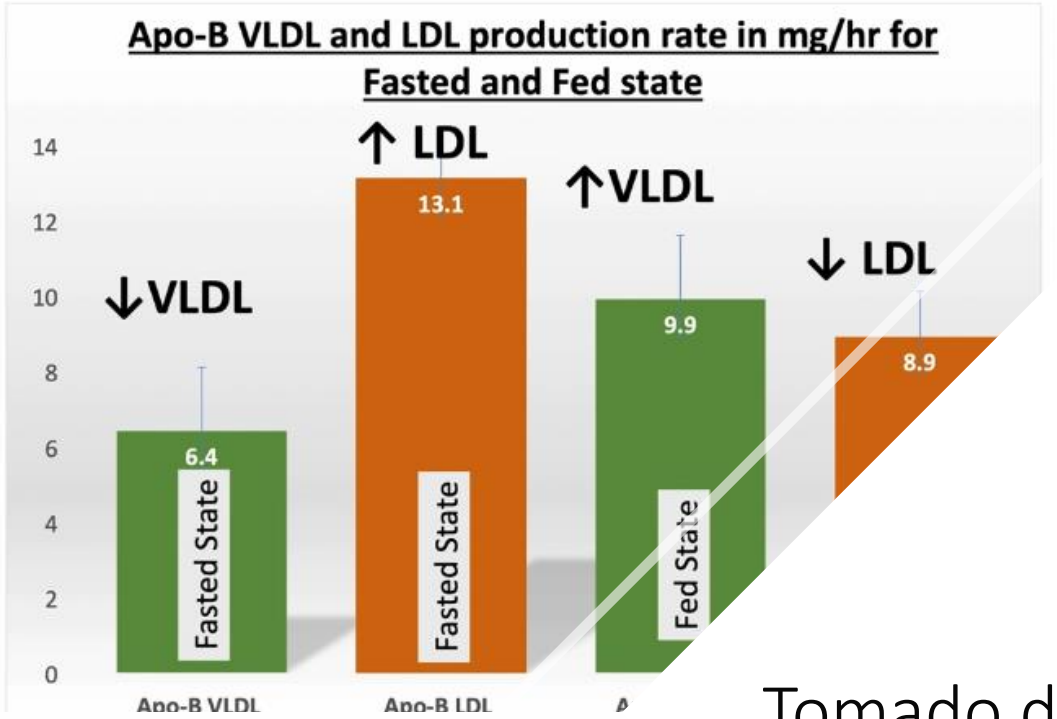


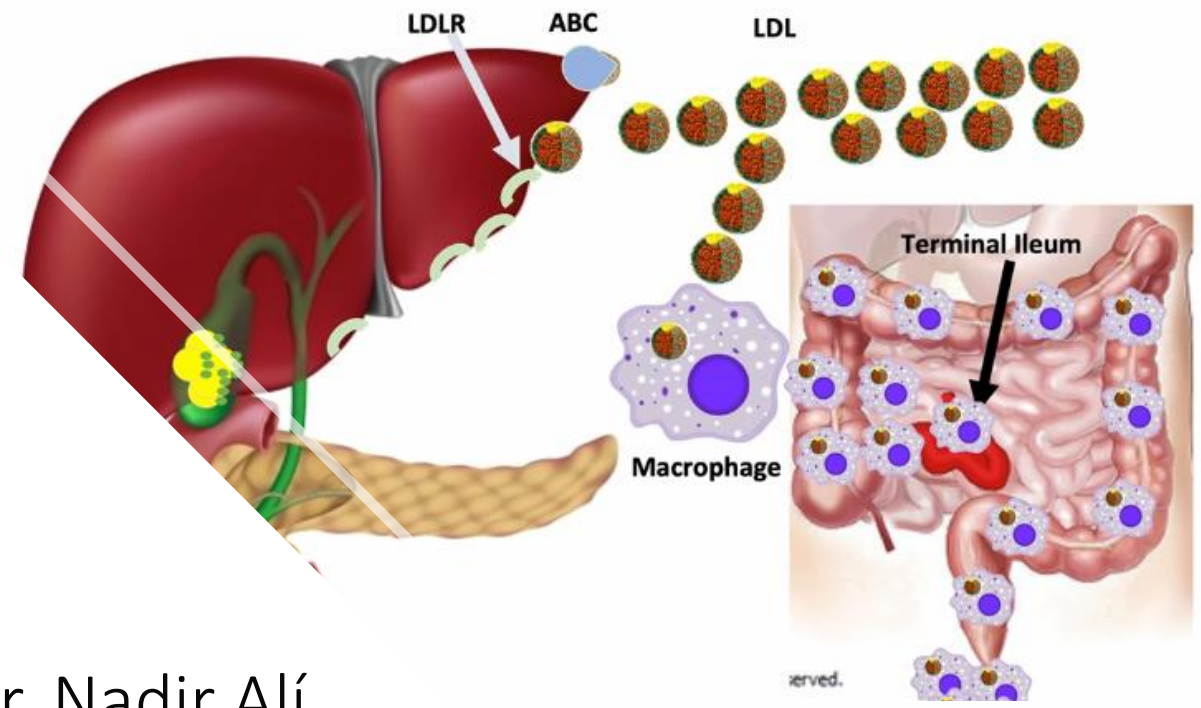
IMPORTANCIA DE LOS ÁCIDOS BILIARES:

Tomado del Dr Nadir Alí

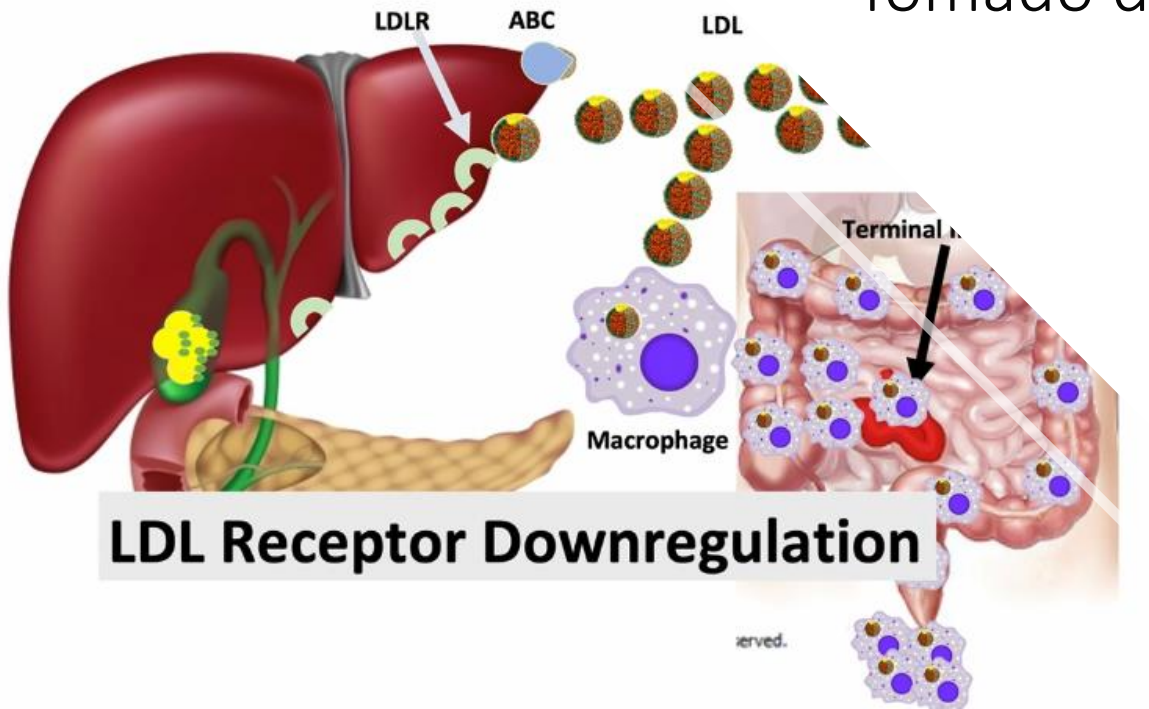


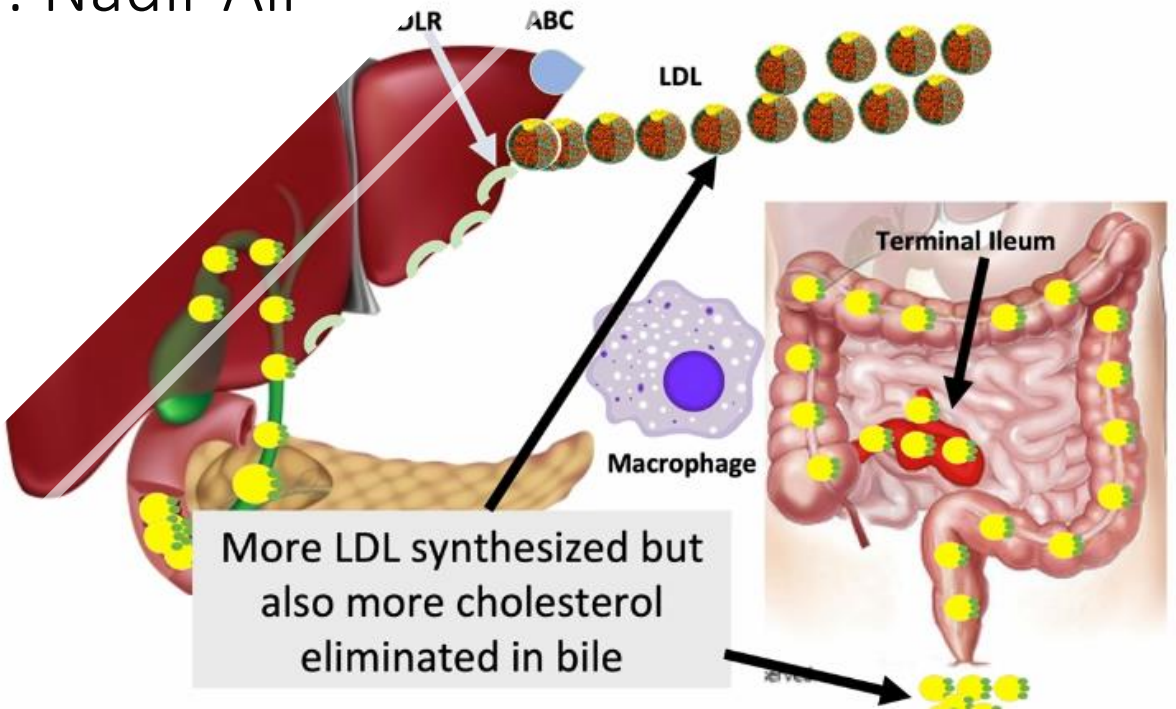
J. Clin. Invest. Volume 85, March 1990, 804–81



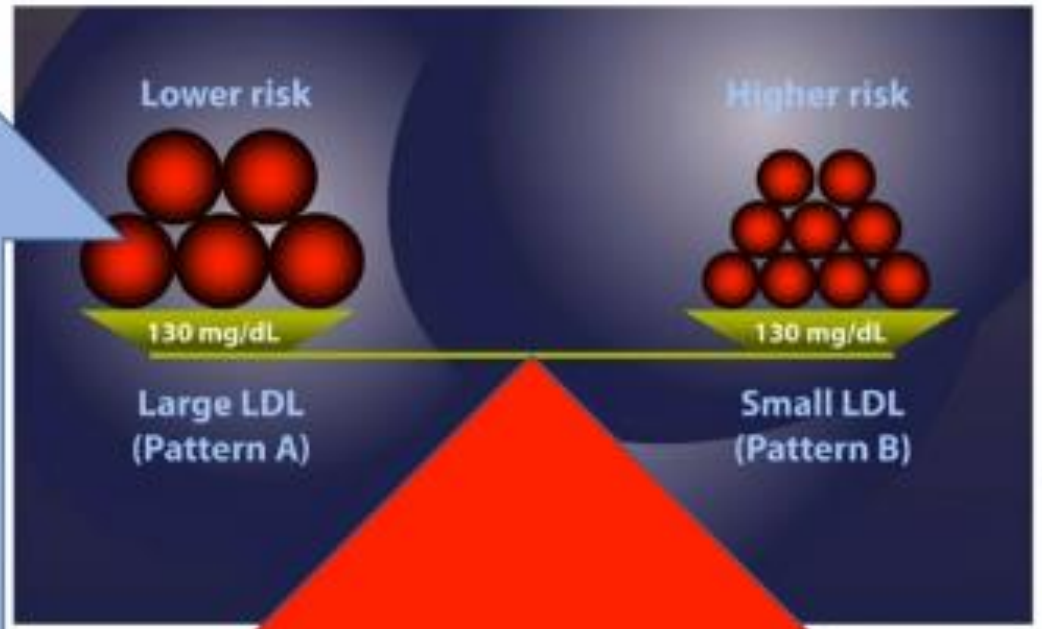


Tomado del Dr. Nadir Alí





Paradox of LDL vs Other Biomarkers of Health



Ketones

LDL

HDL

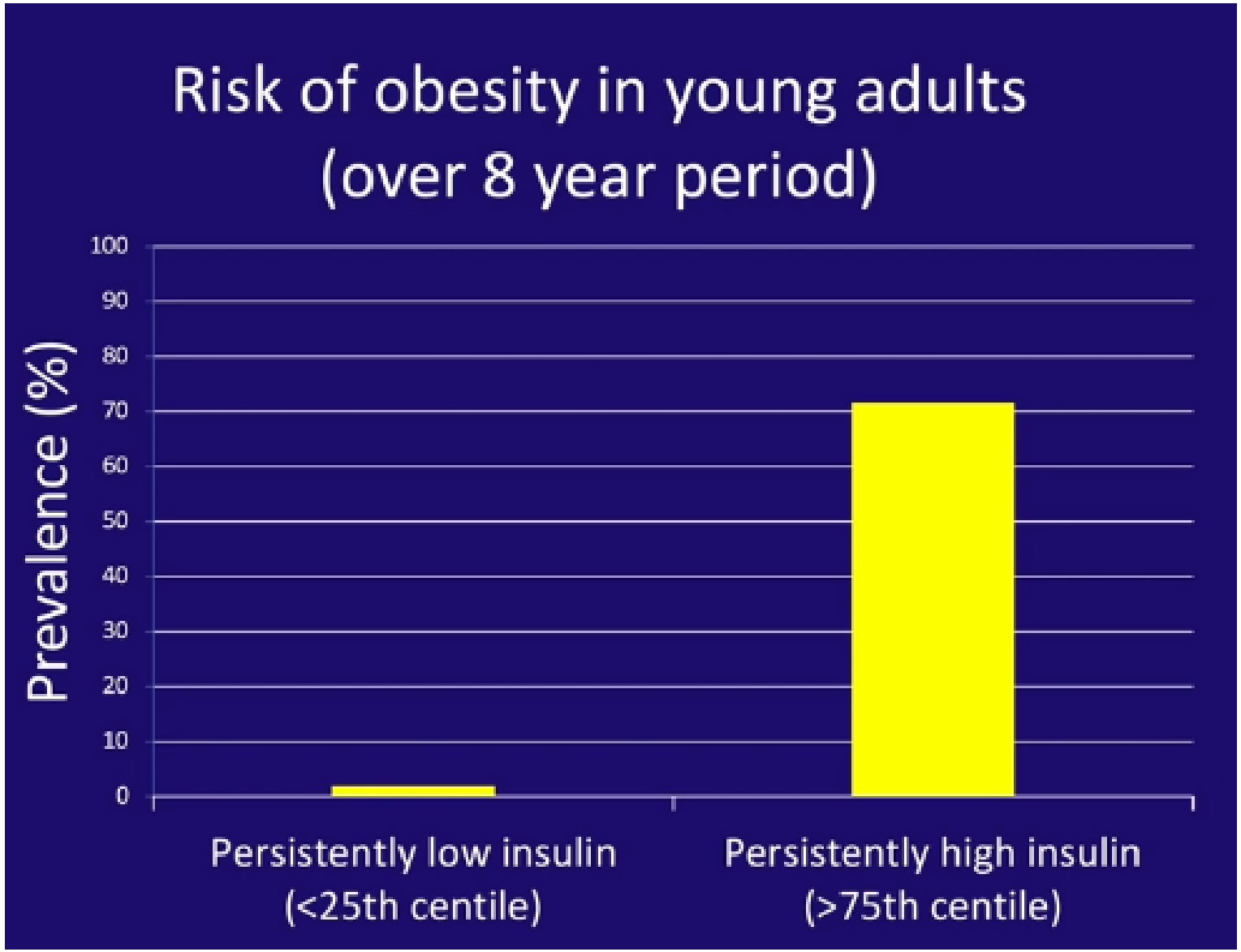
Fecal Elimination

LDL Receptor

QUINTA PREGUNTA: ¿ CUÁL ES EL PROBLEMA PRINCIPAL?

- EN LAS ALTERACIONES METABÓLICAS, LA HIPERTENSIÓN, LA OBESIDAD, LA INFLAMACIÓN SISTÉMICA DE BAJO GRADO EL PROBLEMA PRINCIPAL ES LA RESISTENCIA A LA INSULINA.

Bao W, Srinivasan SR, Berenson GS. Persistent elevation of plasma insulin levels is associated with increased cardiovascular risk in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. Circulation. 1996 Jan 1;93(1):54-9. doi: 10.1161/01.cir.93.1.54. PMID: 8616941.

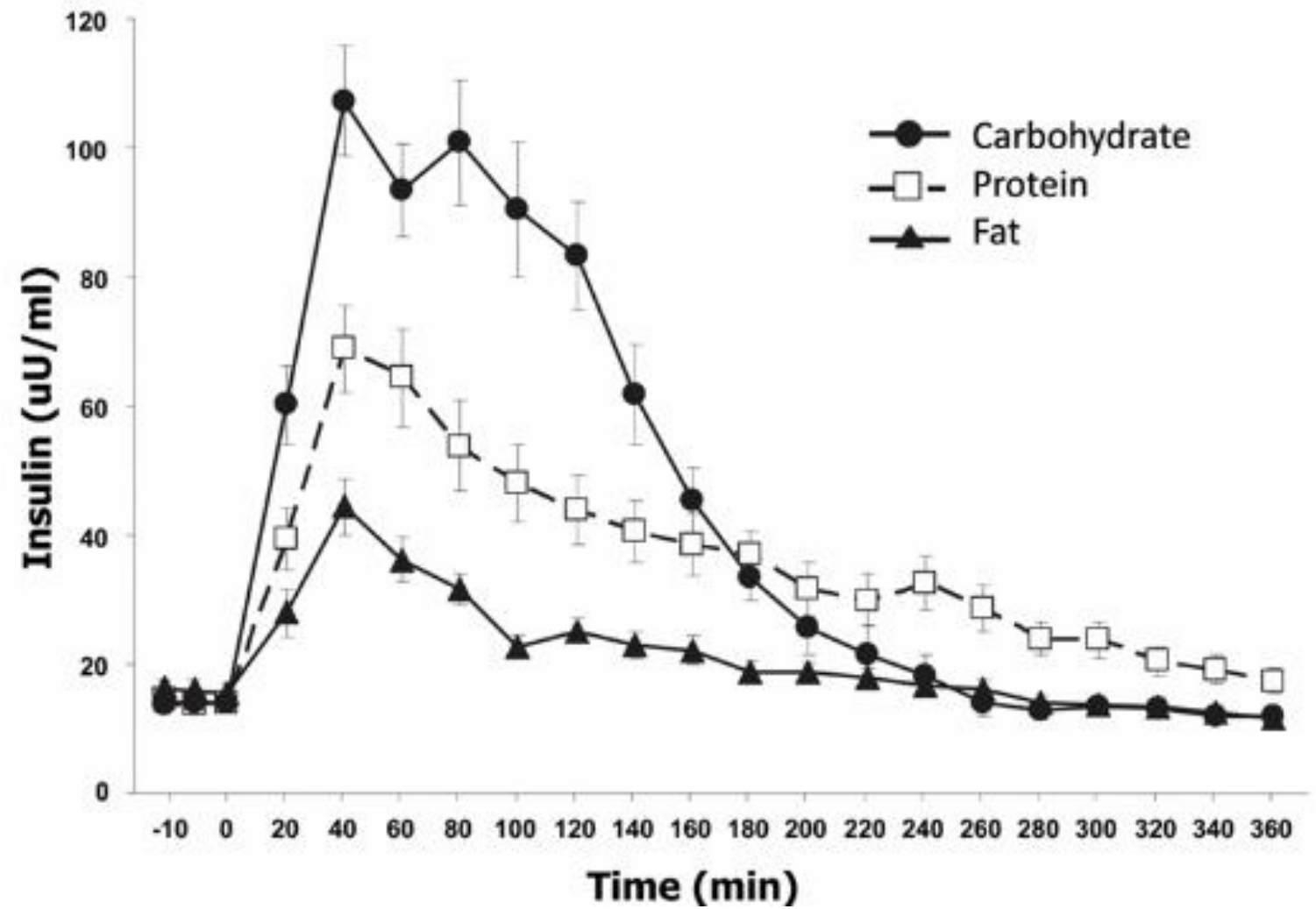


SEXTA PREGUNTA: ¿ CÓMO PODEMOS REDUCIR LA RESISTENCIA A LA INSULINA?

O mejor dicho :

¿ Qué eleva los niveles de insulina generando una regulación a la baja de receptores de insulina y , eventualmente una resistencia a la insulina?

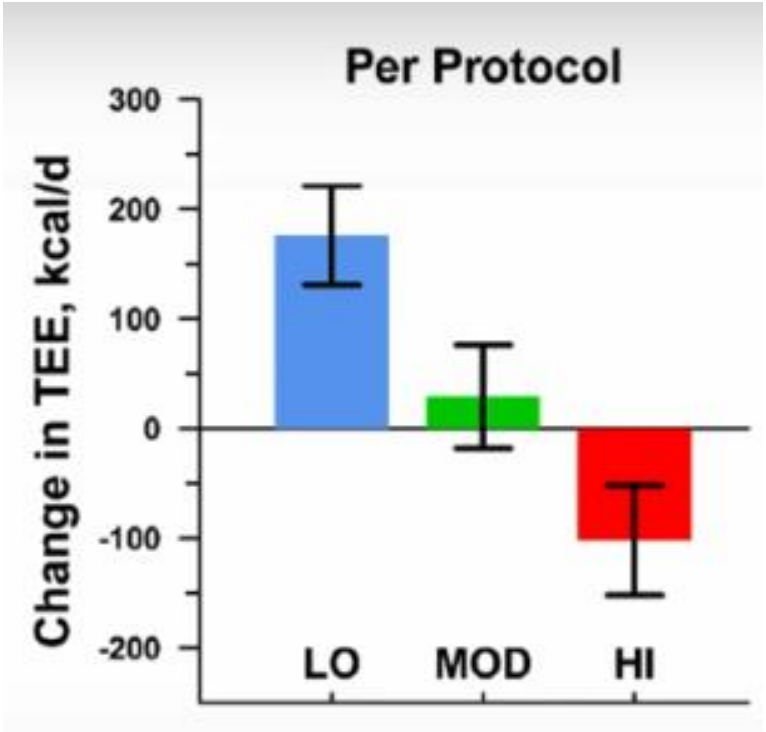
Foster-Schubert KE, Overduin J, Prudom CE, Liu J, Callahan HS, Gaylinn BD, Thorner MO, Cummings DE. Acyl and total ghrelin are suppressed strongly by ingested proteins, weakly by lipids, and biphasically by carbohydrates. J Clin Endocrinol Metab. 2008 May;93(5):1971-9. doi: 10.1210/jc.2007-2289. Epub 2008 Jan 15. PMID: 18198223; PMCID: PMC2386677.



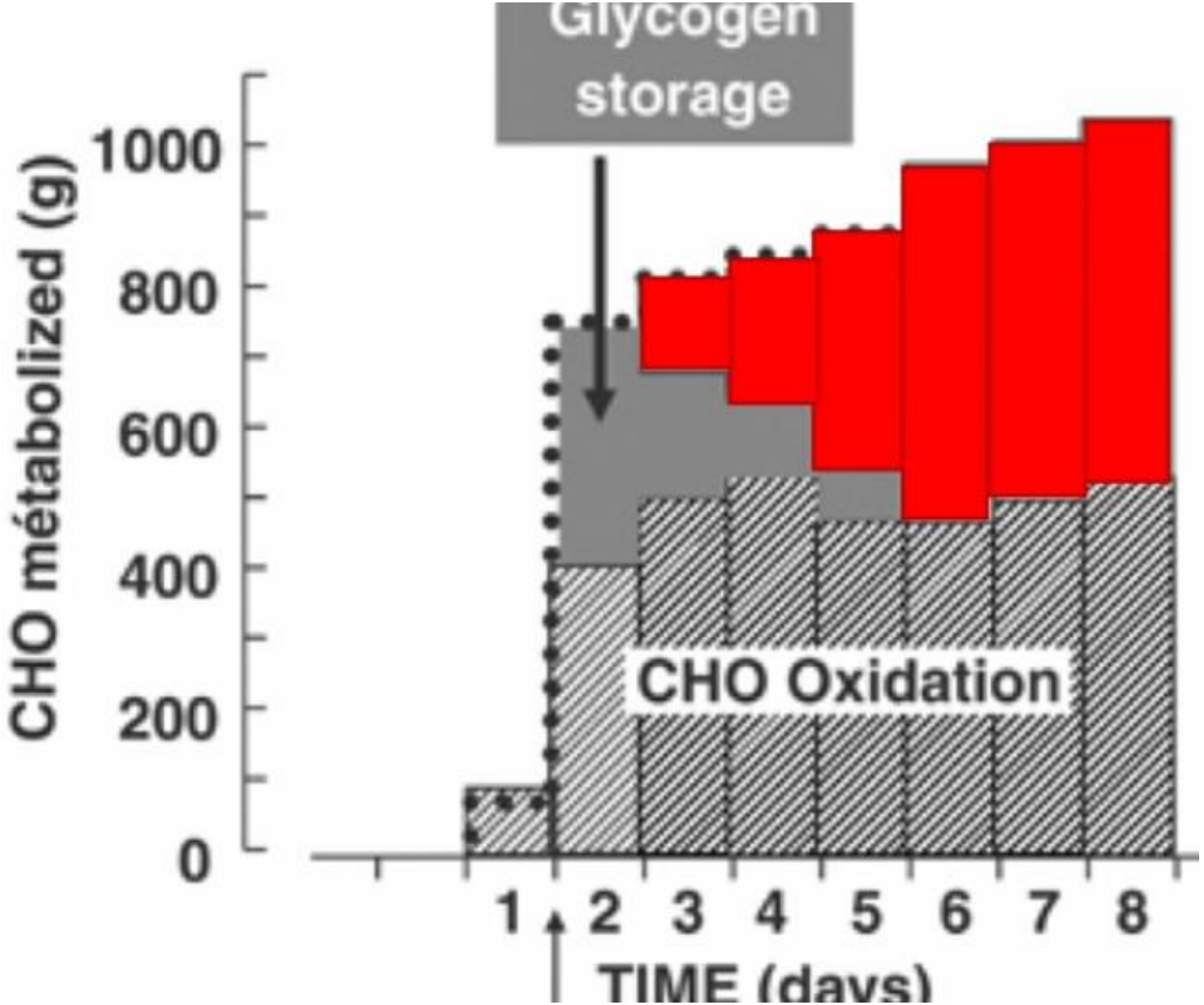
Ebbeling CB, Feldman HA, Klein GL, Wong JMW, Bielak L, Steltz SK, Luoto PK, Wolfe RR, Wong WW, Ludwig DS. Effects of a low carbohydrate diet on energy expenditure during weight loss maintenance: randomized trial. BMJ. 2018 Nov 14;363:k4583. doi: 10.1136/bmj.k4583. Erratum in: BMJ. 2020 Nov 3;371:m4264. PMID: 30429127; PMCID: PMC6233655.

Ebbeling CB, Bielak L, Lakin PR, Klein GL, Wong JMW, Luoto PK, Wong WW, Ludwig DS. Energy Requirement Is Higher During Weight-Loss Maintenance in Adults Consuming a Low- Compared with High-Carbohydrate Diet. J Nutr. 2020 Aug 1;150(8):2009-2015. doi: 10.1093/jn/nxaa150. PMID: 32470981; PMCID: PMC7398766.

Ebbeling CB, Swain JF, Feldman HA, Wong WW, Hachey DL, Garcia-Lago E, Ludwig DS. Effects of dietary composition on energy expenditure during weight-loss maintenance. JAMA. 2012 Jun 27;307(24):2627-34. doi: 10.1001/jama.2012.6607. PMID: 22735432; PMCID: PMC3564212.



TOMADO DEL DR Paul. MASON. “ Evidencia en la dieta cetogénica”



INSULINA

Síntesis EN PÁNCREAS ISLOTES

Preproinsulina → Péptido señal → *Proinsulina* (gránulos)

Insulina + *péptido C* (sangre)

Vida media corta
Metabolismo en hígado

Efectos

- Hipoglucemiante
- Anabólica
- Anticatabólica

Insulina ⊕ → ⊕ *GLUT-4 a membrana*

GLUCOSA

- Captación glucosa en tej. adiposo y músculo
- ↑ Gluconeogénesis y ↓ glucógenolisis (hexokinasa)
- ↓ Gluconeogénesis y ↑ glucolisis

LÍPIDOS

- ↑ Síntesis de AAGG
- ↑ Síntesis de TG, VLDL y colesterol
- Activa la LPL-1 → favorece depósito grasas
- ↓ Lipolisis en tej. Adiposo (↓ lipasa hormonas)
- ↓ Oxidación AAGG (anticetogénica)

PROTEINAS

- ↑ Captación aas. Y síntesis proteica
- ↓ Proteolisis y ↓ concentr. Plasmática de aas.
- ↑ IGF-1 → Promueve crecimiento

OTRAS

- Hipokaliémica (Aumenta captación tisular K^+)
- ↑ Liberación leptina y ↓ síntesis NPY

Regulación

Glucosa → Células β → ↑ ATP → Despolarización → Entrada Ca^{2+} → *Fase precoz*

Glucemia prolongada → *Fase tardía*

↑ **INSULINA**

↑ aas. plasma

Efecto incretina (hormonas GI)

Estimulación parasimpática

Somatostatina

Ayuno (↓ glucemia ↑ adrenalina)

Estrés (adrenalina)

↓ **INSULINA**

Ejercicio intenso (↑ adrenalina)

Ejercicio prolongado (↓ glucemia)

GLUCAGÓN

Síntesis y catabolismo

- Sintetizado por cél. α a partir de preproglucagón
- 50% unido a GBP
- Si hay nutrientes en intestino → ↑ GLP-1 y GLP-2 por cél. L

Efectos

Hígado
- ↑ glucógeno fosforilasa
- ↑ Captación aas.
- ↑ Glucosa-6-fosfatasa
- ↑ β-oxidación cetogénesis

→ Glucogenolítico

Tej. adiposo

↑ Lipasa sensible a hormonas → ↑ lipolisis

Regulación

Ayuno (↓ glucemia)

↑ **GLUCAGÓN**

somatostatina

↑ GH y adrenalina

↑ aas. circulantes

SOMATOSTATINA CEL D

Síntesis

Preprosomatostatina → *Somatostatina* (SNC, TGI e hipotálamo)

Preprosomatostatina → *Somatostatina* (pancreática)

Efectos

- Secreción gastrina y HCl
- Vaciado gástrico y vesicular
- Peristaltismo intestinal
- Flujo sanguíneo esplácnico
- Secreción insulina y GH

→
- ↓ Funciones motoras y secretoras
  Retrasa absorción de nutrientes
- ↓ Secreción insulina
- ↓ Rápida absorción nutrientes

Regulación

↓ pH

↑ **SOMATOSTATINA**

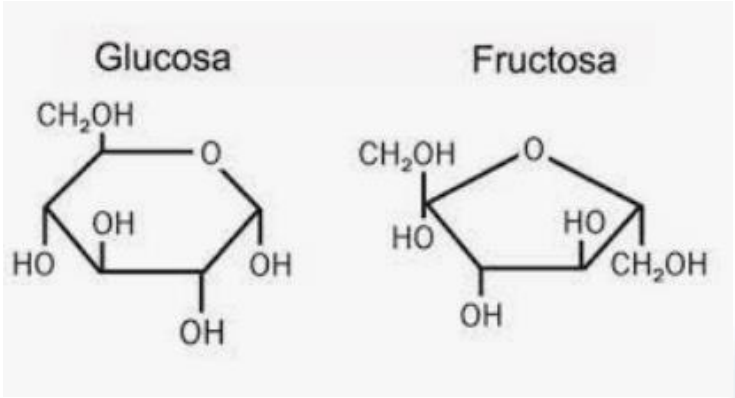
↑ aas.

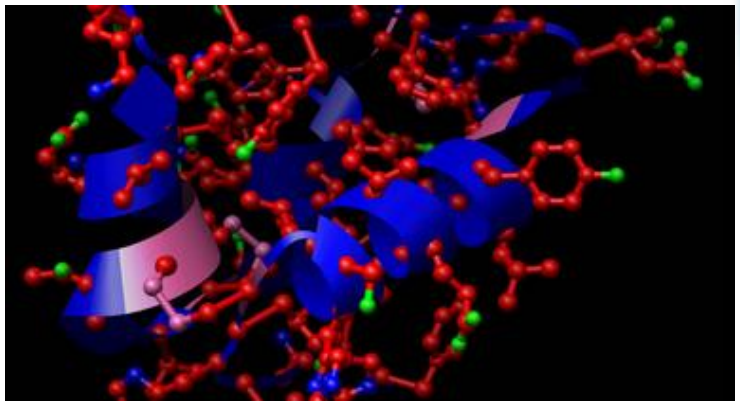
↑ Ach (parasimpático)

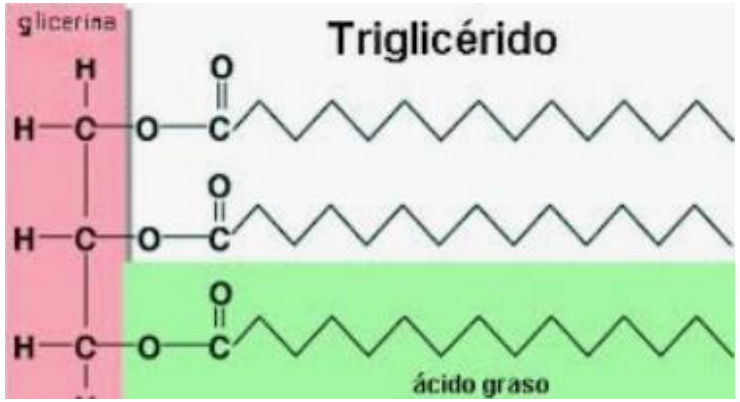
↑ Hormonas GI

↑ glucemia

¿ Qué efectos tienen las dietas ricas en carbohidratos?







Incremento de la glucosa en sangre.

Incremento de los niveles de insulina.

Incremento de los triglicéridos circulantes.

¿ Qué se observa en sujetos con dietas bajas en carbohidratos ?

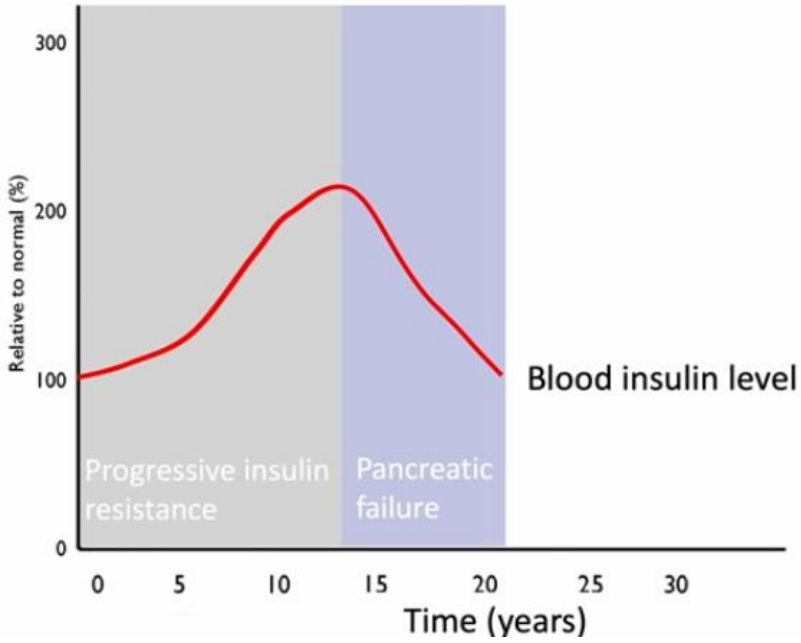
Aunque su ingesta de nutrientes sea muy importante en pocas semanas revierten el hígado graso.

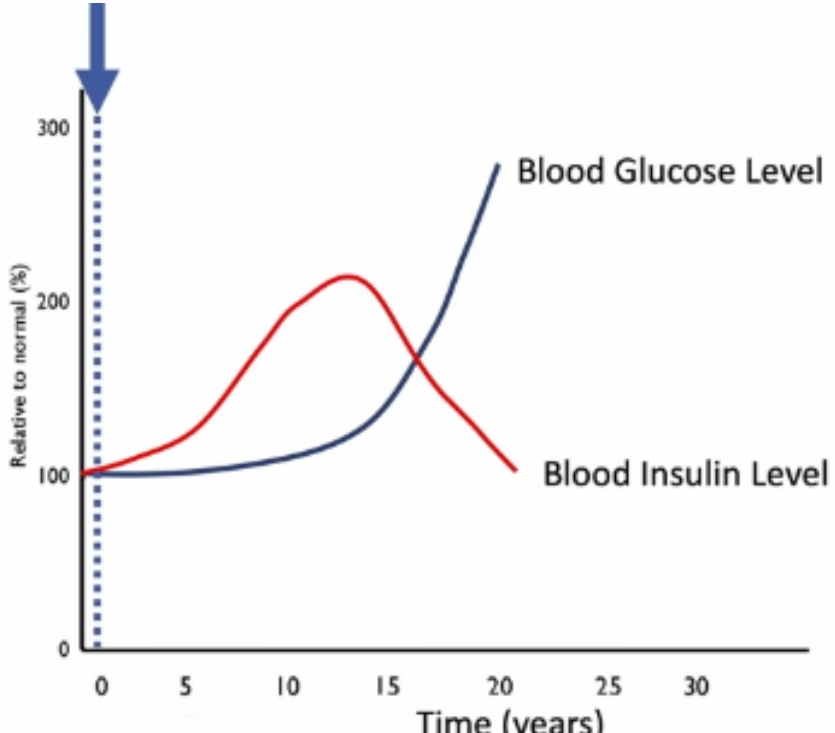
Lo mismo acontece en sujetos que hacen deporte , que , aún estando obesos pueden estar metabólicamente sanos.

Es , asimismo posible que un sujeto esté delgado y ,consumiento exceso de azúcares, esté afectado metabólicamente.

Gráfico:

- El páncreas de los pacientes con resistencia a la insulina produce mucha más insulina para contrarrestar la regulación a la baja de receptores(resistencia a la insulina) celulares para la insulina .
- Esto justifica la importancia de no solamente medir la glucemia / hemoglobina glicosilada pero también los niveles de insulina.





¿ En qué medida una dieta baja en carbohidratos es importante?

Un buen control de los niveles de insulina/ glucagón (un desayuno con huevos +vit C) implica que el 48% del huevo será utilizado para síntesis protéica y un 52%(aprox) será utilizado para incrementar niveles de insulina.

Esto reducirá las fluctuaciones en la glucemia que son las principales causantes del estrés oxidativo Y , POR TANTO EL PROBLEMA DEL LDL OXIDADO.

FINALMENTE: SI RECORDAMOS LO QUE HACEN LAS ESTATINAS Y OTROS FÁRMACOS SIMILARES.



COLESTEROL Y ESTATINAS:

ESTATINAS. **- MECANISMO DE ACCIÓN:**

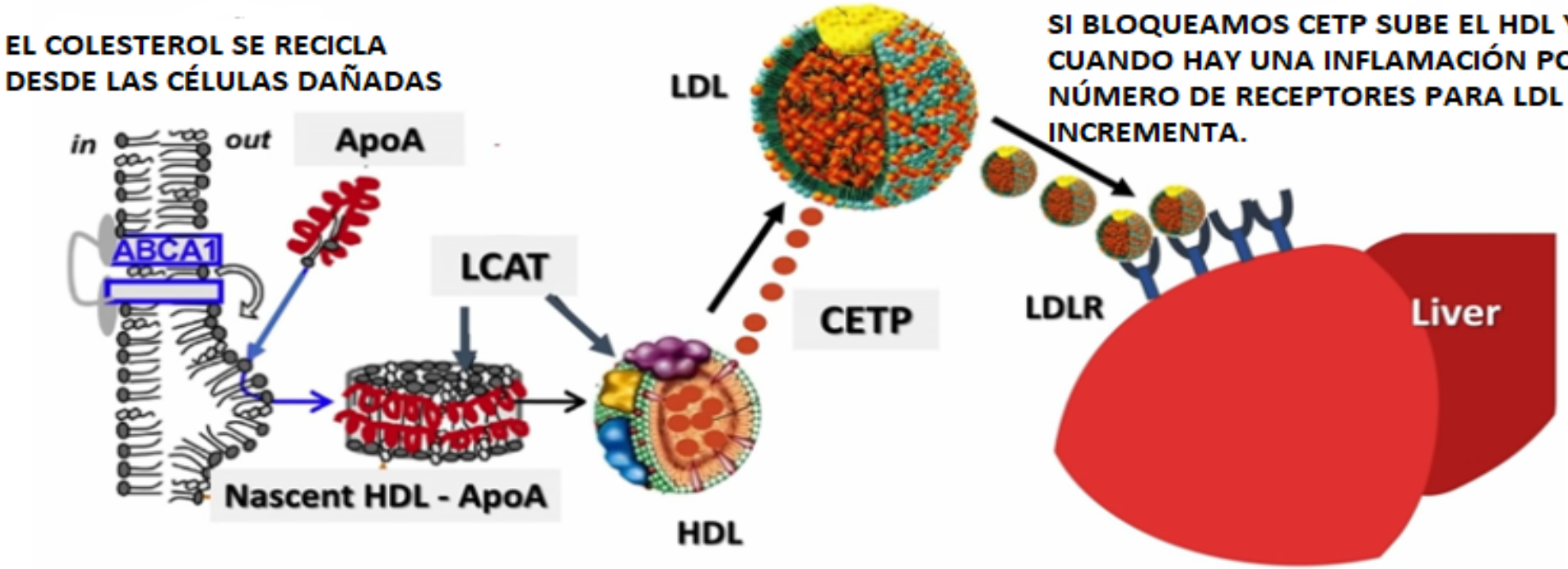
Su mecanismo de acción es impedir la síntesis del colesterol en la célula hepática:

1-Produce la inhibición de la **HMG-CoA reductasa** (porque es un análogo) → produce una reducción moderada del **colesterol** celular (es decir, disminuye la síntesis de colesterol en el hígado).

2- Activación del **factor de transcripción SREBP2**, esto es muy importante porque aumenta la expresión de **receptores LDL** en la célula (70% en hepatocitos). Y estos son los que van a captar las **LDL** del plasma y las reintroducen.

3-Aumenta la captación de **LDL** del plasma → ↓ concentración plasmática de **C-LDL** (colesterol malo).

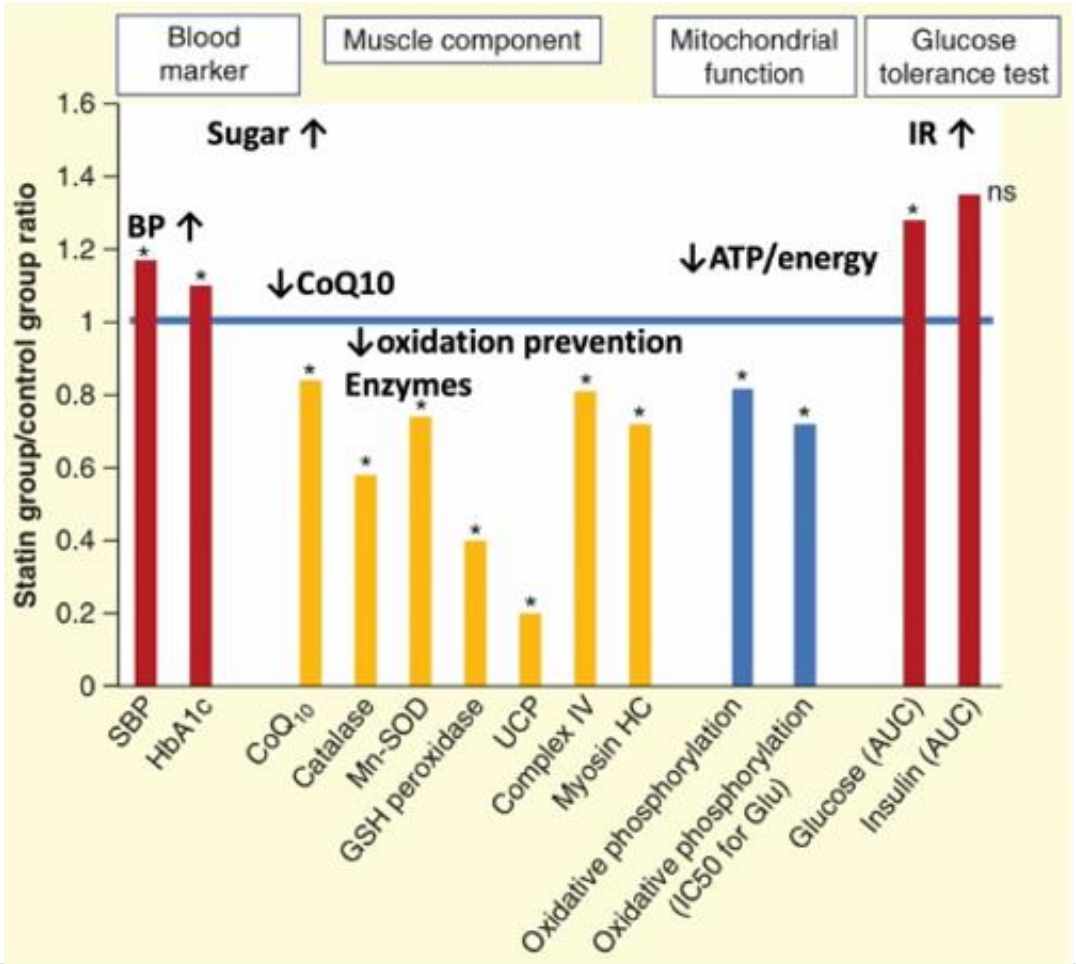
POR QUÉ NO INTERFERIR CON LA INTERACCIÓN ENTRE LAS LIPOPROTEÍNAS:

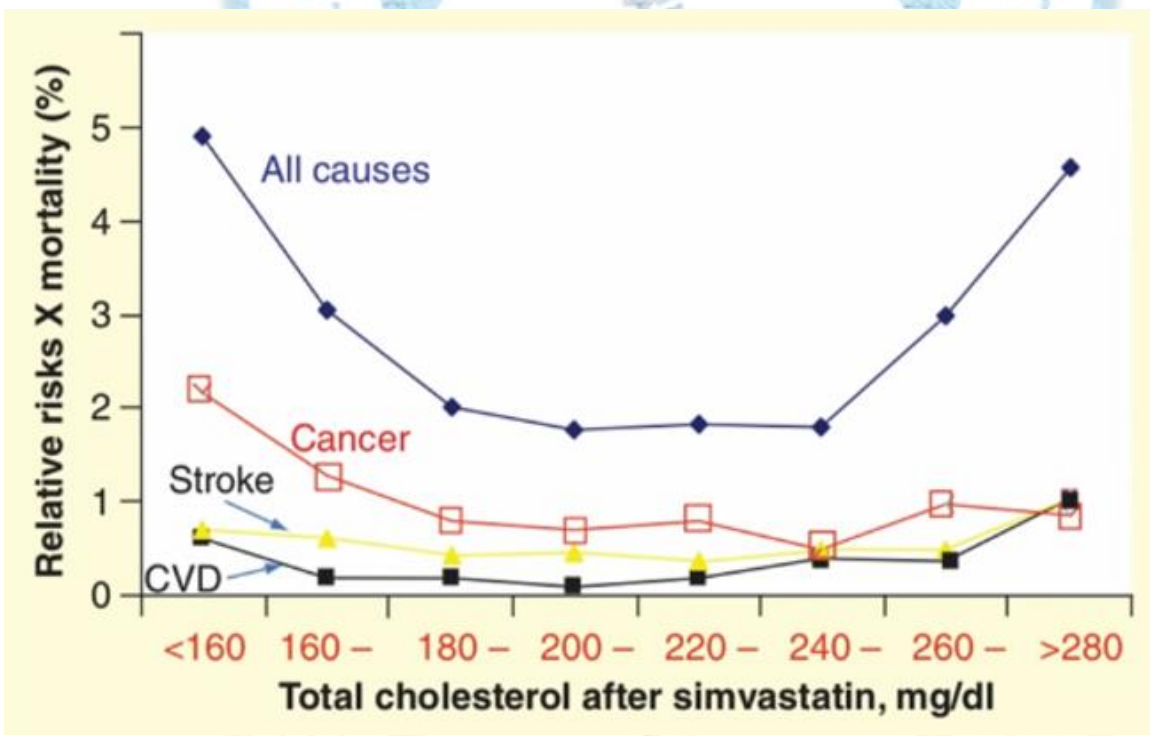


EL INCREMENTO DE LDL ES NECESARIO EN INFLAMACIÓN PARA LA DEFENSA INMUNOLÓGICA , LA SUPERVIVENCIA AL CÁNCER, EL SUMINISTRO DE ATP, LA MODULACIÓN DE LA INFLAMACIÓN Y REPARACIÓN CELULAR Y LA NEUTRALIZACIÓN DE LIPOPOLISACÁRIDOS BACTERIANOS.

PARA FINALIZAR: ¿CÓMO SE TRADUCE TODO ESTO A NIVEL CLÍNICO?

HARUMI OKUYAMA , PETER H LANGSJOEN. EXPERT REVIEW OF CLINICAL PHARMACOLOGY, 8:2, 189-199





Statins induced Myopathy and Cardiomyopathy

328 consecutive patients to a cardiology clinic on statins

50 identified with statin myopathy or cardiomyopathy (15%)

Statin use on initial presentations

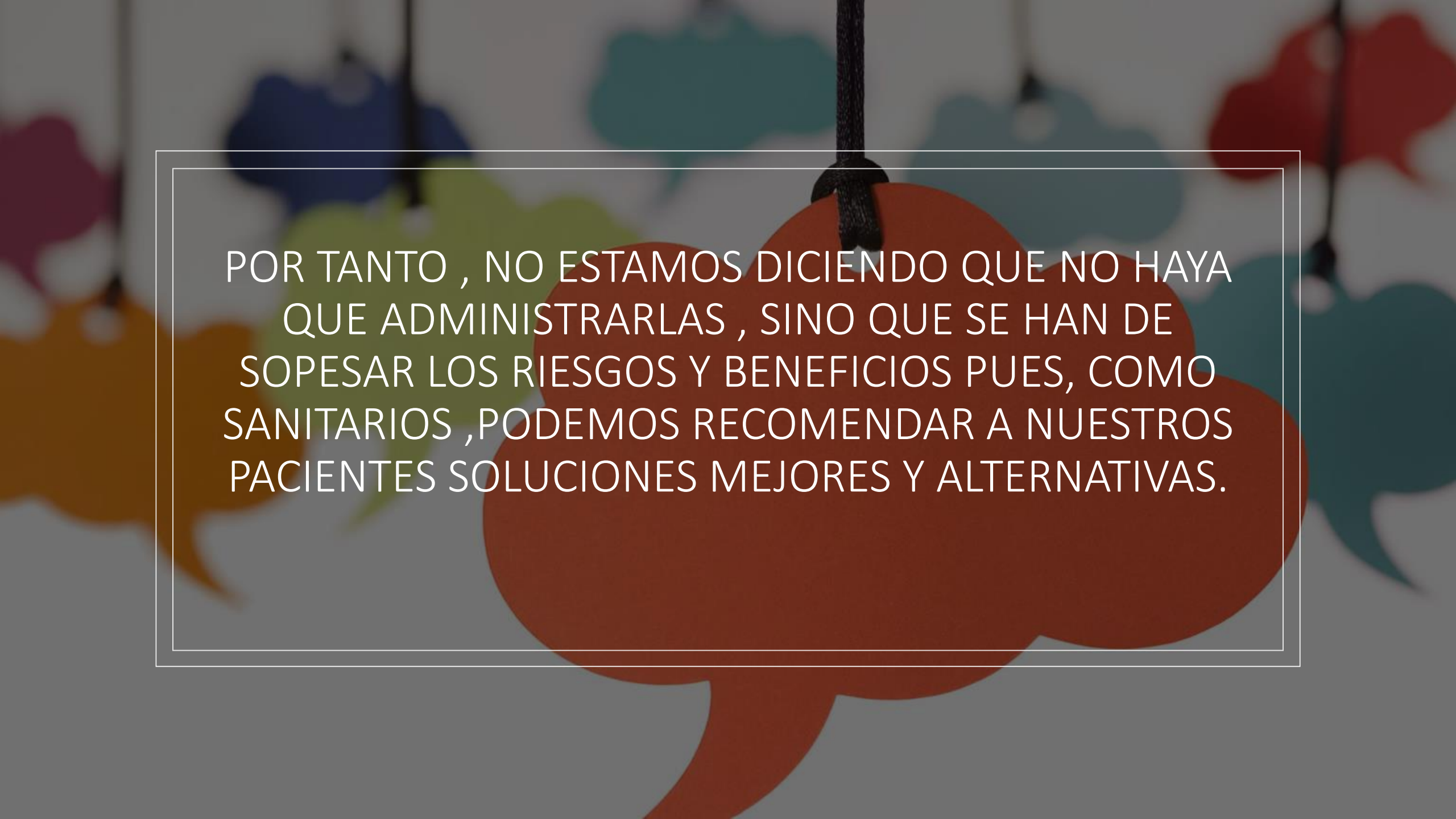
Statins stopped and CoQ10 supplemented

Symptom	Prevalence of symptoms on initial visit	Prevalence of symptoms on latest follow-up
Myalgia	64%	6%
Fatigue	84%	16%
Dyspnea	58%	12%
Memory Loss	8%	4%
Peripheral Neuropathy	10%	2%

Improvement in strength of Heart Muscle function in over 50% after statin cessation

	Ejection Fraction (%)
Total number of patients	28
% Improved	50% (8.5 point increase)
% Unchanged	35.7%
% Worsened	14.3% (7.5 point decrease)

Peter H. Langsjoen BioFactors 25 (2005) 147–152



POR TANTO , NO ESTAMOS DICIENDO QUE NO HAYA QUE ADMINISTRARLAS , SINO QUE SE HAN DE SOPESAR LOS RIESGOS Y BENEFICIOS PUES, COMO SANITARIOS ,PODEMOS RECOMENDAR A NUESTROS PACIENTES SOLUCIONES MEJORES Y ALTERNATIVAS.