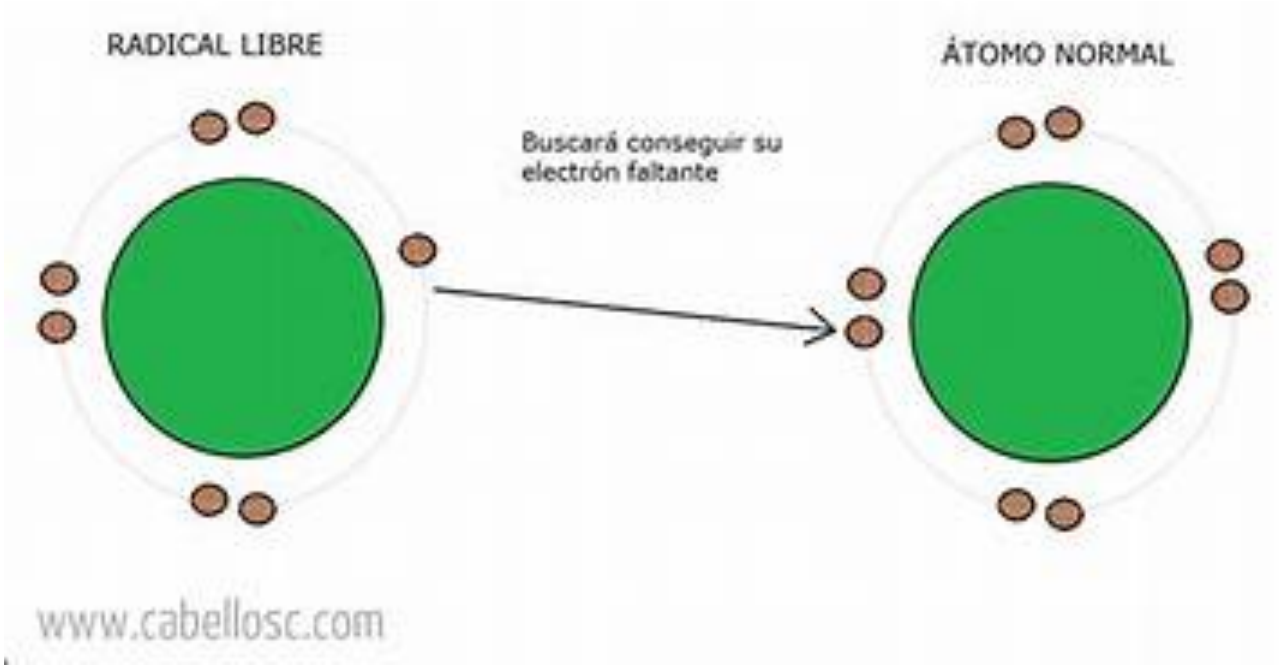
MEDICINA ORTHOMOLECULAR MODULO 2 CURSO 2021

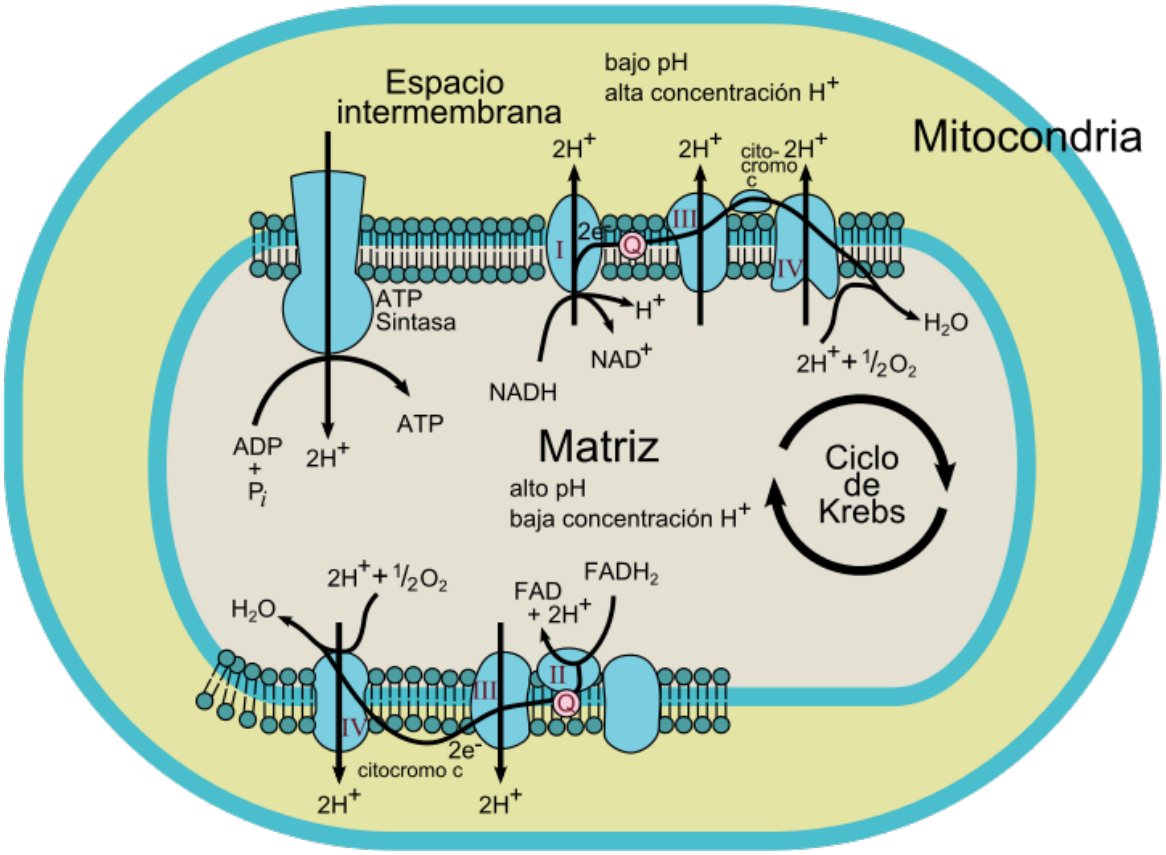
Desde 1956 cuando Denham Harman presento su teoría del envejecemiento producido por el efecto de los Radicales Libres han transcurrido muchos años pero en los últimos 30 años especialmente viene desarrollándose cada día un interés mayor por los problemas relacionados con los radicales libres, las especies reactivas del oxígeno, el estrés oxidativo y los antioxidantes, todo esto dado por la importancia que poseen en la bioquímica, la biología y la medicina
Son los Radicales Libres los responsables de generar el Estres Oxidativo, ya sea por exceso de producción o por deficit de antioxidantes.

Radicales libres
Desde el punto de vista químico, los radicales libres son todas aquellas especies químicas, cargadas o no, que en su estructura atómica presentan un electrón desapareado o impar en el orbital externo que les da una configuración espacial generadora gran inestabilidad, señalizado por el punto situado a la derecha del símbolo.



Poseen una estructura birradicálica, son muy reactivos, tienen una vida media corta, por lo que actúan cercano al sitio en que se forman y son difíciles de dosificar.
Desde el punto de vista molecular son pequeñas moléculas difusibles que se producen por diferentes mecanismos entre los que se encuentran:
La cadena respiratoria mitocondrial (cadena de transporte de electrones).
Las reacciones de oxidación, por lo que producen daño celular (oxidativo) al interactuar con las principales biomoléculas del organismo.

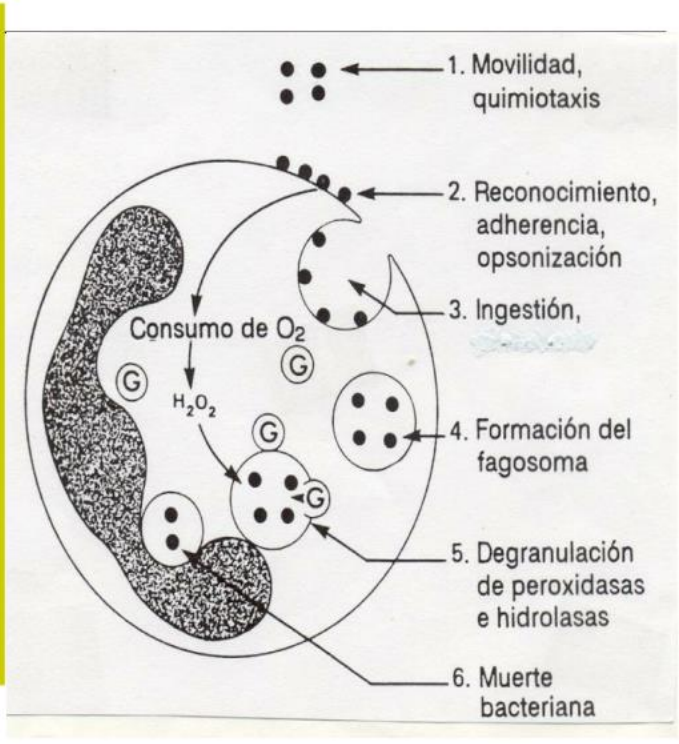
Cadena de transporte de electrones mitocondrial



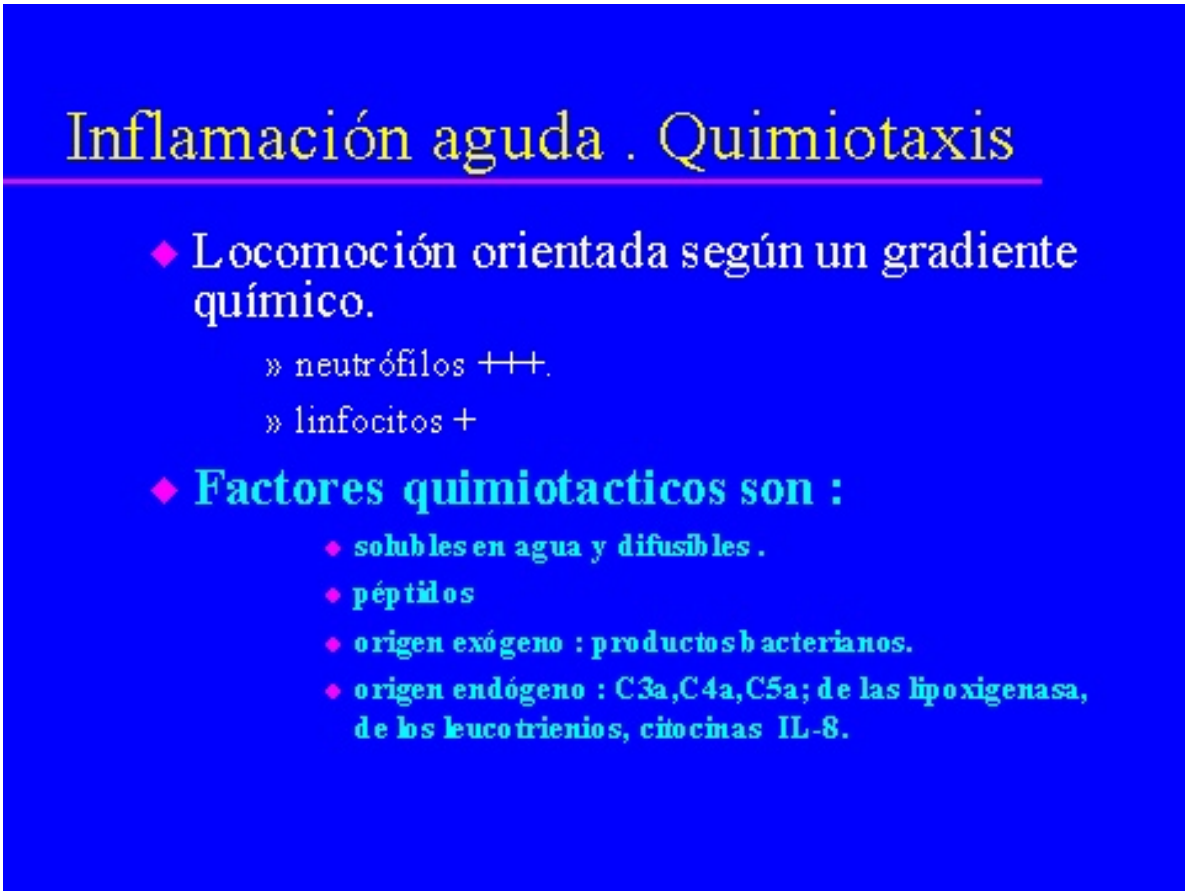
No obstante los radicales libres del oxígeno tienen una función fisiológica en el organismo como la de participar en la **fagocitosis,**

ETAPAS DE LA FAGOCITOSIS

1. **Movilidad y quimiotaxis**
2. **Reconocimiento y adherencia**
3. **Formación de pseudópodos y englobamiento**
4. **Fusión de pseudópodos (fagosoma)**
5. **Fusión de lisosomas (fagolisoma)**
6. **Destrucción intracelular**
7. **Formación de cuerpo residual**
8. **Exocitosis**



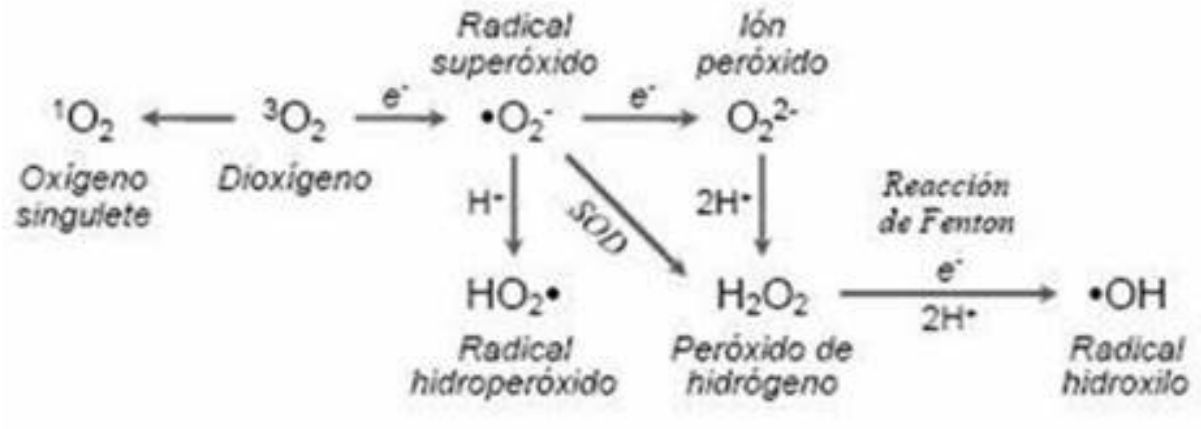
Favorecen la síntesis de colágeno, y la síntesis de prostaglandinas, activan enzimas de la membrana celular, disminuyen la síntesis de catecolaminas por las glándulas suprarrenales, modifican la biomembrana y favorecen la Quimiotaxis.



Existe un término que incluye a los radicales libres y a otras especies no radicálicas, pero que pueden participar en reacciones que llevan a la elevación de los agentes prooxidantes y son las especies reactivas del oxígeno (EROS)

Las principales especies reactivas del oxígeno o sustancias prooxidantes son:

- Radical hidroxilo (HO)+
- Peróxido de hidrógeno (H2O2)
- Anión superóxido (O2)
- Oxígeno singlete (1O2)
- Oxígeno nítrico (NO)
- Peróxido (ROO)



Los radicales libres del oxígeno se clasifican de la forma siguiente:

1. Radicales libres inorgánicos o primarios. Se originan por transferencia de electrones sobre el átomo de oxígeno, representan por tanto distintos estados en la reducción de este y se caracterizan por tener una vida media muy corta; estos son el Anión Superóxido, el Radical Hidróxilo y el OxidoNítrico.
2. Radicales libres orgánicos o secundarios. Se pueden originar por la transferencia de un electrón de un radical primario a un átomo de una molécula orgánica o por la reacción de 2 radicales primarios entre sí, poseen una vida media un tanto más larga que los primarios; los principales átomos de las biomoléculas son: carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre.
3. Intermediarios estables relacionados con los radicales libres del oxígeno. Aquí se incluye un grupo de especies químicas que sin ser radicales libres, son generadoras de estas sustancias o resultan de la reducción o metabolismo de ellas, entre las que están el oxígeno singlete, el peróxido de hidrógeno, el ácido hipocloroso, el peroxinitrito, el hidroperóxidos orgánicos.

Los radicales libres se generan a nivel Intracelular y Extracelular, las principales células relacionadas con la producción de radicales libres del oxígeno tenemos los Neutrófilos, Monocitos, Macrófagos, Eosinófilos y las Células Endoteliales.
Las enzimas oxidantes involucradas son la xantin-oxidasa (Hipoxantina Xantina Acido Urico), la indolamindioxigenasa, la triptofano-dioxigenasa, la mieloperoxidasa, la galactosa oxidasa, la ciclooxigenasa, la lipoxigenasa, la monoamino-oxidasa y la NADPH oxidasa.
También se producen radicales libres por la administración de **Paracetamol,** Tetracloruro de Carbono y **Furosemida.**
Por último el humo de cigarrillos, las radiaciones ionizantes, la luz solar, el shock térmico y las sustancias que oxidan el glutatión (GSH) como fuentes de radicales libres.
Existen algunas circunstancias en que también se producen radicales libres como son:

- Dieta hipercalórica.
- Dieta insuficiente en antioxidantes.
- Procesos inflamatorios y traumatismos.
- Fenómenos de isquemia y reperfusión.
- Ejercicio extenuante.
- Infecciones

ESTRÉS OXIDATIVO

El **estrés oxidativo** es el resultante de un exceso de **radicales libres** de oxígeno en el cuerpo humano. Como vimos los radicales libres son especies con uno o más electrones desapareados altamente inestables que hacen que reaccione con otras moléculas generando nuevos radicales libres. Cuando los antioxidantes no son suficientes para contrarrestar los radicales libres y aumenta su número en la célula incrementa la actividad oxidativa en el interior de la célula, se produce un cambio estructural y funcional de la misma lo cual acelera su **Envejecimiento** y favorece la **Apoptosis** o muerte celular.

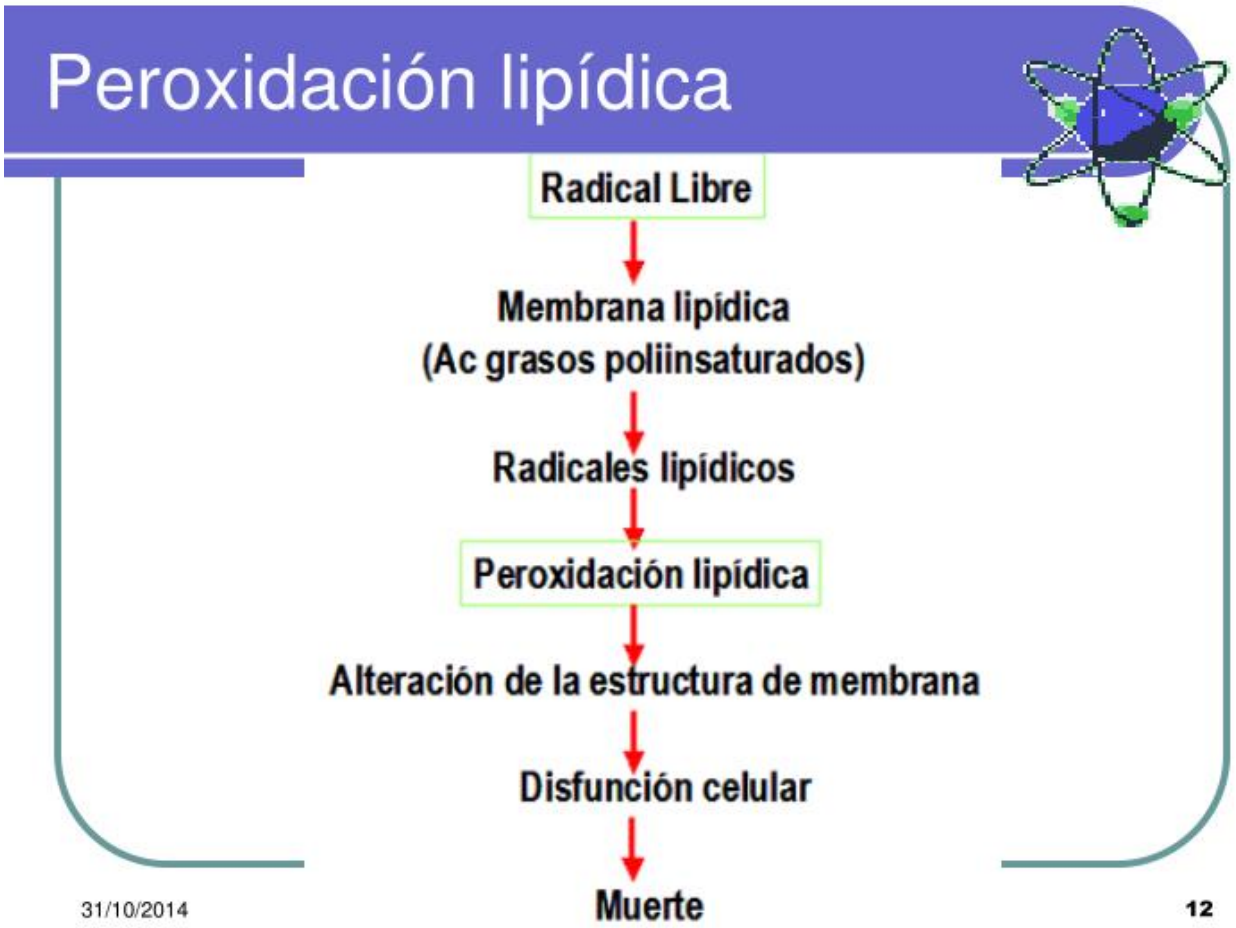
El exceso de radicales libres en el organismo que nos llevan al estrés oxidativo se puede producir por:

- Tener nivel bajos de **antioxidantes**, por ejemplo debido a una **mala nutrición**
- Realizar ejercicio físico de alta intensidad con frecuencia. La **actividad física vigorosa** puede incrementar el consumo de oxígeno en 10 a 15 veces por por encima del valor de reposo y eso produce un **estrés oxidativo** que conduce a la generación de radicales libres y peroxidación de lípidos.

El daño celular producido por las especies reactivas del oxígeno ocurre sobre diferentes macromoléculas:

Lípidos: Es aquí donde se produce el daño mayor en un proceso que se conoce como peroxidación lipídica, afecta a las estructuras ricas en ácidos grasos poliinsaturados, ya que se altera la permeabilidad de la membrana celular y se produce edema y muerte celular. La peroxidación lipídica o enranciamiento oxidativo representa una forma de daño hístico que puede ser desencadenado por el oxígeno, el oxígeno singlete, el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo. Los ácidos grasos insaturados son componentes esenciales de las membranas celulares, por lo que se cree son importantes para su funcionamiento normal; sin embargo, son vulnerables al ataque oxidativo iniciado por los radicales libres del oxígeno.

Los factores que influyen en la magnitud de la peroxidación lipídica son:
a) La naturaleza cualitativa y cuantitativa del agente inicializador.
b) Los contenidos de la membrana en ácidos grasos poliinsaturados y su accesibilidad.
c) La tensión de oxígeno.
d) La presencia de hierro.
e) El contenido celular de antioxidantes (betacarotenos, alfatocoferoles, glutatión).
f) La activación de enzimas que pueden hacer terminar la cadena de reacción como es el caso de la glutatión peroxidasa (GSH-Prx).
Una vez que se inicia, el proceso toma forma de "cascada", con producción de radicales libres que lleva a la formación de peróxidos orgánicos y otros productos, a partir de los ácidos grasos insaturados; y una vez formados, estos radicales libres son los responsables de los efectos citotóxicos.



Proteínas: Hay oxidación de un grupo de aminoácidos como fenilalanina, tirosina, histidina y metionina; además se forman entrecruzamientos de cadenas peptídicas, y por último hay **formación de grupos carbonilos.**
El estrés oxidativo está mediado por dos sistemas generadores de radicales libres (RL), las especies reactivas de oxígeno (ERO) y las especies reactivas de óxidos de

nitrógeno (ERON). El concepto de estrés oxidativo incluye tanto a los RL como a sus precursores, los cuales pueden provocar daño a las biomoléculas, como los lípidos, ácidos nucleicos, carbohidratos y proteínas.
En el caso de las proteínas, su oxidación es definida como la modificación covalente de las proteínas. Prácticamente todos los aminoácidos pueden servir como blanco del ataque por las especies reactivas, aunque algunos aminoácidos como la Metionina, el Triptófano, la Fenilalanina, la Trosina, la Cisteína, Leucina, Valina, Lisina, Arginina, Prolina y la Histidina son más susceptibles.La modificación de las cadenas laterales de éstos, puede generar alteraciones directamente en la estructura y la función de las proteínas, a la fragmentación química o al incremento en la susceptibilidad a proteólisis.
Se ha demostrado la participación del RL hidroxilo (HO·) en la hidroxilación de algunos residuos de tirosina y fenilalanina, formando derivados reducidos como es el caso del catecol 3,4- dihidroxifenilalanina (DOPA) unida a proteína que en presencia de metales de transición forma ortoquinona. La formación de ditirosinas es resultado del ataque de los radicales hidroxilos a las tirosinas, y la nitración de éstas es resultado del daño por especies reactivas de nitrógeno.
Sin embargo, **la cuantificación de los grupos carbonilos** ha sido el biomarcador más utilizado para detectar daño a proteínas, debido a que la exposición de estos grupos es dada por la ruptura de enlaces covalentes y no covalentes entre los diferentes aminoácidos que forman la proteína.
Las proteínas dañadas por estrés oxidativo no deben ser consideradas como productos finales, ya que éstas son capaces de dañar otras biomoléculas.
Las proteínas también resultan sensibles al ataque por parte de los intermediarios o productos finales producidos por el daño de los radicales libres sobre los lípidos. La Histidina, la Lisina y la Cisteína resultan particularmente sensibles a este tipo de ataque.

DAÑO A LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD (LDL) POR ESTRÉS OXIDATIVO.

Las LDL son las principales moléculas del transporte de colesterol en plasma y pueden ser modificadas por el estrés oxidativo.
Se ha pensado que una alta concentración de LDL tiene que ver con la formación de la placa de ateroma, sin embargo esto no está bien establecido, lo que sí se ha descrito, es que ella tiene que sufrir alteraciones para que pueda participar en la formación de la placa.
Entre esas alteraciones, se encuentra la oxidación de esta misma. Cuando las LDL son oxidadas (oxLDL), incluso mínimamente por la presencia de radicales libres o bien son Glicadas de forma no enzimática, como ocurre cuando existen altas concentraciones de glucosa en sangre asociadas a la diabetes, aumentan su carga negativa y con ello se provoca su reconocimiento por receptores no regulables y relativamente inespecíficos como los scavengers de los macrófagos que están presentes en la íntima de las arterias (Figura 1).

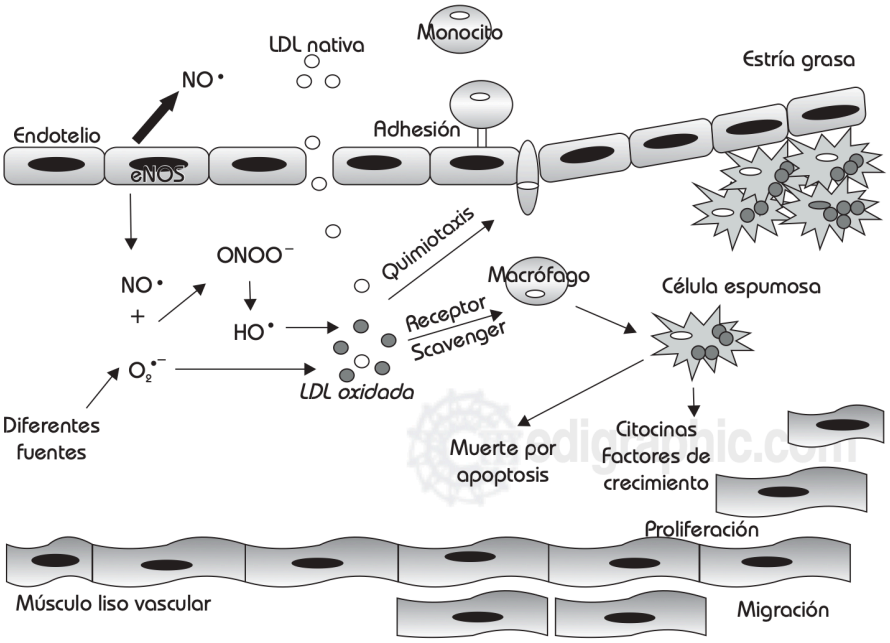


Figura 1. Proceso de formación de la placa de ateroma. Las LDL oxidadas por diferentes fuentes son reconocidas por el receptor *scavenger* del macrófago, acumulándolas dentro de él, formando la llamada célula espumosa y contribuyendo a la migración y proliferación de las células del músculo liso, la participación de más monocitos e iniciando la formación de la placa de ateroma.

Una vez dentro de los macrófagos, estas concentraciones del colesterol libre se hacen citotóxicas y ello llevaría a la lisis celular. El macrófago se defiende reesterificándolo con ácidos grasos por medio del enzima colesterol aciltransferasa, de modo que lo puede disolver junto con triglicéridos y fosfolípidos en vacuolas y así se transforma en las denominadas células espumosas (al microscopio semeja a células con burbujas en su citoplasma).

Esta solución tiene un carácter temporal, finalmente se acaba provocando su lisis y la correspondiente salida de grasa desde la célula espumosa con formación de los característicos centros necróticos de las placas de ateroma.

Además, la LDL oxidada, por mecanismos todavía no aclarados, es un importante factor quimiotáctico para los monocitos circulantes. Por otro lado posee acción de reclutamiento, ya que impide que estos monocitos retornen a la circulación.

Este fenómeno no se produce con la LDL normal que sigue la ruta del receptor apoB/E porque cuando la concentración en el exterior de las células es muy alta, éstas se protegen inhibiendo la síntesis del receptor, con lo que no penetran las partículas al citoplasma.

Recientemente se ha implicado un nuevo receptor, el LOX-111 (receptor de oxLDL lecitinlike 1) que es diferente a los receptores scavenger de las células macrofágicas en el proceso de la aterogénesis y la influencia que en éste tienen la angiotensina II y sus antagonistas. Dicho receptor es responsable de la captación de LDL oxidadas por la célula endotelial. Su expresión está mediada por la activación del receptor de la angiotensina II (AT1), como lo muestra la inhibición en la progresión de la placa ateroma.

DAÑO A LA HORMONA INSULINA POR ESTRÉS OXIDATIVO.

La insulina es una hormona peptídica, constituida por una cadena alfa de 21 aminoácidos y una beta con 30 aminoácidos, unidas por 2 enlaces: disulfuro y la

cadena alfa plegada por otro enlace. De los 51 aminoácidos que la componen, se puede decir que 28 residuos son susceptibles a daño por las especies reactivas, de acuerdo a la literatura.
Se ha demostrado que al exponer a la insulina a los radicales HO·:
a) Las cadenas laterales de las 3 moléculas de fenilalanina de la cadena B se hidroxilan y se convierten en tirosinas, probablemente como ortotirosinas, metatirosinas o paratirosinas (Figura 2).
b) Las 2 tirosinas presentes en la cadena B, así como las 2 en la cadena A de la insulina e incluyendo las formadas por la hidroxilación de las fenilalaninas presentan una hidroxilación adicional, dando lugar a la formación de grupos 3,4-dihidroxifenilalaninas que en presencia de cobre, forman ortoquinonas (figura 2).
c) Las tirosinas hidroxiladas también pueden formar ditirosinas, y
d) Hay exposición de grupos carbonilos.12
Los hallazgos constituyen una evidencia sólida de los cambios químicos y estructurales de la insulina, que dieron como consecuencia la pérdida de su función biológica, esto último fue demostrado por medio de la utilización del tejido adiposo humano como tejido blanco de la actividad hormonal de la insulina.
El tejido adiposo humano, en presencia de insulina oxidada no utiliza la glucosa con la misma eficiencia que con la insulina nativa.

Los cambios estructurales de la insulina fueron tan evidentes que permitieron

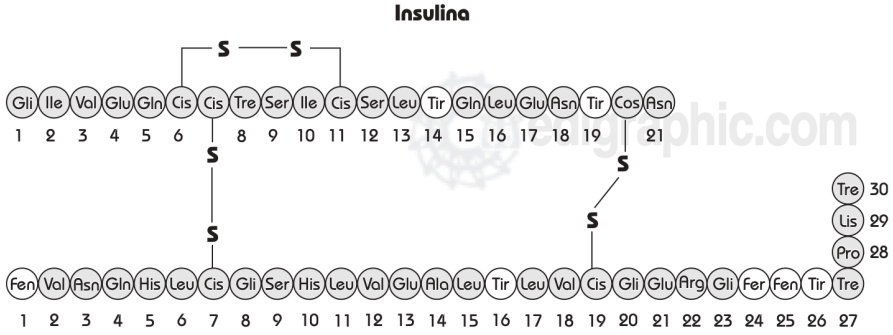


Figura 2. Insulina. Los aminoácidos en círculos vacíos son los susceptibles a hidroxilación por el radical HO•.

demostrar por medio del radioinmunoanálisis (RIA) modificaciones en los epítopos de la molécula. Este ensayo es el mismo que se utiliza para cuantificar insulina en los laboratorios clínicos.
La cuantificación de insulina por RIA, es un aspecto que invita a la reflexión, ya que las concentraciones de insulina de un paciente diabético, posiblemente sean diferentes a las reportadas por el laboratorio.
Se puede decir que de los 28 residuos de los aminoácidos susceptibles a daño por las ERO en la insulina, en este trabajo se confirmó que por lo menos 7 pueden ser modificados, esto puede significar una evidencia más en el conocimiento de la patología de la diabetes mellitus; si tomamos en cuenta que se ha reportado que la insulina glicada en sólo 3 aminoácidos (ε amino de la lisina y los dos aminos terminales de la glicina y de la fenilalanina) disminuye su función en un 40%,13 la suma de estos dos efectos de oxidación y glicación de la insulina, más la posibilidad de que la insulina forme aductos con productos de oxidación, aunado a la baja

capacidad antioxidante del paciente diabético y el estrés oxidante agudo en el que permanece, debido en parte a que las proteínas glicadas forman radicales libres por autooxidación de la glucosa. Todas estas características de daño molecular pueden contribuir a las complicaciones del diabético, incluyendo a la aterosclerosis asociada, y a las disfunciones endotelial y vascular.Se ha reportado que las complicaciones de la diabetes como la neuropatía y la retinopatía, están relacionadas con el estrés oxidativo, lo que nos hace pensar que una mejor capacidad antioxidante del paciente diabético no sólo disminuiría las complicaciones, sino que la insulina no sería dañada y su función biológica sería eficiente.
Estos hallazgos demuestran que el estrés oxidativo puede considerarse como un importante coadyuvante en la progresión y evolución de la diabetes mellitus y que debe ser cuidado junto con la alimentación.

Ácido desoxirribonucleico (ADN). Ocurren fenómenos de mutaciones y carcinogénesis, hay pérdida de expresión o síntesis de una proteína por daño a un gen específico, modificaciones oxidativas de las bases, delecciones, fragmentaciones, interacciones estables ADN-proteínas, reordenamientos cromosómicos y desmetilación de citosinas del ADN que activan genes.
El daño se puede realizar por la alteración (inactivación/pérdida de algunos genes supresores de tumores que pueden conducir a la iniciación, progresión, o ambas de la carcinogénesis). Los genes supresores de tumores pueden ser modificados por un simple cambio en una base crítica de la secuencia del ADN.

SÍNTOMAS

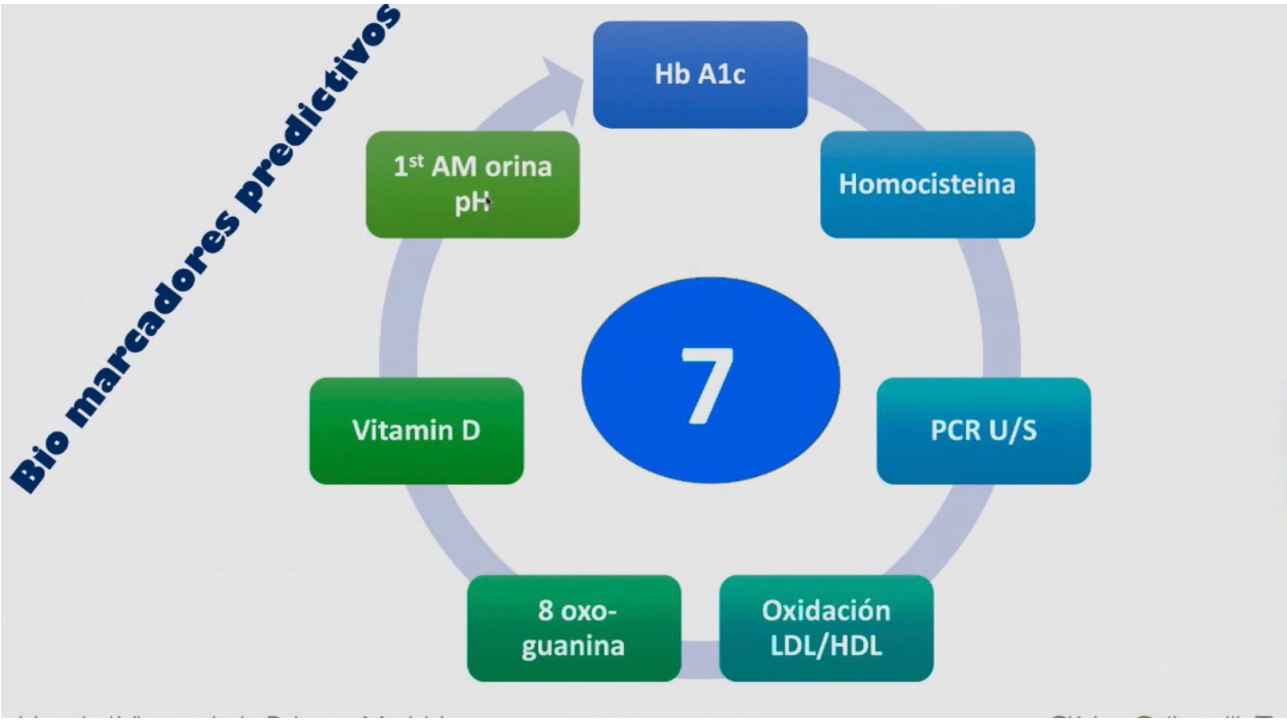
El estrés oxidativo donde primero afecta es en la actividad de las **mitocondrias,** lo cual conlleva que tengamos menos energía para funcionar ya que el organismo emplea la energía en intentar reparar el daño, con lo que pierde su capacidad de respuesta y tiene un buen metabolismo.
Los principales síntomas de un organismo afectado por **estrés oxidativo** son:

- **Envejecimiento prematuro**, nuestra piel pierde su tersura y aparecen arrugas y algunas manchas. También potencia todas las enfermedades relacionadas con el envejecimiento.
- Afectación del **sistema cardiovascular** con incremento de la **tensión arterial**, posible **insuficiencia del corazón** y en consecuencia hay una bajada de la resistencia al ejercicio y **debilidad muscular**.
- Síntomas en el Sistema Nervioso Central con **afectación cerebral** que produce **inestabilidad** y **alteraciones de la memoria**.
- A nivel osteoarticular se produce **dolor articular**, síntomas de rigidez e inflamaciones.

DIAGNOSTICO

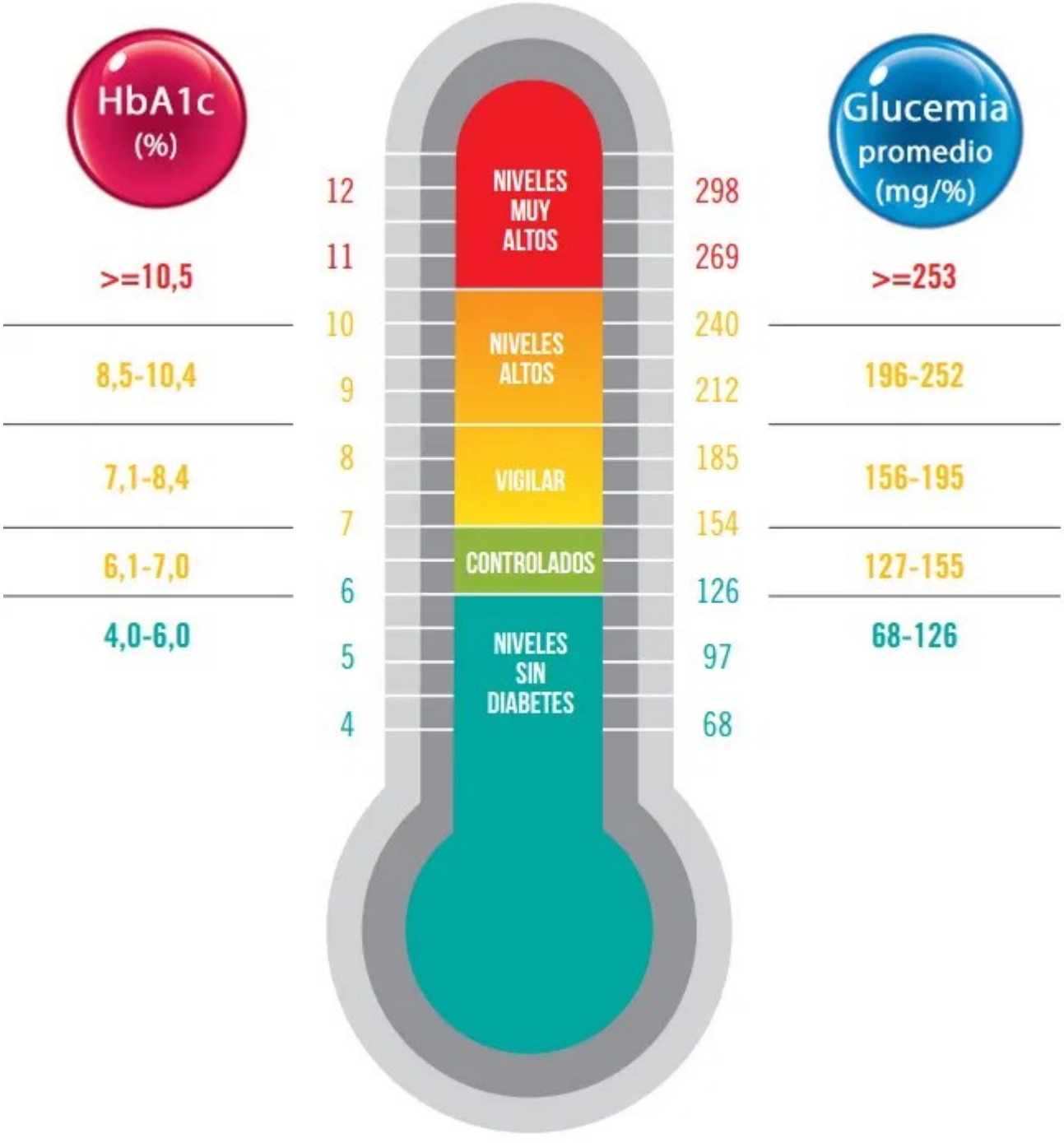
El Dr. Jose Luis Cidon Madrigal, medico Cubano radicado en España habla de la importancia de

BIOMARCADORES PREDICTIVOS DE ENVEJECIMIENTO PATOLOGICO



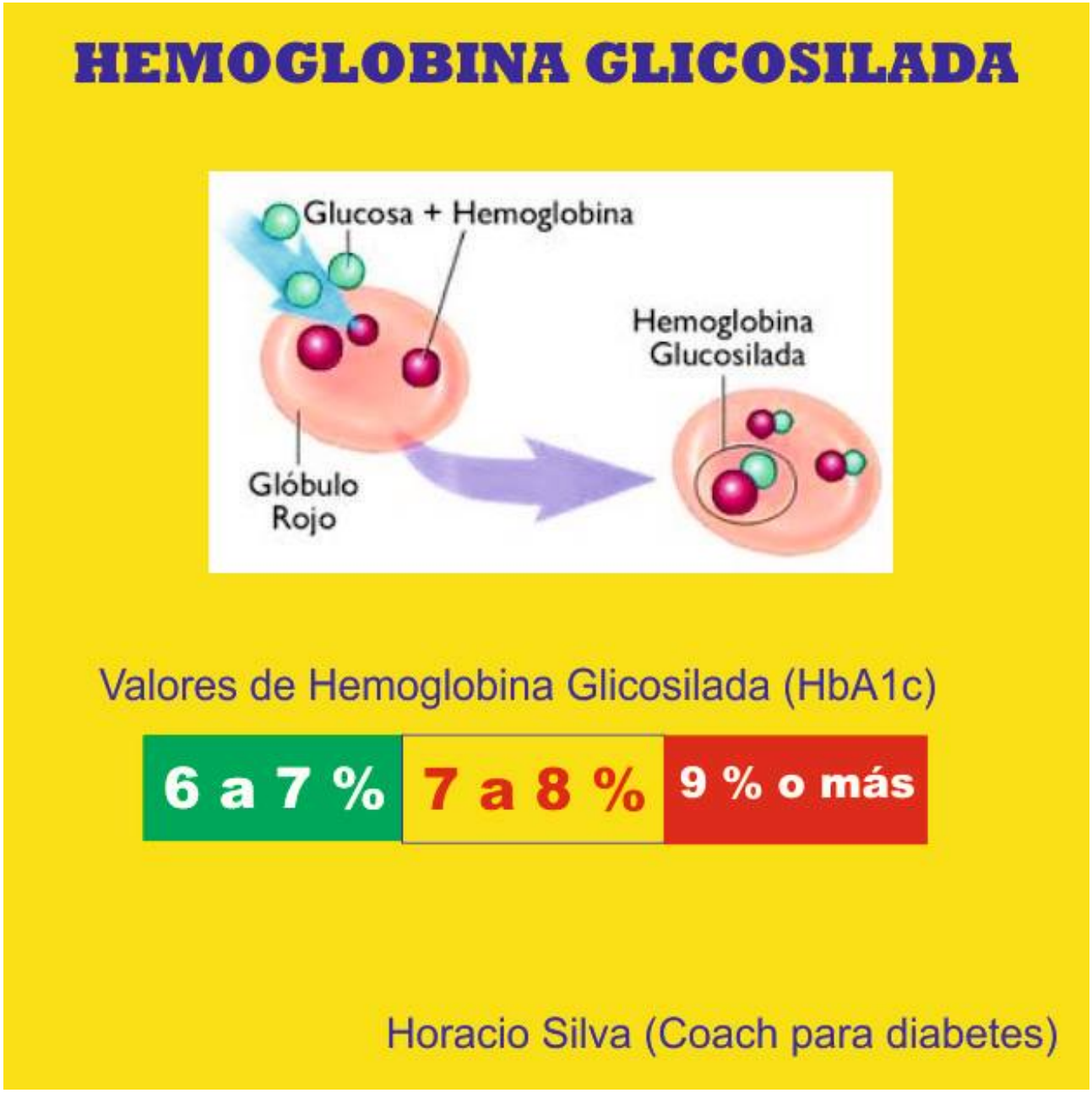
Hb Glicosilada

Los niveles de esta nos hablan de cuatro factores de importancia, Glucosa, Insulina, Energia y Metabolismo. Los niveles altos de glucosa circulante van a provocar la Glicacion de proteínas no solo de la hemoglobina. Lo que es muy dañino para la actividad de las proteínas. La hiperinsulinemia nos llevara a un estado de inflamación. Por ultimo nos habla de cuanta energía tenemos disponible y como esta funcionando el metabolismo y que cantidad de glucosa tiene disponible y no se esta desviando a la Glicacion.
El nivel aceptado como normal es entre 7% y 8%. En realidad los porcentajes de Hb Glicosilada están directamente relacionados con los niveles de Glucosa en sangre. Lo ideal es tener niveles de glucemia en ayunas entre 80 y 90 mg/dl que corresponden a niveles de Hb.Glicosilada de menos de 5%.
Con niveles no muy altos de Hb Glicosilada ya se produce aumento de Insulinoresistencia, Hiperinsulinemia compensadora , activación de la 5 Delta Desaturasa lo que provoca la generación de Acido Araquidonico y Eicosanoides Proinflamatorios. Aumento de COX 1 y 2, Factor Vascular de Crecimiento Endotelial



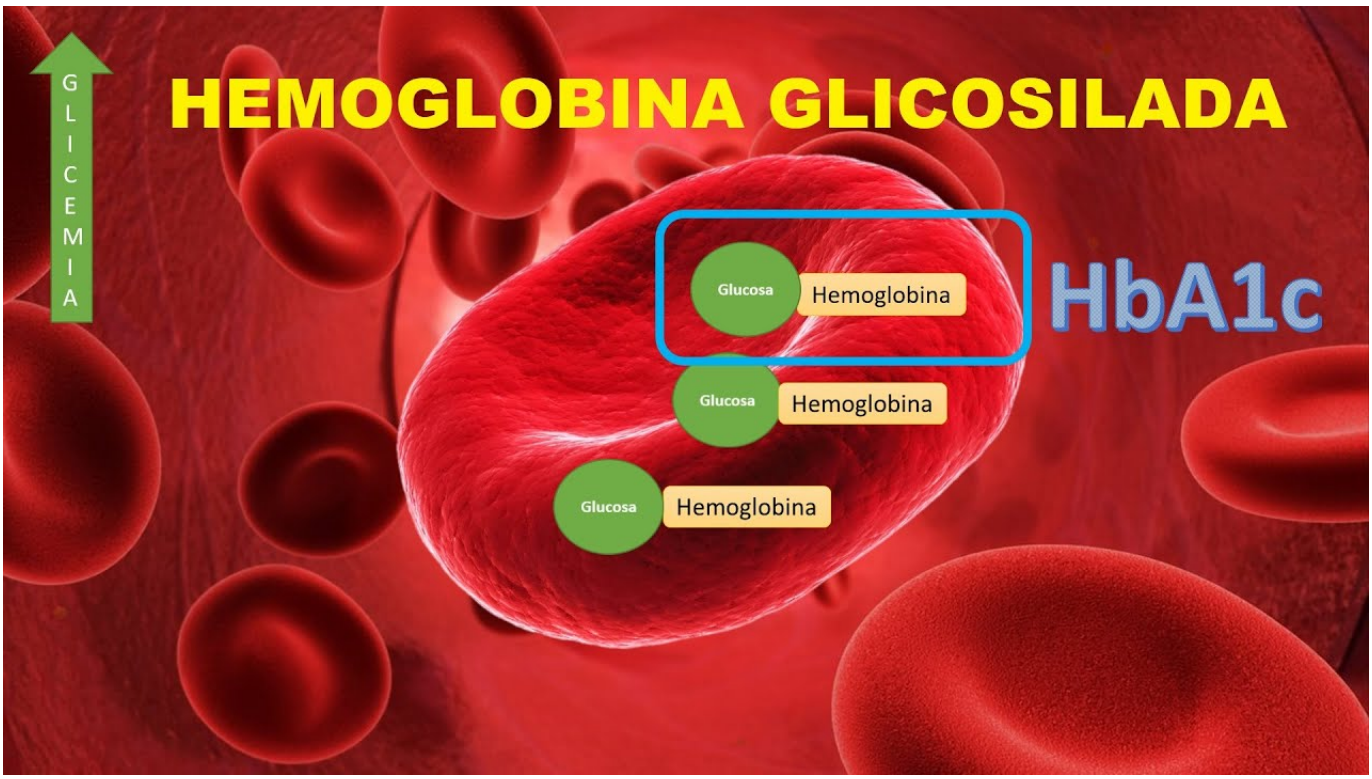
(VEGF) Pg E2, Malolnildialdehido, Tromboxano A2 y A4 lo que favorece fenómenos pretromboticos arteriales

Aumenta también la actividad de la 5 Lipooxigenasay del Leucotrieno B4 que provocan el aumento de producción de Histamina, Serotonina y Bradiquinina.
Todos esto evidencia un estado de Stress Oxidativo muy importante.

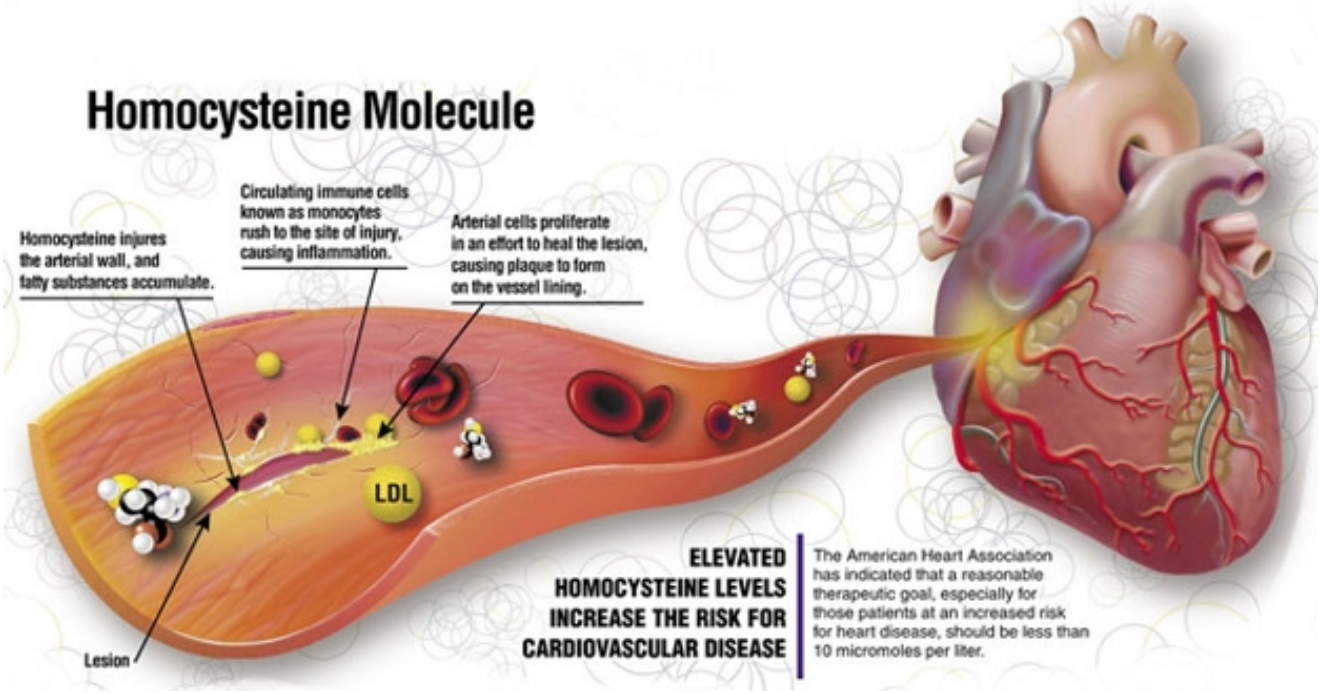


La hiperglucemia genera daño a nivel tisular por varios mecanismos categóricamente demostrados:
Por la autooxidacion del la glucosa, aumento de la bioactividad del sorbitol, por aumento de la función mitocondria lo que genera un aumento del radical superoxido y aumento los AGEs (productos de glicacion avanzada). Se produce un aumento la señalización del stress con aumento de actividad de Oxidonitrico Sintetasa, aumento

de Citosinas Inflamatorias de NADPH, NADH Oxidasas, aumento de la Fosfofructoquinasa(PKC) que a su vez provoca aumento del Anion Superoxido y esto provoca Oxidación del LDL Colesterol generando Aterogenesis, Peroxidacion Lipidica, daño al ADN, oxidación de proteínas y disminución de la producción de Oxido Nitrico con la consiguiente vasoconstricción y deterioro del árbol arterial.
Esto requiere iniciar rapidamente un tratamiento sobre las causas:
1.- Dieta con baja carga glucemica.
2.- Ayuno intermitente.
3.- Actividad fisica lipolitica.
4.- L- Carnosina 500 mg 3 veces por día (es un dipeptido que se encuentra en músculo, corazón y cerebro, disminuye la glicacion de las proteinaspor lo que es utilizada para mejorar el nivel cognitivo.
5.- Pycnogenol 50 a 100 mg/dia es un antioxidante autorecuperable tanto intra como extracelular que atraviesa la barrera hematoencefalica.



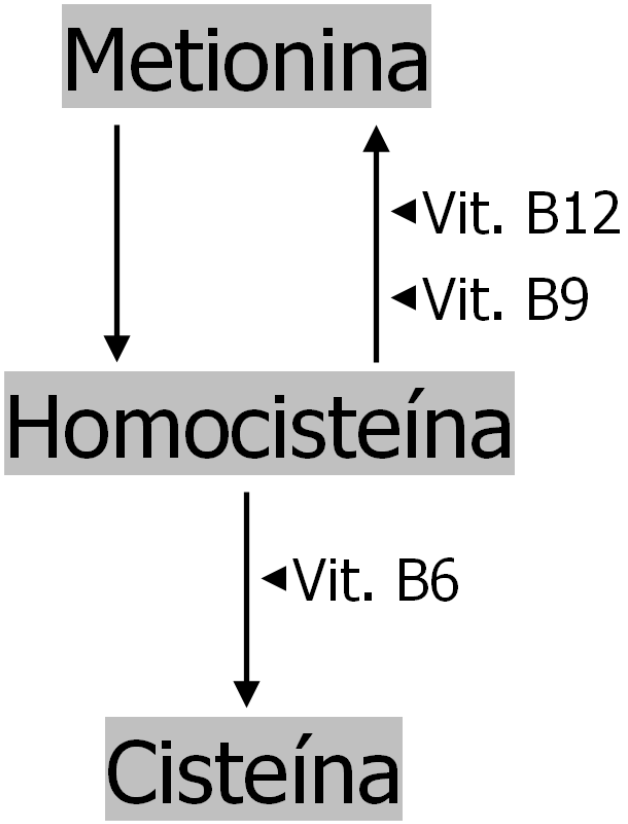
Homocisteina
Relacionada directamente con Metilacioln y Demetilacion (Expresion Genica, Epigenetica y Capacidad Detox.
Se ven niveles altos de Homocisteina en Depresión, Osteopenia, Osteoporosis,Abortos Espontáneos, Eclampsia, Cancer y Fundamentalmente en **Enfermedad Cardiovascular.**



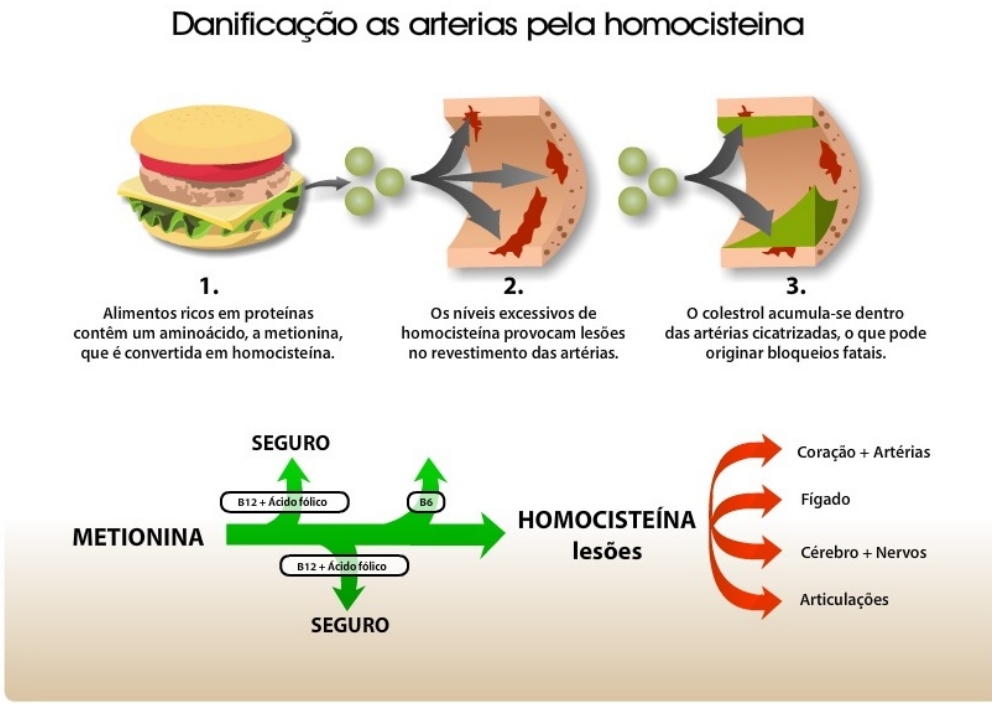
La Homocisteina esta elevada en la enfermedad cardiovascular y es mas tóxica al ciclarse en Homocisteina Tiolactona (HCYs T). Aumenta el plegamiento proteico (S o N). **La N Homocisteinilacion** es patognomonica de trastornos cardiovasculares y neurológicos ya que provoca trastornos estructurales by funcionales en las proteínas. Proteínas **Homocisteiniladas S (Colesterol HDL y LDL).** Genera Stress Oxidativo.

La Homocisteinilacion del Colesterol LDL aumenta la susceptibilidad a la oxidación y respuesta de macrofagos generando Celulas Esponja (Foam Cells) consideradas el primer paso en la génesis de la lesión arterioesclerotica.
A nivel del Fibrinogeno, al Homocisteinizarse interviene Benin la formación de trombos resistentes a los mecanismos de lisis.
La Homocisteinilizacion del Endotelio genera Disfuncion Endotelial.
Los niveles de Homocisteina en el plasma tienen una relación directa con la Supervivencia de pacientes con enfermedad de la Arteria Coronaria, siendo el nivel de corte de 6 micromol/litro y no de 8 y hasta 12 o 15 micromoles /litro como se considera hasta ahora.

La Homocisteina Es Un Aminoacido Sulfurado Que Se Origina En El Metabolismo De La Metionina, Es Una Molécula Muy Agresiva Para El Endotelio Arterial.
Numerosos estudios demuestran que el exceso de homocisteina plasmatica se asocia a un riesgo aumentado de enfermedad coronaria, vascular cerebral y periférica independientemente de otros factores de riesgo aterogenico convencionales como el tabaco, la hipertensión arterial y la diabetes.
La causa principal del aumento de Homocisteina plasmatica es el deficit de Acido Folico, Vitamina B6 y Cobalaminas (B12), la insuficiencia renal y el hipotiroidismo.
Los niveles altos de Homocisteina plasmatica ademas de los trastornos arteriales predispone a la trombosis venosa y el tromboembolismo pulmonar.
El hallazgo de que la Homocisteina es un factor de riesgo cardiovascular es de gran trascendencia clínica ya que un porcentaje significativo de pacientes con

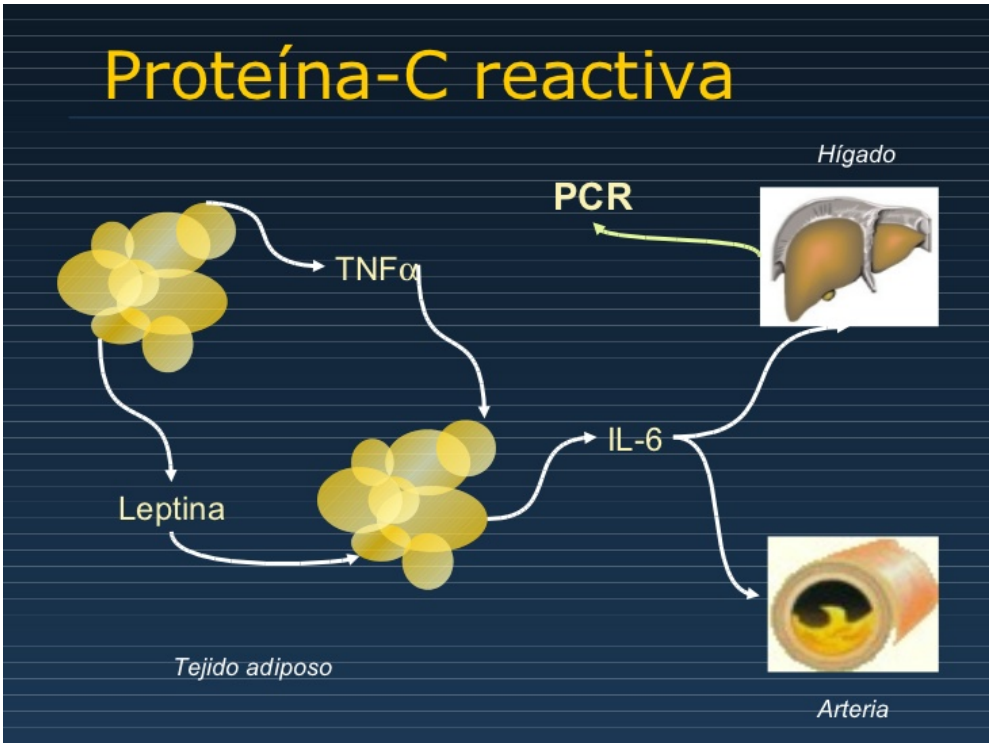


enfermedades isquemicas NO presentan los factores de riesgo considerados clásicos y por lo tanto es necesario buscar en ellos otras causas tratables de su enfermedad. Considerando ademas que en estudios utilizando Estatinas como hipolipemiantes en la prevención de recurrencias isquemicas fallecen o sufren recurrencias de la enfermedad isquemica a pesar de mantener niveles normales de LDL y Trigliceridos es de fundamental importancia detectar en todo paciente vascular.



Tratamiento
1.- Vitaminas B6(Piridoxina) B9(Acido Folico) y B12(Hidroxi o Cianocobalamina).
2.- SAME (S Adenosil Metionina) que es un cosustrato que interviene en la transferencia de grupos metilo).
3.- Clorhidrato de Betaina.
4.-. Trimetil Glicina.
5.- Dimetil Glicina
6.- Bajar el aporte de Metionina (Ła principal fuente son las carnes rojas y esta comprobado que las dietas vegetarianas generan protección cardiovascular siendo esta unas de las principales razónes.

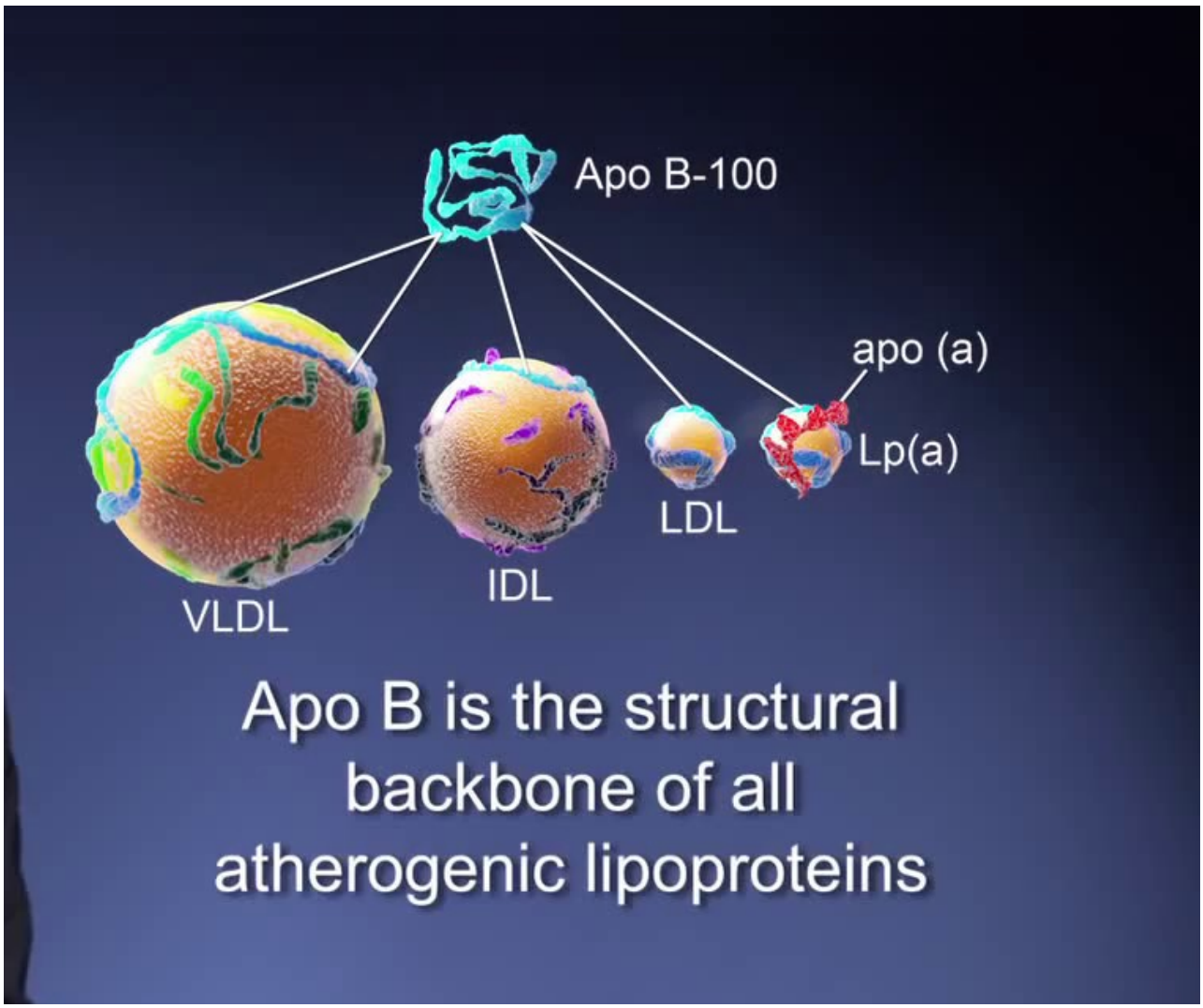
Proteina C Reactiva Ultrasensible
Es Indice de Inflamación y capacidad de reparacion.
Es una proteina reactante de fase aguda, es improbable que se produzca la reparación de un tejido afectado con niveles altos de PCR Us.Es un marcador de inflamación y normalmente su síntesis hepática esta por debajo de 1mg/litro.



Se ha demostrado que brinda información en cada uno de los niveles de **Riesgo Cardiovascular** de acuerdo a la escala de Framingham:
Menos de 1mg/litro. **Riesgo Bajo**
Entre 1 y 3 mg/litro. **Riesgo Medio**
Mas de 3mg/litro. **Riesgo Alto**
El valor predictor se incrementa cuando la evaluación se hace asociada con el Perfil Lipidico.
Son numerosos los factores que aumentan los niveles de PCR Us

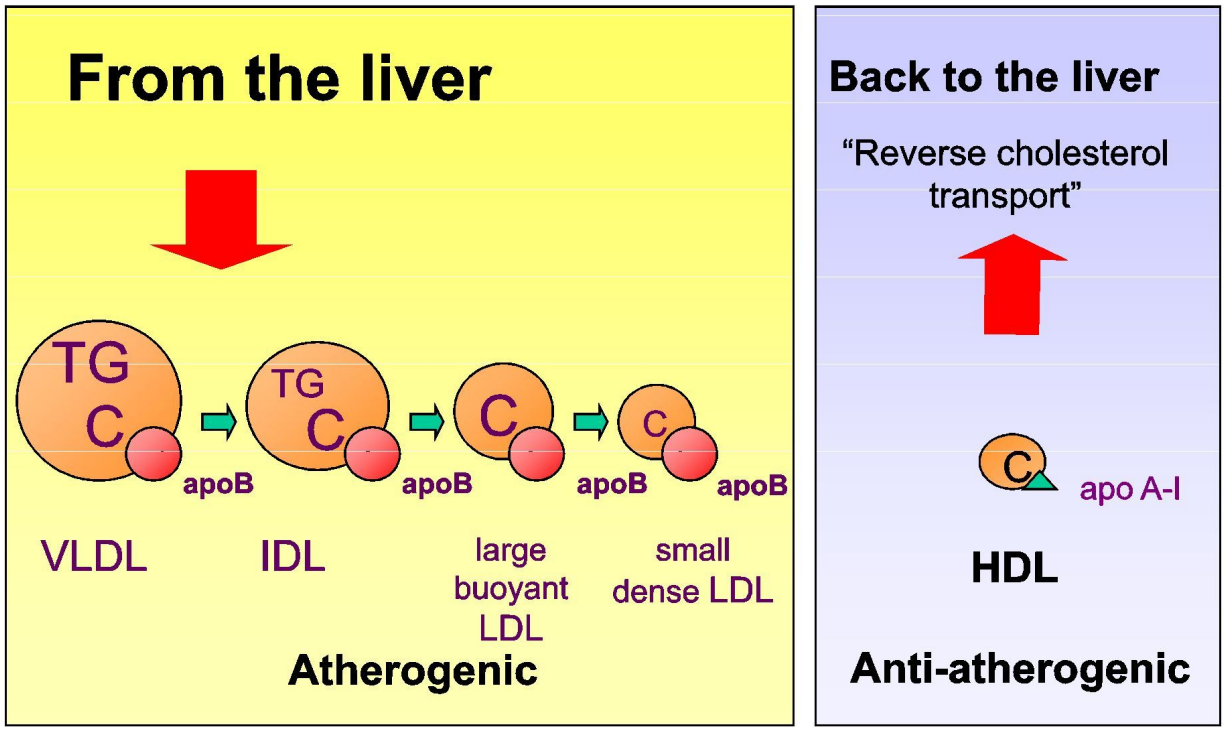
Siempre que haya niveles altos de PCR Us hay disfunción endotelial. En esta caso estudiar los niveles de NTF Alfa, Acidos Grasos en eritrocitos(Araquidonico, Eicosapentanoico y Palmitoleico)

Oxidación de LDL/HDL
Nos informa sobre la suficiencia de antioxidantes, stress oxidativo y actividad de radicales libres. Es predictiva sobre la posibilidad de formación de placas ateromatosas en las arterias en el futuro.Los Acidos Grasos Poliinsaturados(PUFAs) actuan como amplificadores de las citoquinas pro o antiinflamatorias como Lipoxinas, Protectinas y Resolvinas
Se establecen Tres tipos de Riesgo Aterogenico
Riesgo I: Colesterol LDL/Colesterol HDL. Menor a 3
Riesgo II: Colesterol Total/Colesterol HDL. Menor a 5
Riesgo III:Colesterol Total/Trigliceridos. Entre 0,95 y 1,30
Riesgo IV:Apolipoproteina B/Apoloipoproteina A1 Hasta 0,8 Riesgo Bajo.
Entre 0,8 y 1,2 Riesgo Moderado
Mas de 1,2 Riesgo Alto



Una Apolipoproteina es una proteina que contiene y transporta lípidos en la sangre. Por ejemplo APO A1 Se une al receptor HDL, APO B se liga con las LDL
La Apoloipoproteina B es un tipo de Lipoproteina que transporta Colesterol LDL y Triglicéridos en la sangre y es considerada como una de las que tiene mayor poder

aterogenico.Tiene gran capacidad para penetrar las paredes arteriales y favorece la llegada de Colesterol al endotelio actuando como elemento desencadenante de la formación de ateromas. Se sintetiza en 2 formas principales APOB 48 y APOB 100, la APOB 48 se produce en Intestino Delgado mientras que la APOB 100 es de síntesis Hepatica y tiene un importante rol en el riesgo de ateroesclerosis y enfermedad cardiovascular.
La APOB se encuentra en todas aquellas partículas indicadas como Aterogenicas, como el Colesterol LDL, VLDL, IDL y los Quilomicrones. Por lo tanto los niveles elevados de Apolipoproteina B se relacionan con niveles también elevados de Colesterol Total y Colesterol LDL.



La determinación combinada de ApoA1 y ApoB y el **cálculo de la relación ApoB / ApoA1** permite reconocer trastornos del metabolismo lipídico y el riesgo existente en desarrollar aterosclerosis y cardiopatías coronarias, complementando de forma excelente la determinación clásica de Colesterol HDL y LDL. Esto ha llevado en los últimos años a desarrollar estudios epidemiológicos los cuales han demostrado que **la medición de la relación entre ambas lipoproteínas es un notable predictor independiente de riesgo cardiovascular**, una alta concentración de ApoA1 y una baja concentración de ApoB están claramente correlacionadas con una reducción del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares.

8 Oxo Guanina

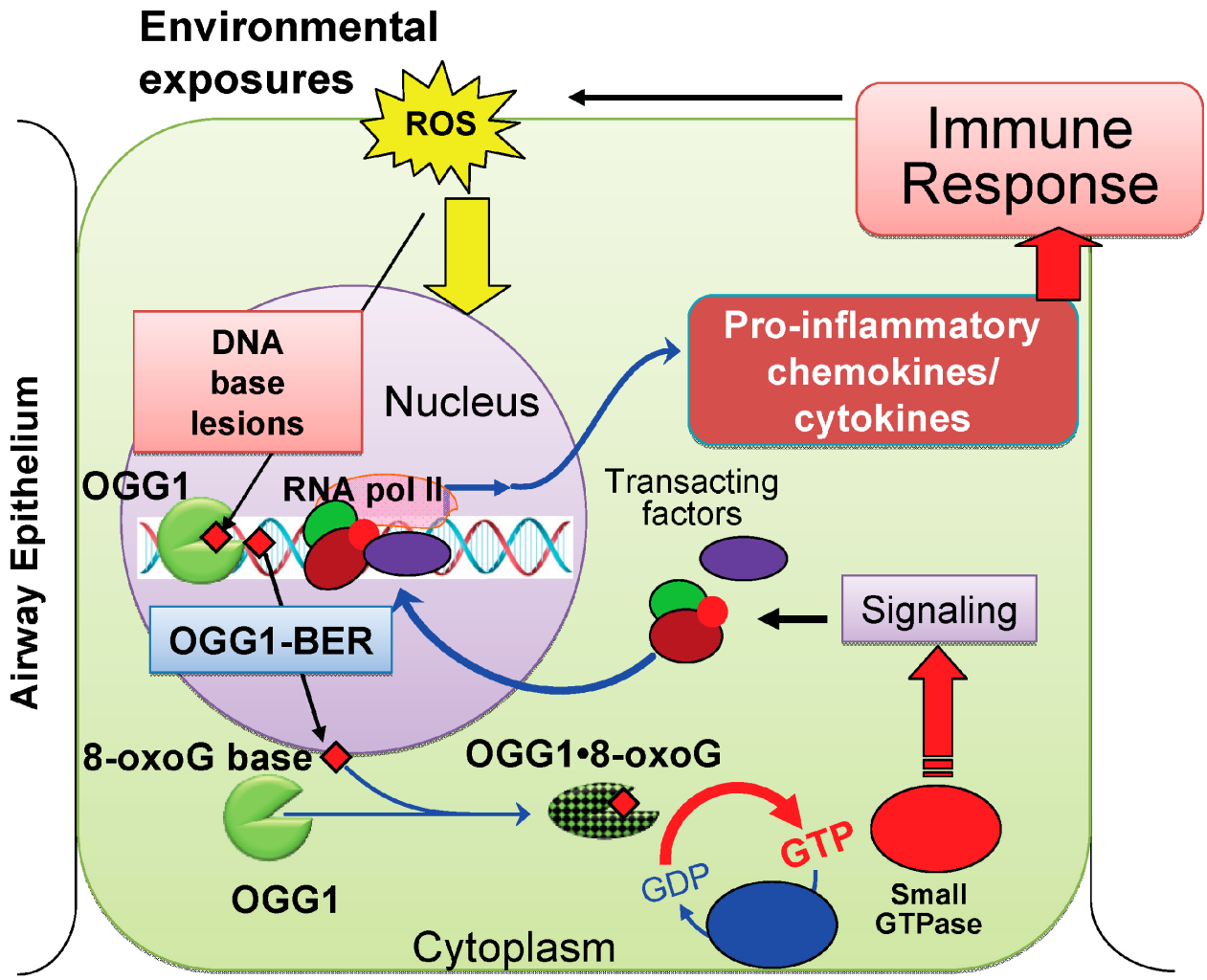
Indica capacidad antioxidante y de la posible lesión en el ADN. Tiene su propio ritmo circadiano y dependiendo de la hora del día en que se encuentre elevado habla de la alteración de una u otra funcion. El Acido Desoxiribonucleico(ADN)es la macromolec ula que contiene la información genética. Sus unidades básicas son los nucleotidos que están formados por una base nitrogenada que puede ser Guanina(G) , Citosina(C), Timina(T) o Adenina(A) y un anillo de desoxiribosa.

El emparejamiento de bases nitrogenadas de Watson y Creekimplica que la Guanina se une a la Citosina (G-C) y la Adenina se une a la Timina (A-T).

El ADN es la molecula que contiene la información de nuestro organismo siendo esta información utilizada para dos funciones:

1.Replicar el propio ADN para transmitir esa información genética a las células hijas.

2.Expresion de las proteinas mediante esa información.

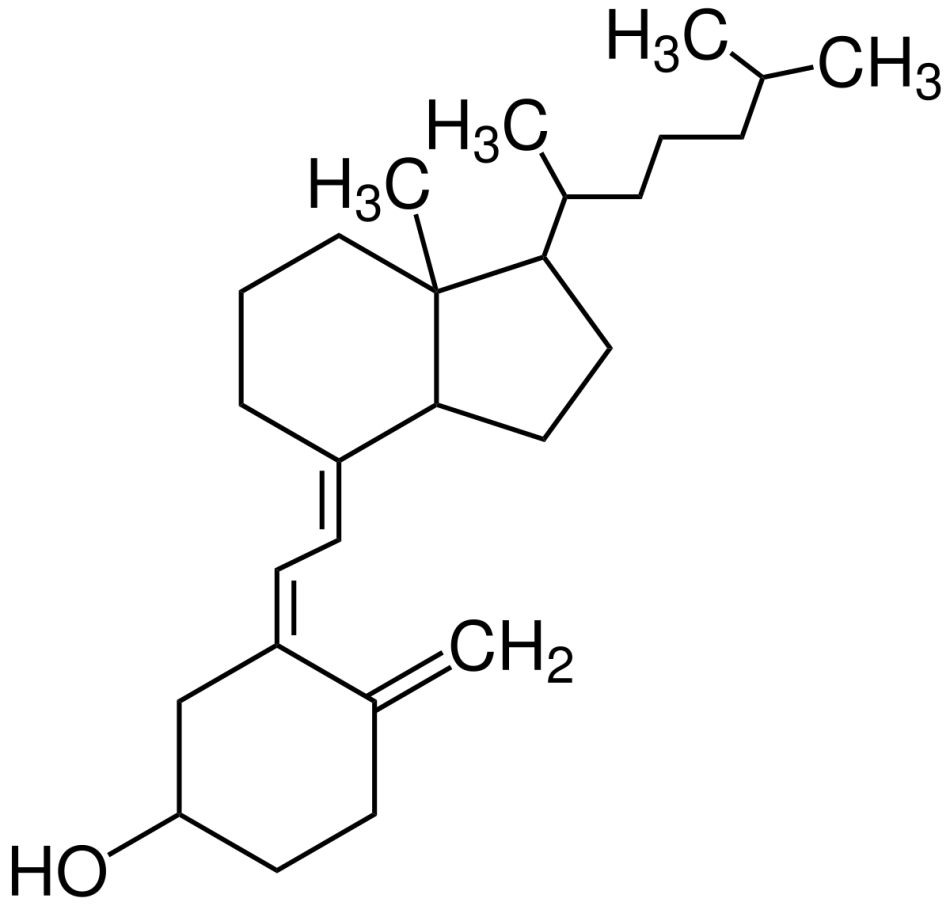


Vitamina D3

Acción pleiotropica , modulación de la comunicación celular. Muy importante sobre todo en relación con los procesos oncológicos. Modulador de NF Kapa-Beta. Control de inflamación crónica.

La vitamina D3 la incorporamos con la dieta como vitamina D2 (Ergocalciferol)que es de origen vegetal y D3 que es de origen animal.Por acción de la UVB a nivel de la piel es transportada al hígado donde se transforma en 25 Hidroxi Vitamina D que es la que se mide y sus niveles tienen que estar por encima de 60 Ng/dl.

Es transformada en Prostata, Mama, Pulmon, Colon y Celulas Inmunes 1,25 (OH)2D que actua por un lado en la prevención del crecimientocelular(Prevención del Cancer) y por otro en la regulación de la funcion inmunepreviniendo la Diabetes 1, Esclerosis Múltiple y Artritis reumatoide (Autoinmunes). Por otro lado en Riñon también se convierte en 1,25(OH)2D relacionado con regulación del metabolismo del calcio, músculo, regulación de la presión arterial y producción de insulina.



Esta vitamina depende de los niveles de colesterol.

Modula la Adhesión Molecular Celular mediante las Cadherinas.

Modula la comunicacion celular.

Protege la salud cerebral, de los vasos sanguíneos ósea.

Tiene Propiedades Antineoplasicas.

Modula el Sistema Inmune (Nivel 90 ng/ml)

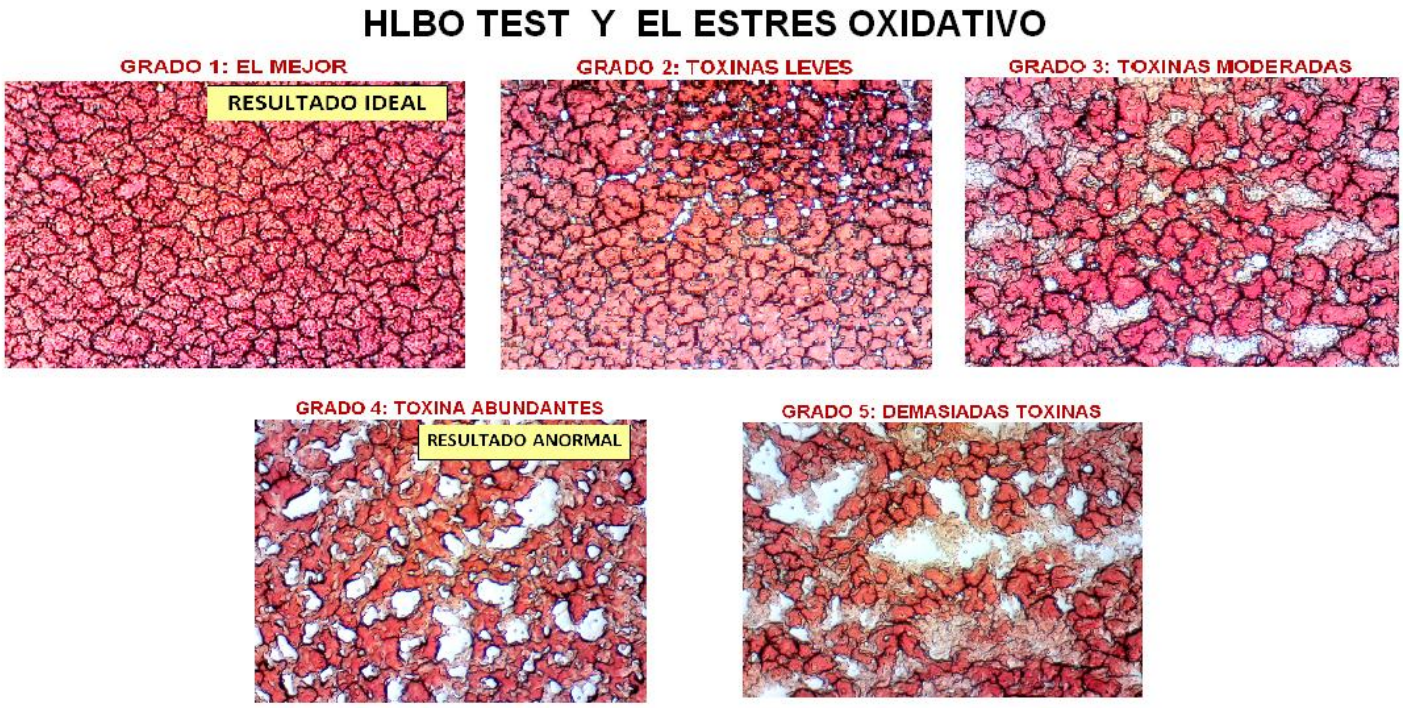
Regula el 3% del Genoma.-
Hay deficiencia por falta de exposición a la luz solar.
En raza negra porque la melanina inhibe la síntesis de 25Ho Vito D
La fuente mas importante es la piel por acción de UVB.

Ph Primera Orina de la Mañana.
Tiene que tomarse la muestra después de por lo menos 6 horas de descanso. Es indice del Status Mineral Celular del organismo y del riesgo de acidificación intracelular (Acidosis Metabólica).
El exceso de acidez (entre 5 y 6,4) es frecuente entre quienes cenan tarde y consumen mucha proteína animal. Se asocia con agotamiento matutino por dificultad para que empiece a elevarse el cortisol matinal.
El Ph Neutro (entre 6,5 y 7,5) es considerado zona de confort y se produce una reparación saludable.
Ph Alcalino(entre 7,6 y 8)se ve en enfermedades catabólicas con destrucción tisular.

2.-DOSAJE DE MALONDIALDEHIDO
La concentración de dialdehído malónico en el suero normalmente es inferior a 1 μmol / l.
La concentración de dialdehído malónico en el suero sanguíneo refleja la actividad de los procesos de peroxidación lipídica en el cuerpo del paciente.
Se ha detectado aumento de MDA en suero en patologías como infarto de miocardio, insuficiencia respiratoria aguda e insuficiencia hepática, pancreatitis aguda, colecistitis, obstrucción intestinal aguda, sepsis, lesión cerebral traumática, y otras enfermedades. Las razones del aumento del MDA en la sangre se encuentran en el proceso oxidativo de base.
El MDA se forma porque los radicales libres comienzan a destruir agresivamente los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas celulares, el MDA une los grupos amino de la proteína con los lípidos formados a partir del Acido Araquidonico y provoca la formación de complejos de lípidos y proteínas que no son capaces de disolverse (lipofuscina). El sistema inmune no puede ignorar estas formaciones fisiológicamente dañinas, por lo que comienza el proceso inflamatorio.

3- TEST HLBO:
Es el estudio o análisis de la morfología de las gotas de sangre coaguladas sobre un portaobjetos con la ayuda de un microscopio de mediana potencia, para valorar el proceso oxidativo dentro del organismo, así como la alteración de los factores de coagulación producido por patologías o bacterias".La nomenclatura de este test formada por 4 letras que corresponden a las iniciales de sus creadores H (Dr. Heitan, pionero en este test, que indagó en el estudio los efectos que provocaban los radicales libres del CÁNCER sobre una gota coagulada), L (del Dr. Lagarde discípulo de Heitan), B (del Dr. Bradford, que abrió un amplio abanico de estudio de las

enfermedades con este test) y finalmente la O (del Dr. Oxwald, introductor de este test en Europa).



4.- NIVEL DE RADICALES LIBRES EN SANGRE

Los valores oscilan entre <250 U. Carr en personas con valores normales hasta >420 U. Carr en personas con Fortísimo Estrés Oxidativo.

Los niveles de Hidroperóxido en los individuos medidos por la prueba d-ROMs tienen una distribución unimodal que va de 250 a 300 U CARR (entre 20 y 24 mg/dL H2O2). Las unidades de medida se indican con las iniciales "U CARR", Unidades Carratelli, llamadas así por el químico e investigador italiano Mauro Carratelli. Las UNIDADES CARRATELLI (U CARR) : corresponden a 0.08mg/100ml H2O2. La tabla de parámetros se muestra a continuación:

U CARR Nivel de estrés oxidativo 300-320 Rango límite

d-ROMs test fast – Reference values	
250 - 300	**Normal Value**
301 – 320	**Border Line** Value
321 – 340	**Low** Level of oxidative stress
341 – 400	**Middle** level of oxidative stress
401 – 500	**High level** of oxidative stress
> 500	**Very high level** of oxidative stress
Unit of measure: U. Carr 1 U. Carr = 0.08 mg H_2O_2/dl	

5.- El BAP (POTENCIAL BILOGICO ANTIOXIDANTE)
Siendo > 2200 para personas normales. Valores por debajo de 1800 se relacionan directamente con una reducida eficiencia de la barrera antioxidante plasmática.

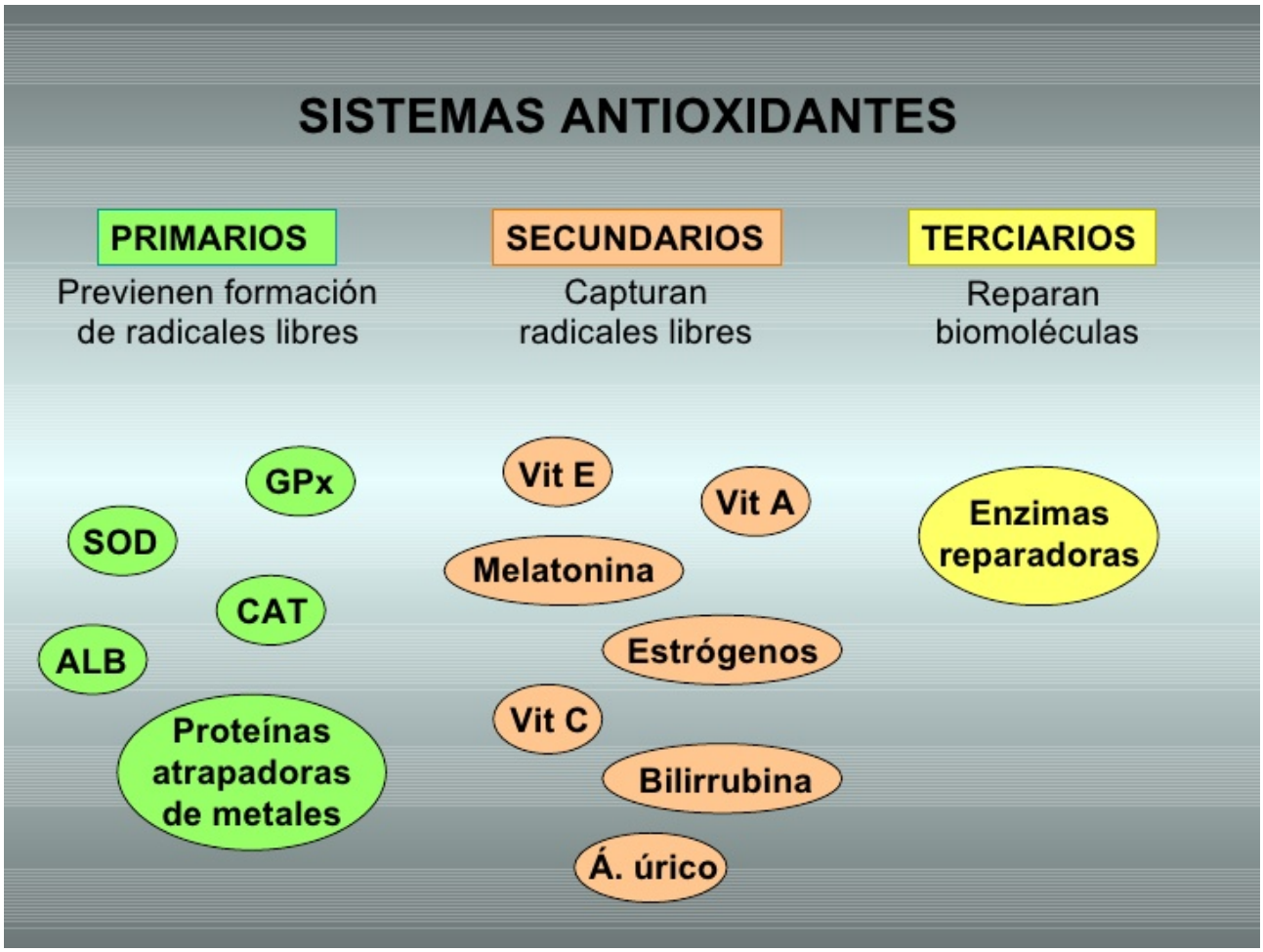
SISTEMAS DE DEFENSA ANTIOXIDANTE

El sistema de defensa antioxidante está constituido por un grupo de sustancias que al estar presente en concentraciones bajas con respecto al sustrato oxidable, retrasan o previenen significativamente la oxidación de este. Como sustrato oxidable se pueden considerar casi todas las moléculas orgánicas o inorgánicas que se encuentran en las células vivas, como proteínas, lípidos, hidratos de carbono y las moléculas de ADN. Los antioxidantes impiden que otras moléculas se unan al oxígeno, al reaccionar-interactuar más rápido con los radicales libres del oxígeno y las especies reactivas del oxígeno que con el resto de las moléculas presentes, en un determinado microambiente -membrana plasmática, citosol, núcleo o líquido extracelular. La acción del antioxidante es de sacrificio de su propia integridad molecular para evitar alteraciones de moléculas -lípidos, proteínas, ADN, etc.- funcionalmente vitales o más importantes. Su acción la realizan tanto en medios hidrofílicos como hidrofóbicos. Actúan como eliminadoras (Scavengers), con el objetivo de mantener el equilibrio prooxidante/antioxidante a favor de estos últimos. Los antioxidantes exógenos actúan como moléculas suicidas, ya que se oxidan al neutralizar al radical libre, por lo que la reposición de ellos debe ser continua, mediante la ingestión de los nutrientes que los contienen.
Las **defensas antioxidantes** existentes en el cuerpo son suficientes y adecuadas para prevenir un daño sustancial a los tejidos, sin embargo, no hay un exceso ilimitado de estas sustancias, y una sobreproducción de **radicales libres** por un ejercicio continuado o una caída en el nivel de las **defensas antioxidantes** produce los daños conocidos que llevan al **estrés oxidativo**.
Todas las células están permanentemente produciendo **radicales libres**, moléculas con electrones desapareados es un proceso natural y constante. El daño que los **radicales libres** provocan en los diferentes tejidos, se debe a que ellos reaccionan químicamente con los lípidos, proteínas, carbohidratos y ADN.
Los factores medioambientales también producen estrés oxidativo como es la contaminación ambiental, el tabaquismo activo y pasivo, tomar el sol, el consumo excesivo de alcohol (factor de riesgo también del hígado graso) y la exposición a sustancias tóxicas

Sistemas de defensa antioxidante

El organismo ha adquirido a lo largo de la evolución mecanismos de defensa contra los radicales libres. Estos mecanismos intentan prevenir la producción de radicales

libres, detener o retardar la reacción de oxidación en cadena que desencadena el radical, reparar los daños que causan a las macromoléculas o degradar las lesionadas. Los mecanismos antioxidantes suelen actuar de forma coordinada, ejercen su función en localizaciones subcelulares concretas, y se agrupan en dos sistemas de defensa antioxidante: sistema enzimático y sistema no enzimático.



EL SISTEMA ANTIOXIDANTE ENZIMATICO constituye la primera y mejor línea de defensa contra los radicales libres. Está integrado por tres enzimas principales que trabajan en cadena para desactivar selectivamente radicales libres: superóxido dismutasa, (SOD), catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPx); otras tres enzimas, glutatión reductasa (GR), glutatión-S-transferasa (GST) y Γ-glutamil cisteinil sintetasa (GCS), sin ser estrictamente enzimas antioxidantes, colaboran indirectamente con la GPx ya que contribuyen a regular el *pool* intracelular de glutatión reducido (GSH), uno de los principales antioxidantes celulares no enzimáticos.

La SOD, de la que existen varios tipos en diversas localizaciones (mitocondrial, citosólica, fluidos extracelulares), cataliza la destrucción del radical superóxido, formando peróxido de hidrógeno como producto de una reacción que es acelerada unas diez mil veces por la SOD. Existen tres formas moleculares: SOD-1, que actúa

en el citosol y requiere cobre y zinc; SOD-2, en la mitocondria y precisa de manganeso, y la SOD-3, localizada en el espacio extracelular y precisa de cobre y zinc. La CAT y GPx neutralizan el peróxido de hidrógeno y los peróxidos lipídicos. La CAT contiene hierro en su sitio activo y se localiza en los peroxisomas (o en el citosol de los glóbulos rojos); en células sin peroxisomas es una enzima citosólica; además del peróxido de hidrógeno es capaz de neutralizar peróxidos lipídicos, transformándolos en alcoholes inertes. La GPx es la enzima más importante para eliminar peróxidos en las células de los mamíferos, desarrollando múltiples funciones para la protección de los tejidos frente al daño oxidativo, preservando el ambiente intracelular en un estado reducido; necesita GSH como cofactor, el cual, en presencia de radicales libres, se oxida bajo el control de la enzima convirtiéndose en glutatión oxidado (GSSG).

A pesar de que, por sí mismas, ninguna de las tres enzimas es capaz de impedir la acción de uno de los radicales libres más agresivos y nocivos que se conocen, el radical hidroxilo, sin embargo, su acción conjunta sí puede hacerlo, al evitar que la combinación o acción de otros radicales generen este último. Finalmente, la GR regenera los depósitos intracelulares de GSH, a partir de GSSG y poder reductor, el NADPH. La GST cataliza la conjugación de xenobióticos, radicales libres y toxinas

con GSH y, por último, la GCS es la enzima limitante en la biosíntesis hepática del GSH.

EL SISTEMA ANTIOXIDANTE NO ENZIMATICO está integrado por una serie de sustancias que, aun estando presentes a bajas concentraciones, en presencia de compuestos oxidables (como ADN, proteínas o lípidos), se oxidan antes que éstos, y retrasan, inhiben, amortiguan o previenen su oxidación, la producción de radicales libres o los efectos deletéreos de éstos. El sistema antioxidante no enzimático incluye una larga serie de compuestos de bajo peso molecular, siendo los más importantes el

Tabla 1. Clasificación de los antioxidantes según el sitio donde ejercen su acción

Intracelular	Membrana	Extracelular
Superóxido dismutasa	Vitamina E	Ceruloplasmina
Catalasa	Betacarotenos	Transferinas
Peroxidasa	Ubiquinol-10	Lactoferinas
DT-deafarasa		Albúminas
GSH		Haptoglobinas
Proteínas que ligan metales		Vitamina C
Sistemas proteolíticos		Ácido úrico
Vitamina C		Vitamina E

Tabla 2. Clasificación de los antioxidantes, según origen

Origen	Acción
1. Exógenos	
Vitamina E	- Neutraliza el oxígeno singlete

	- Captura radicales libres hidroxilo
	- Captura O2
	- Neutraliza peróxidos
Vitamina C	- Neutraliza el oxígeno singlete
	- Captura radicales libres de hidroxilo
	- Captura O2
	- Regenera la forma oxidada de la vitamina E
Betacarotenos	Neutraliza el oxígeno singlete
Flavonoides, Licopenos	
2. Endógenos	
Enzimáticos	Cofactor
Superóxido dismutasa (SOD)	Cobre, sodio, manganeso
Catalasa (CAT)	Hierro
Glutatión peroxidasa (GPx)	Selenio
3. No enzimáticos	
Glutatión	Barreras fisiológicas que enfrenta el oxígeno a su paso desde el aire hasta las células
Coenzima Q	
Ácido Tioctico	Transportadores de metales (transferrina y ceruloplasmina)

glutatión reducido, la vitamina E (α-tocoferol), la vitamina C (ácido ascórbico y la vitamina A (trans-retinol/ß-caroteno). Además, los flavonoides, ácidos fenólicos, ácido α-lipóico, ácido úrico, bilirrubina, algunos azúcares y aminoácidos, coenzima Q o ubiquinona y varios derivados de ésta y una hormona, la melatonina, también forman parte de los antioxidantes no enzimáticos. El manganeso, selenio, cobre, hierro y otros minerales, al ser parte del sitio activo de las enzimas antioxidantes, juegan un papel importante en la defensa mediada por enzimas, sin ser verdaderos antioxidantes.Para mantener la vida necesitamos un nivel mínimo de energía y nutrientes para cubrir nuestras funciones normales. Además, para mantener la salud requerimos un plus para hacer frente a las posibles agresiones del medio. Este plus significa lo que proporcionamos a nuestro cuerpo a través de unos hábitos saludables de vida, en lo que se refiere fundamentalmente a la alimentación, el ejercicio físico y el nivel de estrés. Si lo que pretendemos es conseguir un mínimo impacto del paso del tiempo sobre nuestro cuerpo debemos cuidarnos a todos los niveles, y en alimentación esto pasa por llevar una dieta variada, equilibrada, suficiente pero sin

excesos y con aporte adecuado de minerales, vitaminas y sustancias bioactivas con propiedades beneficiosas.

Los antioxidantes tienen la función de frenar las reacciones de oxidación y esto se produce tanto en los alimentos como en los organismos vivos. Para frenar estas reacciones a nivel de la industria alimentaria se recurre a antioxidantes sintéticos y a la combinación de antioxidantes, pero nos centraremos en los antioxidantes que nosotros podemos tomar de forma natural con la alimentación y que pueden contribuir a un mejor estado de salud y a un posible efecto anti-envejecimiento. Destacaremos algunos antioxidantes:

Carotenoides

Son pigmentos de colores amarillos anaranjados y rojizos que encontramos en el mundo vegetal, aunque también los hayamos en vegetales de hoja verde. Los carotenoides más estudiados son el betacaroteno, el licopeno, la luteína y la zeaxantina.

El betacaroteno es una sustancia precursora de la vitamina A que nuestro cuerpo puede transformar si lo necesita.

La luteína y la zeaxantina parecen tener propiedades beneficiosas a nivel ocular.

El licopeno se considera eficiente frente a radicales libres que ocasionan daños especialmente en ojos y piel.

La ingesta de estos elementos mediante la alimentación no supone un riesgo y es beneficiosa pero no debemos acudir a la suplementación sin el consejo y supervisión de un profesional.

Encontramos carotenoides en verduras de hoja verde como las espinacas y las acelgas, y en frutas y verduras de coloración anaranjada, como las zanahorias, la calabaza, el mango, los nísperos, etc.

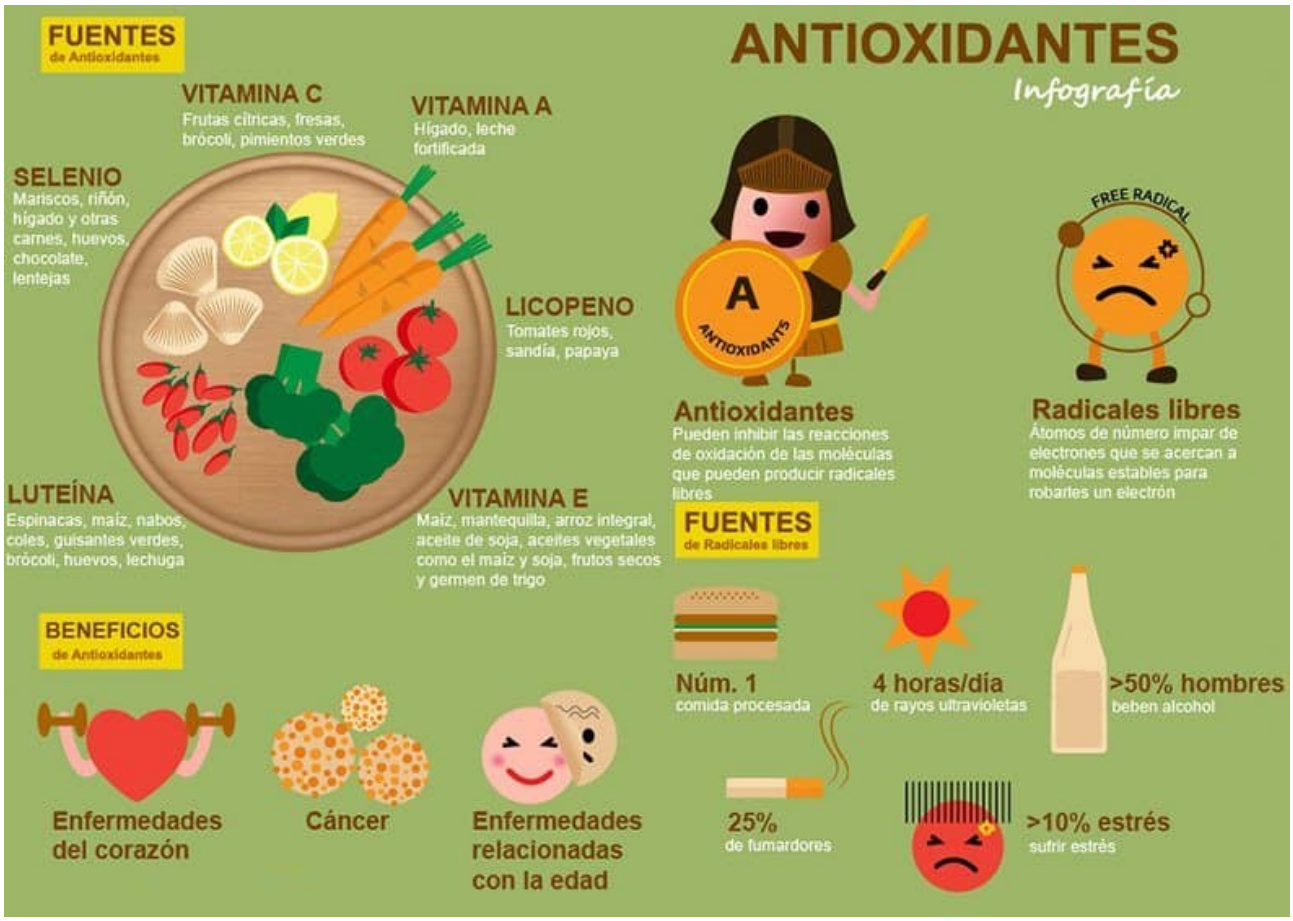
Tocoferoles y tocotrienoles

Se trata de una serie de sustancias de actividad vitamínica E. La vitamina E actúa fundamentalmente como antioxidante ya que frena la proliferación de radicales libres, **se regenera gracias a la vitamina C**, protege de la oxidación a los ácidos grasos y mantiene la permeabilidad de las membranas celulares. Actúa a nivel de la piel y por ello se le atribuye un efecto anti-envejecimiento.Se encuentran en los alimentos ricos en ácidos grasos poliinsaturados como el aceite de oliva y el de girasol, los frutos secos, el germen de trigo, el aguacate, la yema de huevo…

Ácido ascórbico o vitamina C

Tiene un importante papel en el metabolismo celular y además se le atribuye un papel en la protección de las mucosas y en la formación de colágeno, molécula relacionada con la eslasticidad de la piel. La vitamina C actúa en sinergia con la vitamina E potenciando su actividad antioxidante. Se encuentran en el perejil, frutas del bosque, cítricos, cebollino, kiwi, fresas, pimientos… y, en general, frutas y verduras, pero se oxida fácilmente, por ello para obtener los beneficios de la vitamina C debemos tomar estos alimentos crudos, y conservarlos en lugar fresco y protegido de la luz.

Polifenoles
Estos compuestos son naturales del reino vegetal y se conocen sobre todo por sus propiedades antioxidantes. Se trata de un grupo extenso de compuestos, antocianos, taninos, ligninas, flavonoides.
Los **antocianos** son pigmentos responsables del color rojizo y violáceo de muchas frutas y verduras como las frambuesas, cerezas, col lombarda, uva, etc.
Los **taninos** confieren una sensación astringente a los alimentos que los contienen, la



naturaleza los utiliza fundamentalmente como protección ya que muchos animales rechazan este sabor. Se encuentran en mayor proporción en frutos todavía verdes y van disminuyendo con la maduración. Están en manzanas, moras, uvas, hojas de té…
Las **ligninas** son compuestos estructurales que se hallan en paredes celulares vegetales.
Los **flavonoides** cubren muchas funciones en los organismos vegetales y han despertado interés científico por su actividad biológica en los humanos como antimicrobianos, antioxidantes, etc. Se encuentran en cítricos, plátanos, soja, guisante, regaliz, frutas rojas, uva, té, aceite de oliva, cacao, nueces, soja y frutas y verduras en general.

SINTESIS ANTIOXIDANTES EXOGENOS

Su ingesta es fundamental para mantener la salud en estado de plenitud. Pero, ¿cuál es, al detalle, la función que desempeñan en el organismo? Su papel como reductor del estrés oxidativo, un problema que se agrava con la edad, es lo que los hace tan esenciales. Comer verduras o frutas para asimilar estos compuestos es un factor clave para tener una vejez de calidad.

Todo el mundo habla de los antioxidantes y de sus efectos saludables pero son pocos los que conocen su estructura química, su procedencia y sobre todo lo que deberíamos hacer para incorporar a nuestro organismo estos agentes naturales tan protectores de nuestras células y tejidos. Básicamente, **los antioxidantes son compuestos sintetizados por las plantas en sus diferentes partes** (frutos, hojas, ramas, raíces, etc.) **caracterizados por poseer grupos hidroxilos (OH) unidos entre sí por anillos bencénicos**. Su presencia en los alimentos es fundamental no solo porque activan las propiedades organolépticas naturales, preservándolos, sino porque al ser ingeridos protegen de manera amplia y eficaz la salud del consumidor, previniendo el desarrollo de enfermedades tan graves como el cáncer, el infarto de miocardio, el ictus, los procesos neurodegenerativos y el sistema inmunológico. . Difícilmente entenderemos los efectos de los antioxidantes sin unas nociones básicas sobre el estrés oxidativo. En el metabolismo celular –en el que la glucosa reacciona con el oxígeno para producir energía en forma de adenosintrifosfato (ATP)– se produce simultáneamente la liberación de una serie de compuestos reactivos de oxígeno, a los que solemos llamar radicales libres, cuyos efectos sobre todos los elementos celulares (núcleo, membrana, citoplasma, mitocondrias, etc.) resultan gravemente deletéreos.

Es un proceso equiparable a la producción inevitable de los gases tóxicos que se liberan en los motores de explosión alimentados con combustibles fósiles. En un sujeto joven y sano, los radicales libres de oxígeno son rápidamente eliminados del interior de la célula por antioxidantes naturales, pero en enfermos crónicos o en ancianos esta eliminación es deficitaria, lo que conlleva la aparición de enfermedades crónicas, acelerando al mismo tiempo el envejecimiento.

¿Cuáles son los antioxidantes más habituales contenidos en los alimentos?

En líneas generales, podríamos dividirlos en tres grandes grupos:

1.- P**olifenoles**

2.- Carotenoides

3.- Vitaminas de los grupos C y E.

Polifenoles

Son los directamente responsables de la máxima actividad antioxidante de las frutas y verduras y también de ciertas infusiones y bebidas naturales. Dentro de ellos, podemos dividirlos en dos subtipos con propiedades y características diferenciadas: los que son:

1.-Flavonoides

2.- No Flavonoides.

Todos ellos muestran en su estructura química grupos OH unidos por anillos aromáticos. Es precisamente la presencia de grupos OH lo que les confiere sus propiedades antioxidantes ya que, dependiendo de las circunstancias, pueden ceder un átomo de hidrógeno (H+) o donar un electrón a un radical libre de oxígeno para saturarlo y neutralizarlo.

Algunos de ellos tienen también propiedades quelantes, es decir, que se adhieren a sustancias tóxicas, como el plomo, el cobre, el hierro, el cadmio y otros metales pesados eliminándolos por vía renal o digestiva.

No solo tienen propiedades antioxidantes per se, sino que además muchos de ellos han mostrado actividad antinflamatoria, antibacteriana, antiagregante plaquetaria (para evitar trombosis y embolias), potenciando además la acción del sistema inmunitario y facilitando la actividad de determinadas enzimas imprescindibles para una buena digestión.

Los flavonoides se subdividen, a su vez, en flavonas e isoflavonas, antocianidinas, flavanoles y flavanonas, todos ellos con propiedades antioxidantes de potencia más o menos similar.

Estas acciones son importantes porque no hay que olvidar que estos agentes tóxicos son los directamente responsables de más del 80% de enfermedades crónicas como la arterioesclerosis, la diabetes o la hipertensión arterial. Pero no solo los polifenoles ,flavanonas, todos ellos con propiedades antioxidantes de potencia más o menos similar.

Los llamados Polifenoles No Flavonoides están constituidos por alcoholes, ácidos fenólicos y estilbenos como el Resveratrol. Al igual que los Flavonoides, exhiben las mismas propiedades que hemos descrito anteriormente.

Su presencia es **abundante en frutas, verduras, cereales y legumbres, así como en algunas bebidas e infusiones como el té verde, el café**, el vino tinto y en otros productos como el chocolate con altas concentraciones de cacao. Existe abundante literatura científica que avala suficientemente las propiedades saludables de los polifenoles por sus variadas acciones a nivel celular y metabólico.

Carotenoides

Son pigmentos sintetizados por las plantas en el proceso de fotosíntesis cuya actividad principal es la neutralización de las especies reactivas de oxígeno (ROS) cuyo papel es determinante en el desarrollo y mantenimiento del estrés oxidativo celular. Su presencia en los alimentos es fácilmente reconocible por el color que confieren, ya que estos pigmentos otorgan tonalidades peculiares que van desde el amarillo al rojo pasando por el anaranjado o el violeta. Así pues, frutas y verduras como la zanahoria, la naranja, el melocotón, la mandarina, el tomate, la sandía, la papaya, incluso las coles de Bruselas, las espinacas o el brócoli son ricos en carotenoides aunque el pigmento de estas verduras quede enmascarado por las elevadas concentraciones de clorofila que contienen.

Desde un punto de vista estructural, se clasifican en carotenos (alfa y beta), licopeno, y xantofilas del tipo de la betacriptoxantina, luteína y zeaxantina. Tanto los carotenos alfa y beta como la betacriptoxantina son precursores de la vitamina A, lo que significa que al final de la cadena de transformación se convierten en vitamina A (retinol) cuyo **papel es fundamental para preservar la integridad de la retina y con ello una correcta visión y para mantener, también, en máxima actividad al sistema inmunitario**.

Para que los carotenoides tengan una buena absorción a nivel intestinal es necesario que ciertas grasas y sales biliares los liberen de la matriz que les une al alimento. De ahí que la ingesta de cierta cantidad de grasa (3-5 gramos) es necesaria para asegurar una buena biodisponibilidad.

Vitaminas

Vitamina C

El ácido ascórbico o **vitamina C está considerado como el más genuino de los antioxidantes**. Como el organismo humano, a diferencia de otros mamíferos, es incapaz de sintetizarla, es obligado extraerla en cantidades suficientes de los alimentos que consumimos a diario. Por ello, la vitamina C está catalogada como un nutriente esencial como también lo son los ácidos omega 3.

Sus acciones primordiales son la protección estructural de proteínas, lípidos e hidratos de carbono, y sobre todo preservan del estrés oxidativo a los ácidos nucleicos que conforman el ADN y el ARN. Sin su acción no podríamos sintetizar el colágeno y la elastina, componentes ambos de extremada importancia para el desarrollo y sostenimiento de vasos sanguíneos, tendones, huesos y ligamentos. De igual modo su papel es crucial en la síntesis de noradrenalina y carnitina y en la transformación del colesterol en sales biliares.

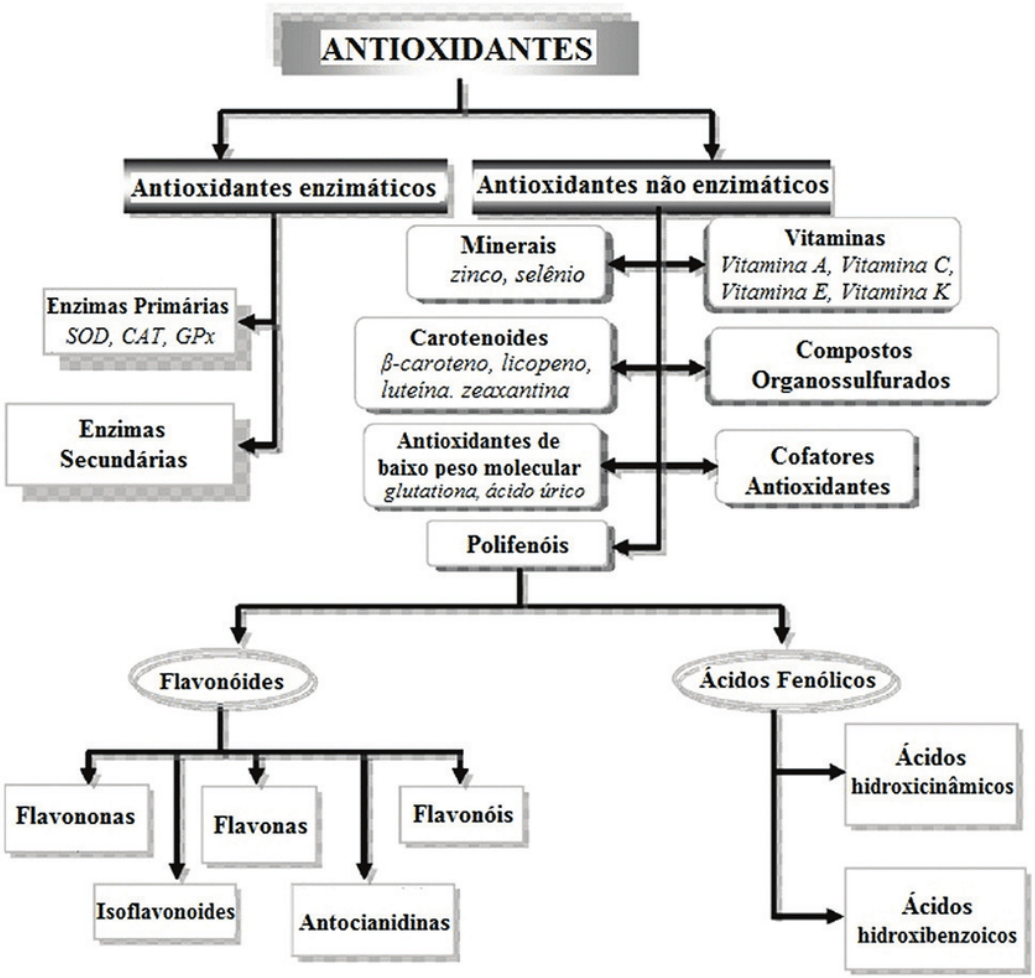
Las fuentes naturales de vitamina C son las frutas y las verduras, pero conviene tener en cuenta que la concentración de ácido ascórbico es muy variable de unas a otras. Entre las más ricas en vitamina C se encuentran la naranja, el kiwi, el limón, la

papaya, el melón, las fresas, los tomates y verduras como los pimientos, las coles de Bruselas, y en general verduras de hoja verde como el brócoli y la coliflor. **Cinco porciones diarias (3 de frutas y dos de verduras) aseguran un consumo mínimo de 200 mg**.

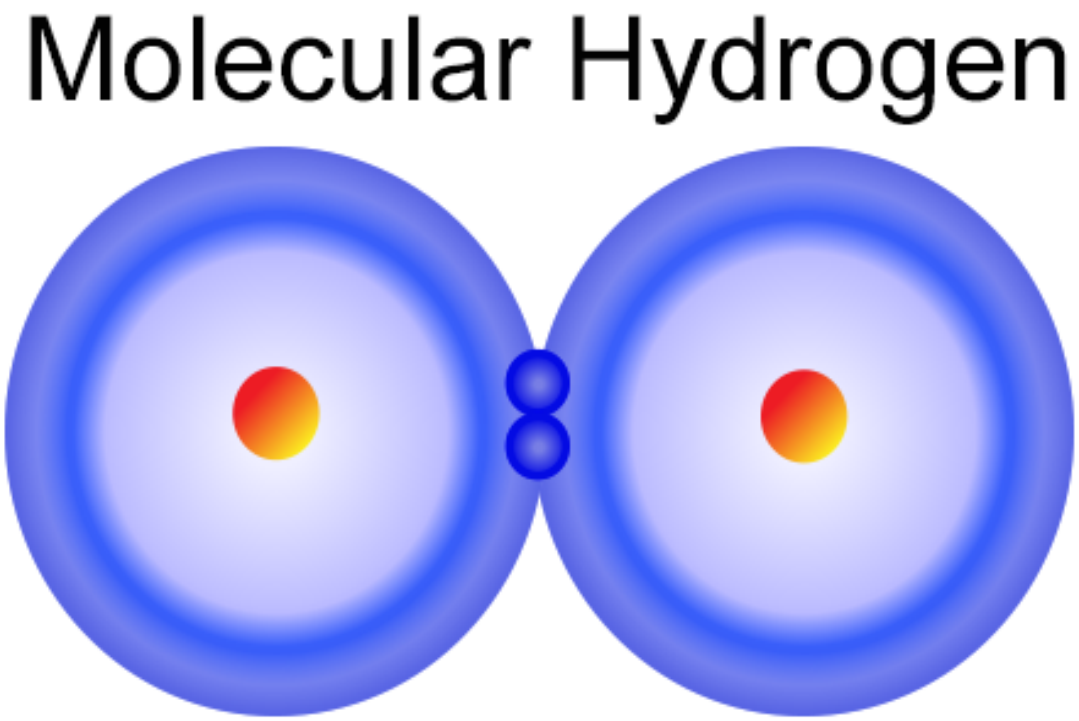
Vitamina E

Bajo el término de vitamina E se engloban dos compuestos moleculares bien diferenciados: los tocoferoles y los tocotrienoles. Al igual que los polifenoles, incluyen grupos OH en su estructura molecular enlazando anillos aromáticos. Son precisamente estas características químicas las que les confieren su poder antioxidante al donar átomos de oxígeno o neutralizar los radicales libres y las especies reactivas, estabilizándolos. En los alimentos ricos en vitamina E, la concentración de tocoferoles es muy superior a la de tocotrienoles.

De las experiencias científicas acumuladas, solo el alfatocoferol sería la única molécula del grupo con demostradas propiedades antioxidantes. Su papel es esencial en la preservación de la función y arquitectura de la membrana celular así como bloquear la oxidación del colesterol LDL (mal colesterol). Este, una vez oxidado, provoca un rápido desarrollo del proceso ateroesclerótico conducente a la formación intravascular de placas de ateroma que son las unidades estructurales clave de la arterioesclerosis oclusiva, favoreciendo con ello el infarto de miocardio, el ictus y la insuficiencia vascular de miembros inferiores.



TRATAMIENTO DEL ESTRÉS OXIDATIVO COMPLEMENTARIO CON HIDROGENO MOLECULAR Y OZONO



La mejor manera de contrarrestar la acción de los radicales libres y por tanto del estrés oxidativo es aportar los antioxidantes necesarios, vitaminas, minerales y enzimas que se sintetizan en el organismo a partir de determinados alimentos o mediante suplementos alimenticios como el cuya función es la de evitar que se produzca el daño celular.
Una forma natural de aumentar la defensa antioxidante es la **actividad física** moderada.
Existen estudios que demuestran que el tomar antioxidantes a través de la dieta o de

El hidrógeno es tres veces más denso en energía que la gasolina y constituye alrededor del 75 % de los gases del sol que irradian a nuestro sistema solar en forma de luz y calor. Es posible que el hidrogeno sea la molécula más pequeña del universo, pero impulsa la vida tal como la conocemos. Y ahora, los investigadores japoneses consideran que el hidrógeno molecular, o gas H_2 podría contener el secreto de la salud y longevidad.

Durante la última década, los investigadores japoneses han estudiado el potencial del hidrógeno.

Debido a que el hidrógeno es la molécula más pequeña del universo, puede penetrar fácilmente en todos los tejidos del cuerpo, incluyendo el cerebro y partes celulares, como las mitocondrias y núcleos.

Con base en más de 1 200 publicaciones científicas revisadas por pares sobre el hidrógeno molecular, los investigadores han informado que el hidrógeno podría beneficiar a todos los órganos. Y lo hace al focalizarse en el exceso de oxidación y apoyar una respuesta inflamatoria saludable.

Una de las características más distintivas del H_2 además de su tamaño de partícula y biodisponibilidad, es su selectividad como antioxidante.

El hidrógeno molecular reduce el exceso de radicales libres dañinos excesivos en el cuerpo de forma selectiva.

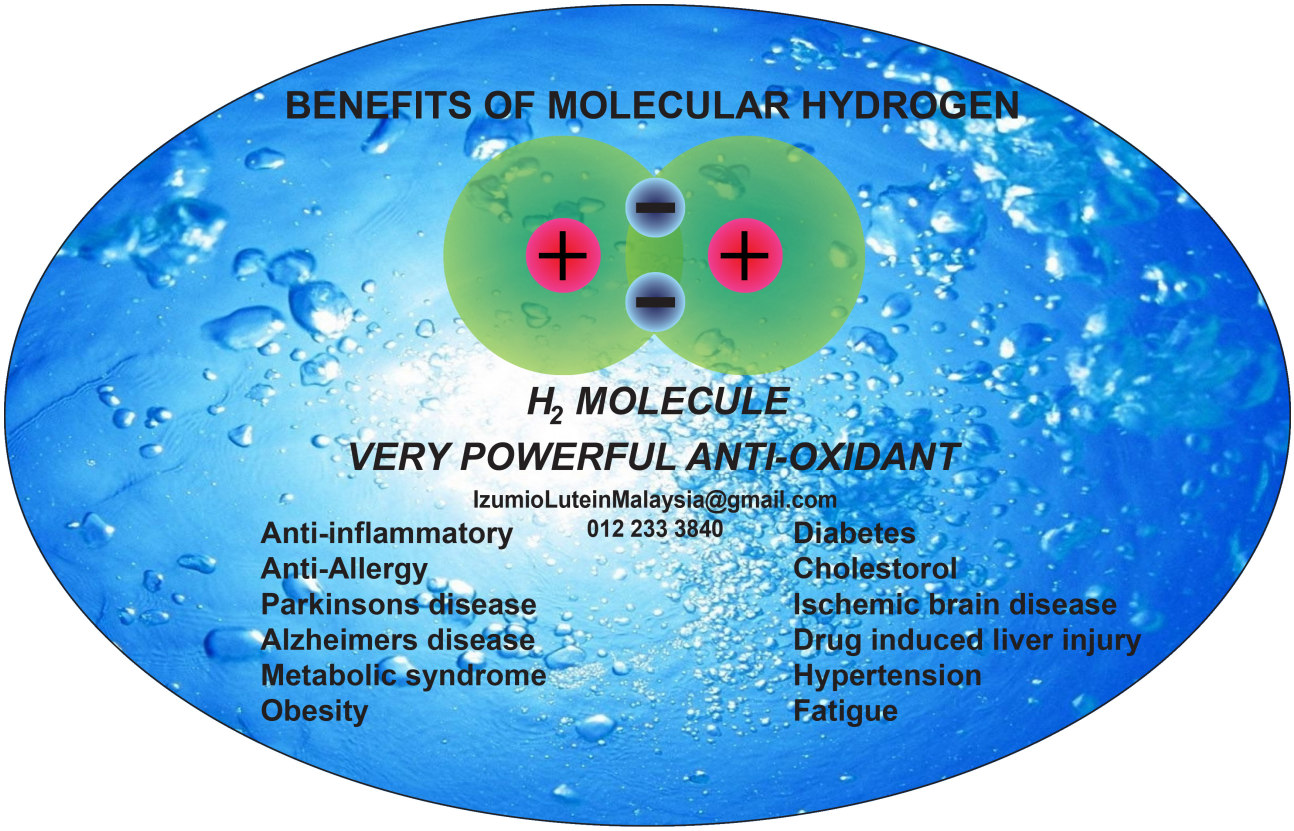
Durante la producción de energía normal, las mitocondrias son una fuente importante de las especies reactivas del oxígeno (ROS). El hidrógeno molecular protege directamente a las mitocondrias de los efectos dañinos de las ROS. El gas H_2 combate el exceso de estrés oxidativo, específicamente de los radicales **hidroxilo** y **peroxinitrito**, que son moléculas muy destructivas y dañinas para el ADN, las cuales son amplificadas por los EMFs. Y mejor aún, cuando el H_2 neutraliza un radical libre, no deja derivados tóxicos.

Lo mas importante es que el hidrógeno logra esto sin disminuir los niveles de algunas de las especies reactivas del oxígeno que son beneficiosas, como el **peróxido de hidrógeno, óxido nítrico o superóxido.**

El Glutatión es uno de los antioxidantes internos y esenciales del cuerpo. Sus niveles podrían disminuir por una mala nutrición, toxinas ambientales y estrés. Los niveles de glutatión también disminuyen conforme envejecemos.
Es mucho mejor para el cuerpo crear su propio suministro en vez de tomar suplementos de glutatión. Esto no solo es menos costoso y más conveniente, sino que las moléculas como el glutatión son muy difíciles de ingresar intactas en el torrente sanguíneo, y mucho menos en el interior de las células.

Una de las formas en que el hidrógeno molecular realiza su función metabólica es al activar la importante vía **Nrf2** que le **i**ndica al cuerpo producir sus propios antioxidantes, incluyendo al glutatión.

¿Qué es exactamente la vía Nrf2? Es un factor de transcripción que, cuando se activa, entra en el núcleo de la célula y se une al elemento de respuesta antioxidante en el ADN.



Luego, le indica al cuerpo que produzca enzimas protectoras de células que son beneficiosas, como el glutatión, superóxido dismutasa catalasa, glutatión peroxidasa, enzimas de fase II, hemo-1 oxigenasa y muchas otras. Es evidente que esta es la forma más idónea de crear los antioxidantes que el cuerpo necesita para poder evitar niveles demasiado altos de estrés oxidativo dañino. **El hidrógeno molecular le indica al cuerpo producir antioxidantes adicionales solo cuando hay un exceso de estrés oxidativo.** Estas dos funciones importantes de H_2, su selectividad antioxidante y la activación de la vía Nrf2, ayudan a limitar poderosamente el daño oxidativo que puede acelerar el envejecimiento y cambios celulares en las células y órganos. Existen diferentes formas de introducir gas hidrógeno, como las aplicaciones por vía intravenosas e inhalación o beber agua molecular rica en hidrógeno **.**

Los estudios japoneses que contaron con la participación de humanos han demostrado le relación entre beber agua hidrogenada y diversas funciones biológicas, por ejemplo:

Respuesta inflamatoria ya saludable.
Mejor salud celular.
Recuperación muscular óptima y más rápida en atletas de élite.

Mejor sueño y estado de ánimo.
Mayor comodidad y flexibilidad.
Mejor salud y apariencia de la piel.

Mayor energía y claridad mental.
Mejora en el metabolismo.
Regulación normal de los niveles de colesterol y glucosa.

El gas de hidrógeno molecular es insípido e inodoro, por lo que no se percibe ningún sabor u olor peculiar cuando se consume disuelto en agua. Y no cambia el pH del agua y el cuerpo.

El hidrógeno molecular, ingresa a su estómago y llega rápidamente a su sangre, alcanzando los niveles máximos en cuestión de minutos, abandona el sistema en una hora, sus efectos residuales podrían durar por horas, días e incluso semanas.

Tarda algunas horas en alcanzar su función antioxidante, ya que funciona a través de la vía Nrf2 y le toma un poco de tiempo estimular la expresión de los genes y crear antioxidantes.

El hidrogeno molecular Simula los efectos del ayuno o restricción calórica. Apoya los niveles saludables de la glucosa en la sangre, insulina y triglicéridos, similares a los efectos observados en la restricción alimenticia.

Suprime el aumento de peso en ratones, lo que sugiere que puede acelerar el metabolismo energético en humanos.

Los efectos del hidrógeno molecular son muy similares a los beneficios obtenidos del ejercicio. Además, el ejercicio ayuda a mantener o aumentar los niveles de glutatión. Los humanos hemos estado expuestos al hidrógeno durante toda la vida. En función de su alimentación y salud intestinal, las bacterias beneficiosas intestinales que fermentan la fibra pueden producir alrededor de 10litros de hidrógeno molecular al día.

OZONO

El ozono para uso medicinal es una mezcla de oxigeno-ozono, que se logra por el paso de oxigeno puro por una descarga eléctrica de alto voltaje y alta frecuencia. Esta reacción química, realizada por un equipo especial de electromedicina, produce un gas con distintas concentraciones de ozono, acorde a la patología y el tratamiento. El gas, al entrar en contacto con el organismo produce cambios químicos terapéuticos.
El oxígeno-ozono al entrar en la sangre reacciona con los ácidos grasos insaturados convirtiéndolos en ozónidos y luego en peróxidos. El hierro de la sangre actúa como catalítico. Esta reacción hace que la hemoglobina libere oxígeno adicional en el torrente sanguíneo, se puede comprobar por el leve aumento de la presión arterial y el

descenso de la presión venosa. Por otro lado, el aumento de los peróxidos favorece la oxidación celular y fortalece el sistema inmunológico.

El ozono cura porque mejora el metabolismo en forma integral. Por un lado, la circulación sanguínea mejora en los tejidos afectados. Por otro, el transporte de oxigeno y, por lo tanto el suministro de energía a las áreas inflamadas, es mejorado. Y también el sistema inmunológico es influenciado o estimulado de forma positiva.

El ozono también tiene un efecto vacuna, por cuanto fragmentos de virus, parcialmente destruidos, pueden funcionar como estímulo en la producción de anticuerpos. Además, como el ozono induce a una mayor agresividad de los leucocitos, hace que los virus sean atacados más rápidamente y con mayor fuerza. También actúa como antitóxico, sin destruir los tejidos. Y por último, el ozono no

puede ser inactivado por sistemas enzimáticos y por eso actúa sobre cualquier tipo de agresor.
Cuando el ozono se introduce en el organismo, se disuelve rápidamente (es diez veces más soluble que el oxígeno) en el agua del plasma, en los fluidos extracelulares, en la fina capa de agua que cubre la piel o en las mucosas del intestino, vagina, etc. Reacciona inmediatamente con diferentes biomoléculas generando un conjunto de mensajeros importantes [especies reactivas del oxígeno (ERO) y productos de oxidación lipídica (POL)] para luego desaparecer. En estas reacciones se generan peróxidos orgánicos, peróxido de hidrógeno (H2O2), ozónidos y aldehídos, los cuales en cantidades adecuadas y controladas ejercen diferentes acciones biológicas que le confieren al ozono un conjunto de propiedades terapéuticas
Se conoce que un exceso de radicales libres es dañino, sin embargo, el ozono induce **un pequeño, controlado y transitorio estrés oxidativo,** que lejos de producir daño estimula los sistemas de defensa antioxidante, aspecto este que no debe ser confundido con el **estrés continuado y progresivo (estrés crónico)** que se mantiene en muchas patologías. Este efecto precondicionante del ozono es capaz de reequilibrar el estado Redox alterado en el organismo por algún estímulo patológico

Otros de los efectos biológicos del ozono son: mejora la circulación sanguínea y los procesos de oxigenación, modula el sistema inmunológico, regula el metabolismo, efecto germicida (bactericida, virucida, fungicida y antiparasitario) e interviene inhibiendo la síntesis y liberación de autacoides o sea de mediadores químicos de la inflamación. Es importante recalcar que estas variadas acciones biológicas alcanzan resultados terapéuticos cuando el ozono es aplicado a dosis adecuadas y por una vía no dañina para el organismo. De este modo, no se producen reacciones adversas ni daño genotóxico y el amplio espectro de efectos que genera, hace posible su aplicación en una gran diversidad de especialidades médicas y dentro de estas, en una disímil variedad de procesos patológicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Prakash M, Upadhya S, Prabhu R. Protein thiol oxidation and lipid peroxidation in patients with uraemia. Scand J Clin Lab Invest 2004; 64(6): 599-604.
2. Silvester JA, Timmins GS, Davies MJ. Photodynamically ge- nerated bovine serum albumin radicals: evidence for da-
mage transfer and oxidation at cysteine and tryptophan
residues. Free Radic Biol Med 1998; 24(5): 754-766.
3. Stadtman ER. Oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins by radiolysis and by metal-ca-
talyzed reactions. Annu Rev Bichem 1993; 62: 797-821. 4. Uchida K, Stadtman ER. Covalent attachment of 4-hydroxy- nonenal to glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogena- se. A possible involvement of intra- and intermolecular cross-linking reaction. J Biol Chem 1993; 268(9): 6388-6393.

5. Vogt W. Oxidation of methionyl residues in proteins: Tools, targets, and reversal. Free Radical Biol Med 1995; 18: 93-105.
6. Ortega-Camarillo C, Guzmán-Grenfell AM, Hicks JJ. Oxidation of gonadotropin (PMSG) by oxygen free radicals al- ters its structure and hormonal activity. Mol Reprod Dev 1999; 52: 264-268.
7. Gieseg SP, Simpson JA, Chariton TS, Duncan MW, Dean RT. Protein-bound 3,4 dihydroxyphenylalanine is a major re- ductant formed during hydroxyl radical damage to pro- teins. Biochemistry 1993; 32(18): 4780-4786.
8. Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. Clin Chim Acta 2003; 329(1-2): 23-38.
9. Bestervelt LL, Vaz AND, Coon MJ. Inactivation of ethanol- inducible cytochrome P450 and other microsomal P450 isoenzymes by trans-4-hydroxy-2-nonenal, a major pro- duct of membrane lipid peroxidation. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92(9): 3764-3768.
10. Steimberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witz-tum JL. Beyond cholesterol: modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. New England Journal of Medicine SUSTRAÍDODE-M.E.D.I.G.R.A.P.H.I.C 1989; 320: 915-924.
11. MorawietzH,RueckschlossU,NiemannB,DuerrschmidtN, VC EGDaAlleS,JC, IHDaEkMimIHK,PZAeRrkGowski HR, Sawamura T, Holtz J. Angiotensin II Induces LOX-1, the human endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. Circulation 1999; 100: ARAP 899-902.
12. Olivares-Corichi IM, Ceballos G, Ortega-Camarillo C, Guz-ACIDÉMOIB ARUTARETIL :CIHPARGIDEM-Grenfell AM, Hicks JJ. Reactive oxygen species (ROS) induce chemical and structural changes on human insulin in vitro, including alterations in its immunoreactivity. Frontiers in Bioscience 2005; 10: 838-843.
13. Wolff SP, Dean RT. Glucose auto-oxidation and protein modification. The potential role of auto-oxidative glycosyla- tion in diabetes. Biochem J 1987; 245(1): 243-250.
14. PennathurS,WagnerJD,LeeuwenburghC,LitwakKN,Hei- necke JW. A hydroxyl radical-like species oxidizes cynomol- gus monkey artery walt proteins in early diabetic vascular disease. J Clin Invest 2001; 107(7): 853-860.
edigraphic.com

Buja LM, Eigenbrodt EH. Apoptosis and necrosis. Basic types and mechanism of cell death. Arch Pathol Lab Med 1993;1208-14.
Fridovich I. Superoxide dismutases. Adv Enzymol 1974;41:35-48.
García de la Asunción J, Millán A, Plá R, Bruseghini L, Esteras A Pallardó FV, Sastre J, Viña J. Mitochondrial glutathione oxidation correlates with age-associated oxidative un damage to mitochondrial DNA. FASEB J 1996;10: 333-8.

Halliwell B, Gulterdge. Free radicals in biology and medicine. Oxford: Clarendon Press, 1989.
Harman, D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry, J Gerontol 1956;11:298-300.
Hazelton GA, Lang CA. Glutathione contents of tissues in the aging mouse. Biochem J 1980;188:25-30.
Jankovic BD. Neuromodulation. From phenomenology to molecular evidence. Ann NY Acad Sci 1994;1-38.
Miquel J, Economos AC, Fleming J y Johnson JE Jr. Mitochondrial role in cell aging. Exp Gerontol 1980;15: 579-91.
Re P, Bartley WA. Negative correlation between oxygen uptake and glutathione oxidation in rat liver homogenates. Biochem J 1969;114:5-9.
Shigenaga MK, Hagen TM y Ames BN. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. Proc Natl Acad Sci USA 1991;10771-8.
Viña J, Sastre J, Antón V, Bruseghini L, Esteras A, Asensi M. Effect of aging on glutathione metabolism. Protection by antioxidants. En: Emerit I, Chance B (editors). Free radicals and aging. Basilea: Birkhauser Verlag, 1992; 136-44.
Viña J. Glutathione: metabolism and physiological functions. Boston: CR