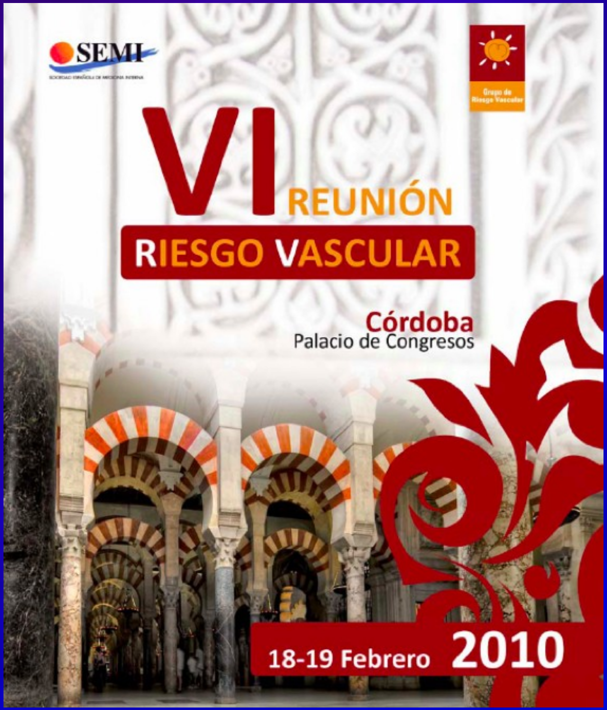
La dieta: un instrumento biomodulador del riesgo cardiovascular



SEMI

Grupo de Riesgo Vascular

VI REUNIÓN

RIESGO VASCULAR

Córdoba
Palacio de Congresos

18-19 Febrero 2010

Francisco Pérez Jiménez.

Catedrático y Jefe de Servicio de Medicina Interna

Hospital Universitario Reina Sofía. Universidad de Córdoba

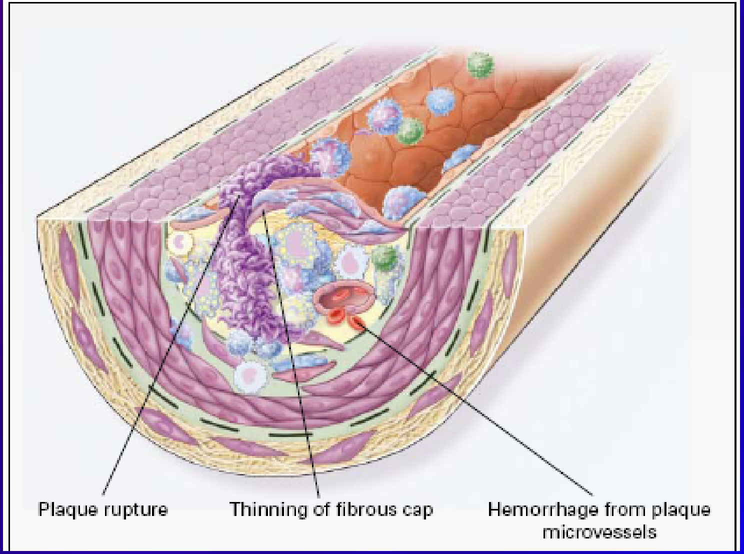
IMIBIC

JUNTA DE ANDALUCIA

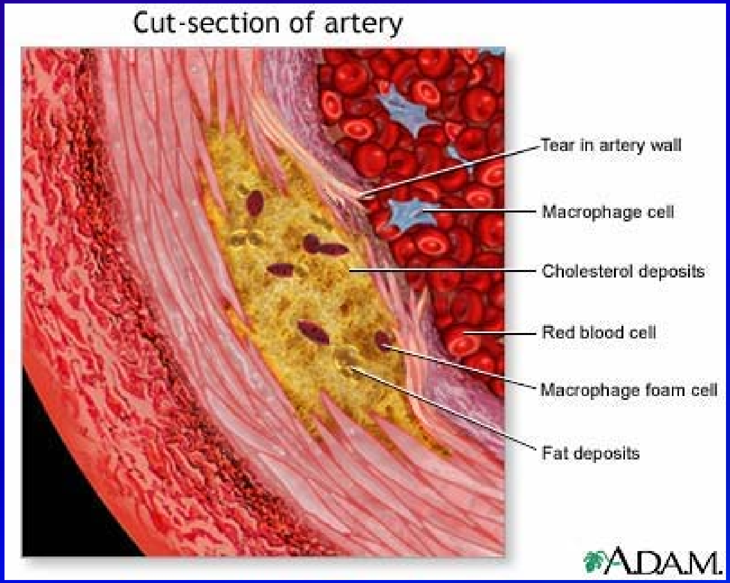
UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

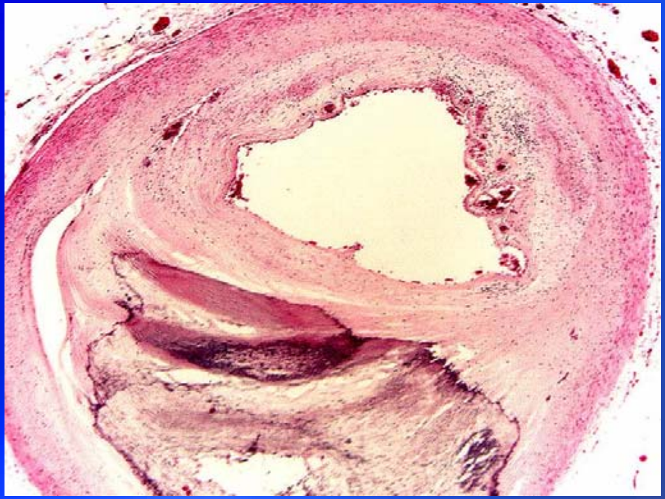
ciberobn
Centro de Investigación Biomédica En Red
Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición

FACTORES DE RIESGO


Plaque rupture
Thinning of fibrous cap
Hemorrhage from plaque microvessels

- Colesterol HDL
- Colesterol LDL
- Diabetes
- Hipertensión
- Consumo de tabaco


Cut-section of artery
Tear in artery wall
Macrophage cell
Cholesterol deposits
Red blood cell
Macrophage foam cell
Fat deposits
A.D.A.M.



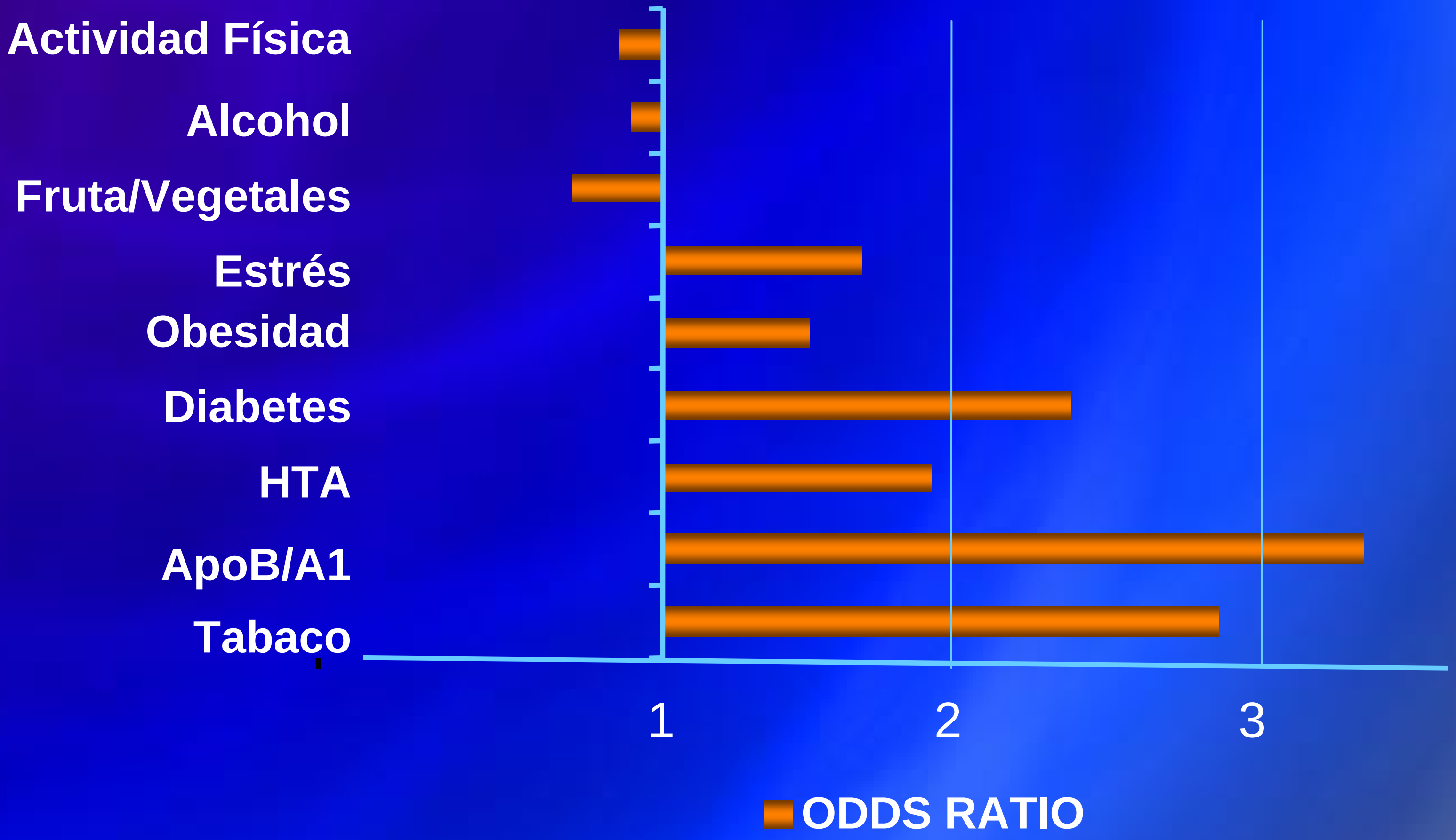
IMIBIC

JUNTA DE ANDALUCIA

UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

ciberobn
Centro de Investigación Biomédica En Red
Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición

ESTUDIO INTERHEART



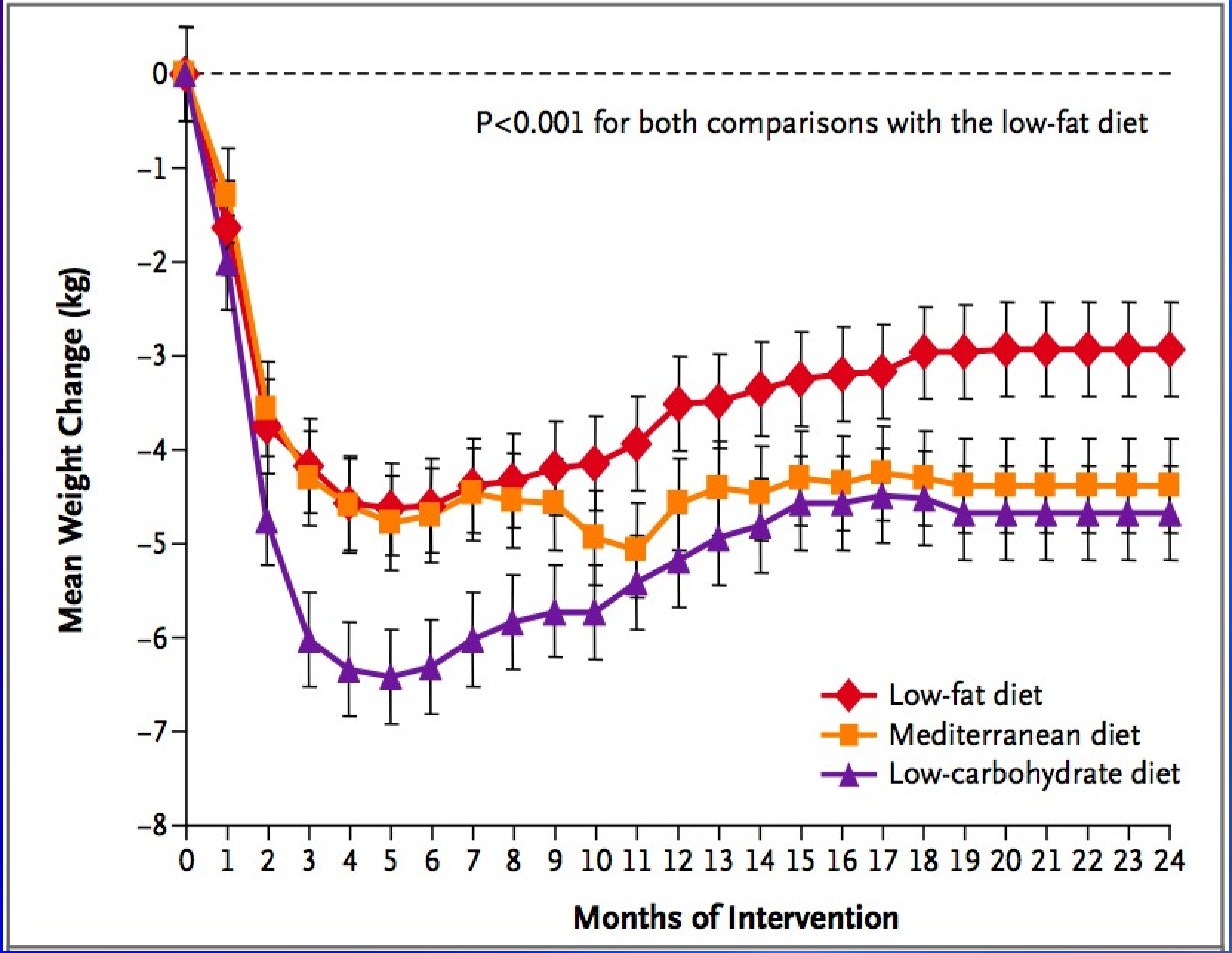
Yusuf S et al. Lancet. 2004;364:937-52

El beneficio tradicional de la dieta sobre la prevención cardiovascular se adscribe a su acción sobre los factores de riesgo y a inducir pérdida de peso

El beneficio tradicional de la dieta: efecto de la grasa sobre el colesterol plasmático al sustituir a los HCO

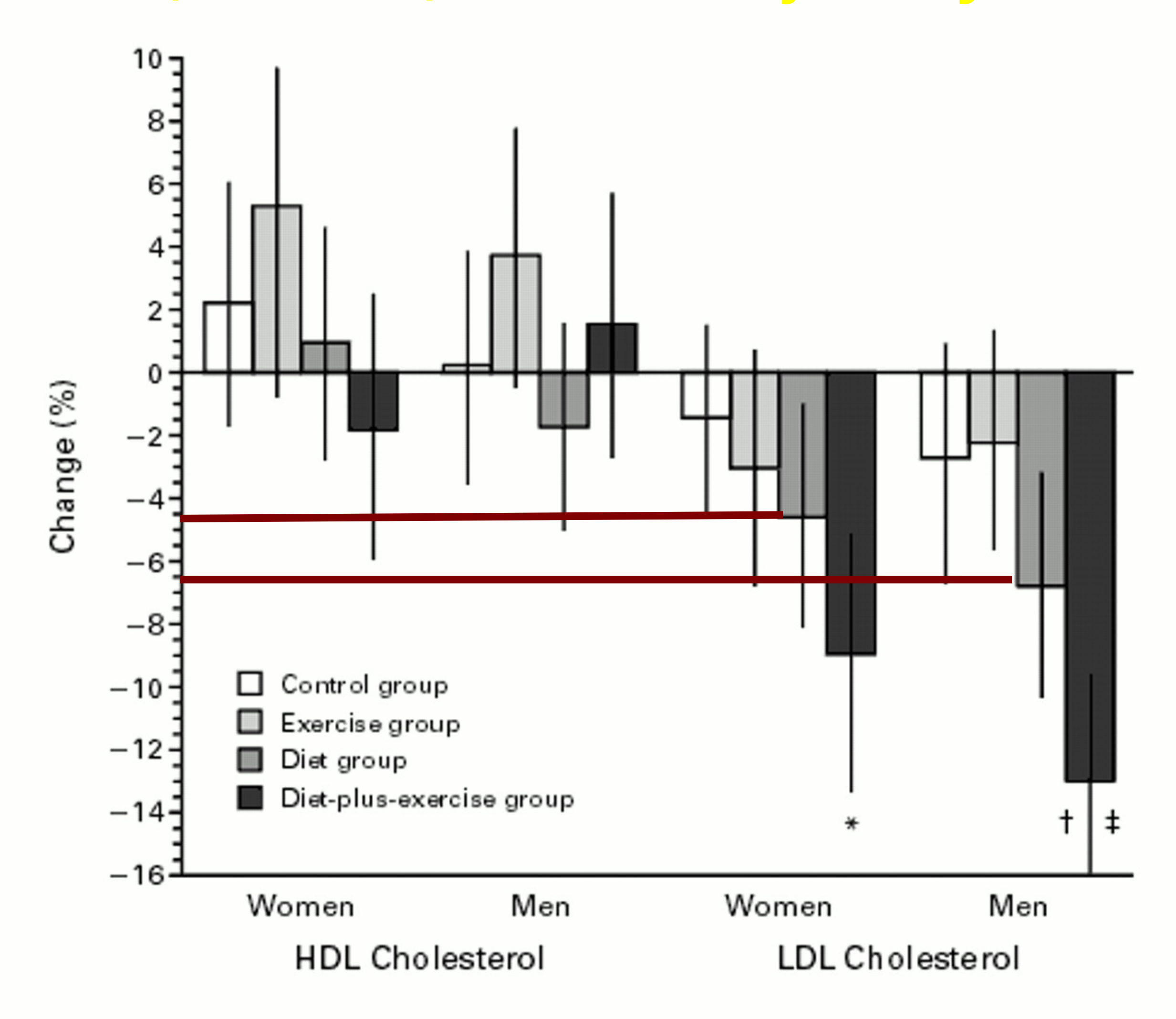
	HDL	LDL
SATURADA	↑	↑
POLI	↓	↓
TRANS	↓	↑
COLESTEROL	↑	↑
MONO	↑	↓

Estudio en 322 obesos durante 2 años con tres dietas. NEJM 2008; 359:229



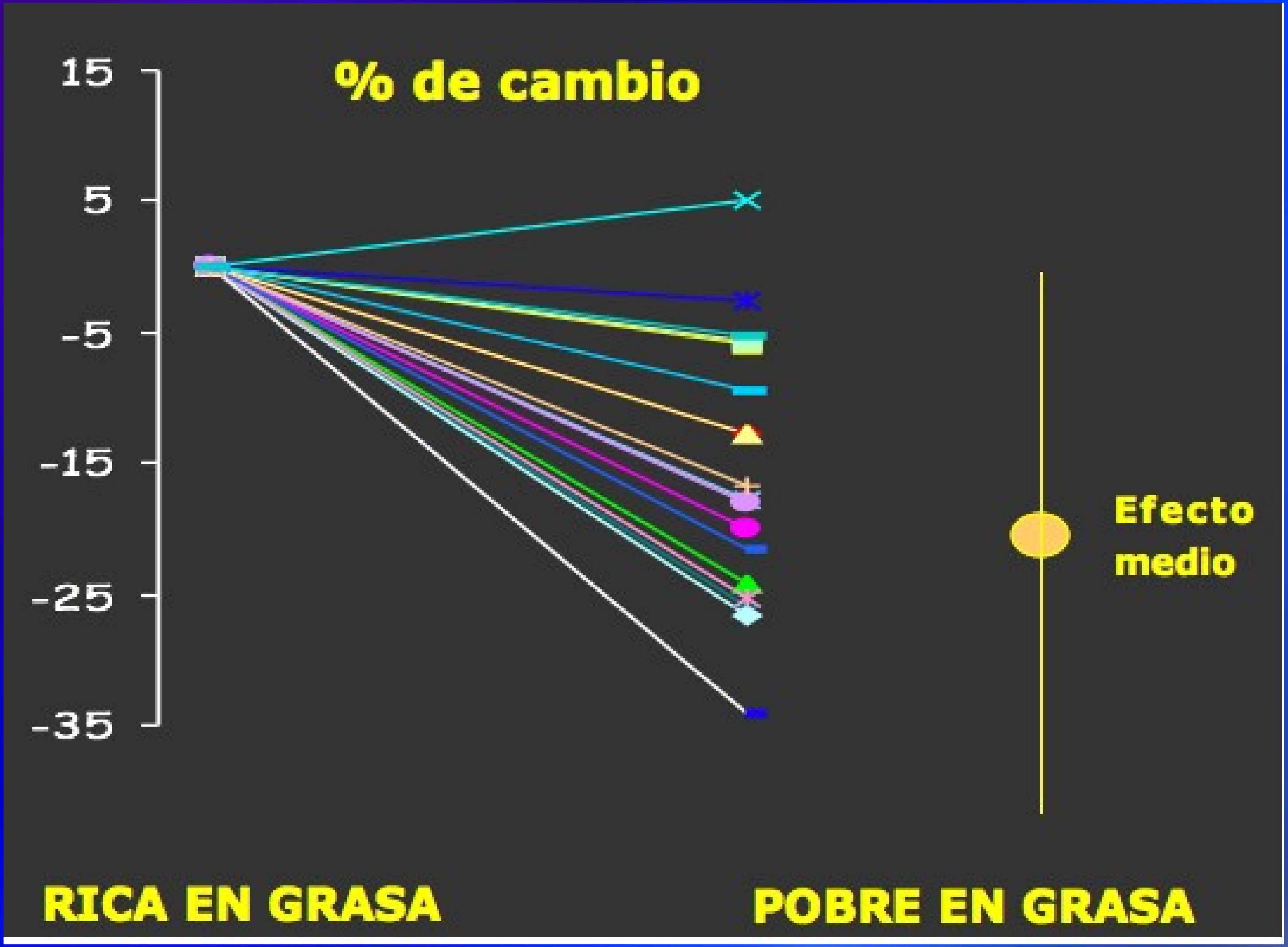
IMIBIC JUNTA DE ANDALUCIA UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA ciberobn Centro de Investigación Biomédica En Red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición

El beneficio de la dieta es limitado. Estudio controlado, un año, en 180 mujeres y 197 hombres

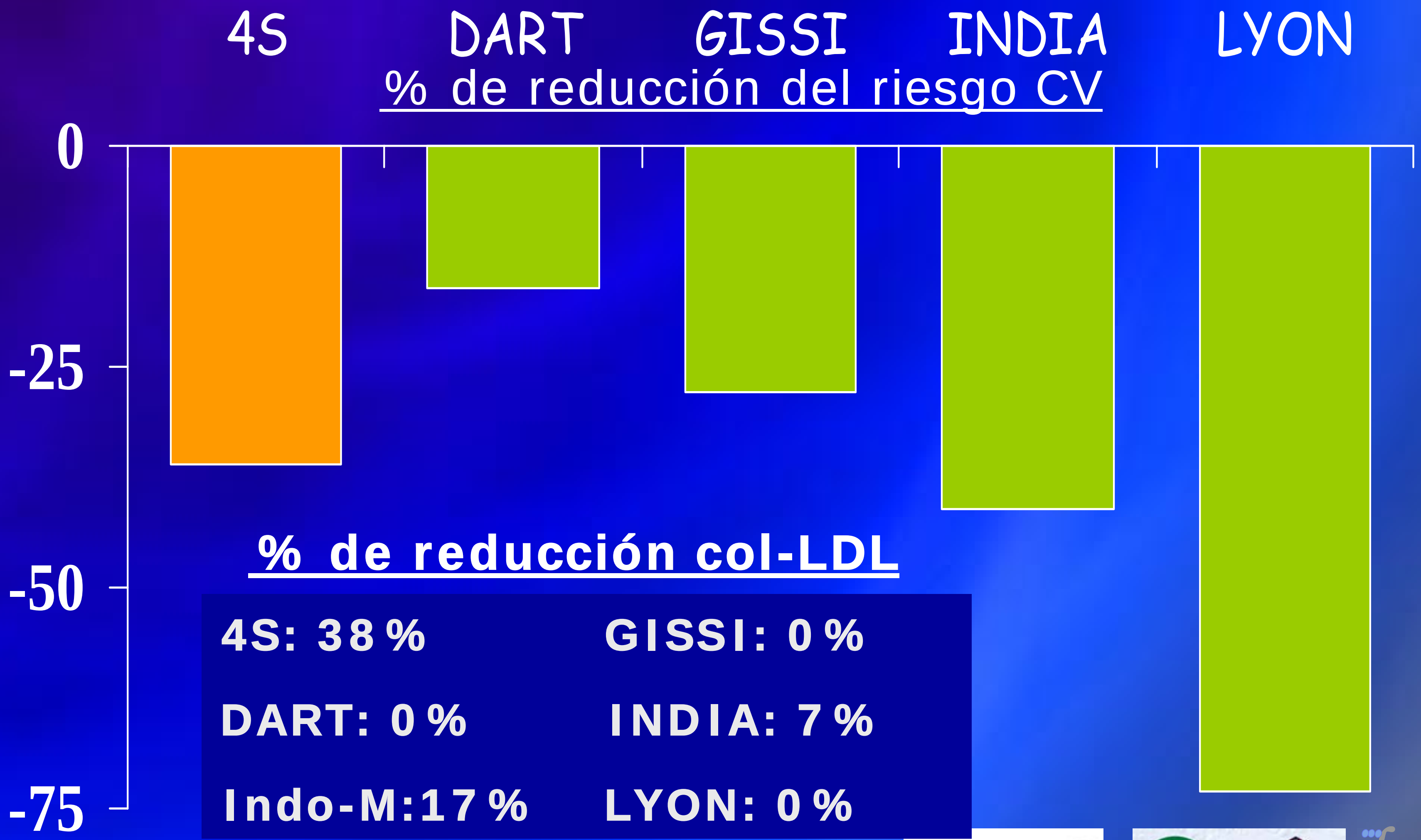


Stefanick M et al. N Engl J Med 1998;339:12-20

Colesterol: la diana clásica de la dieta es muy impredecible



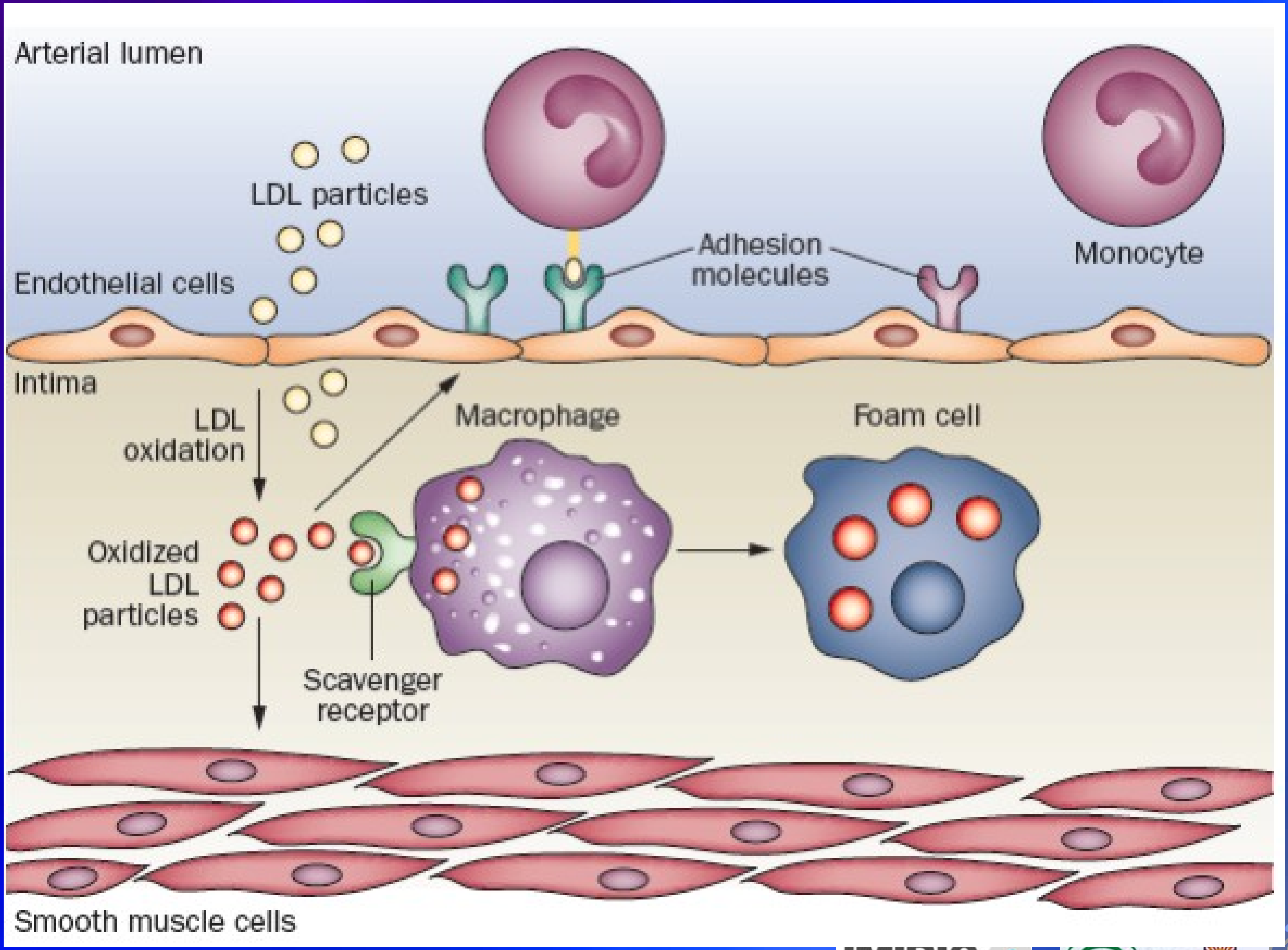
El poder preventivo de los nutrientes en la prevención cardiovascular: más allá de los factores de riesgo



% de reducción col-LDL

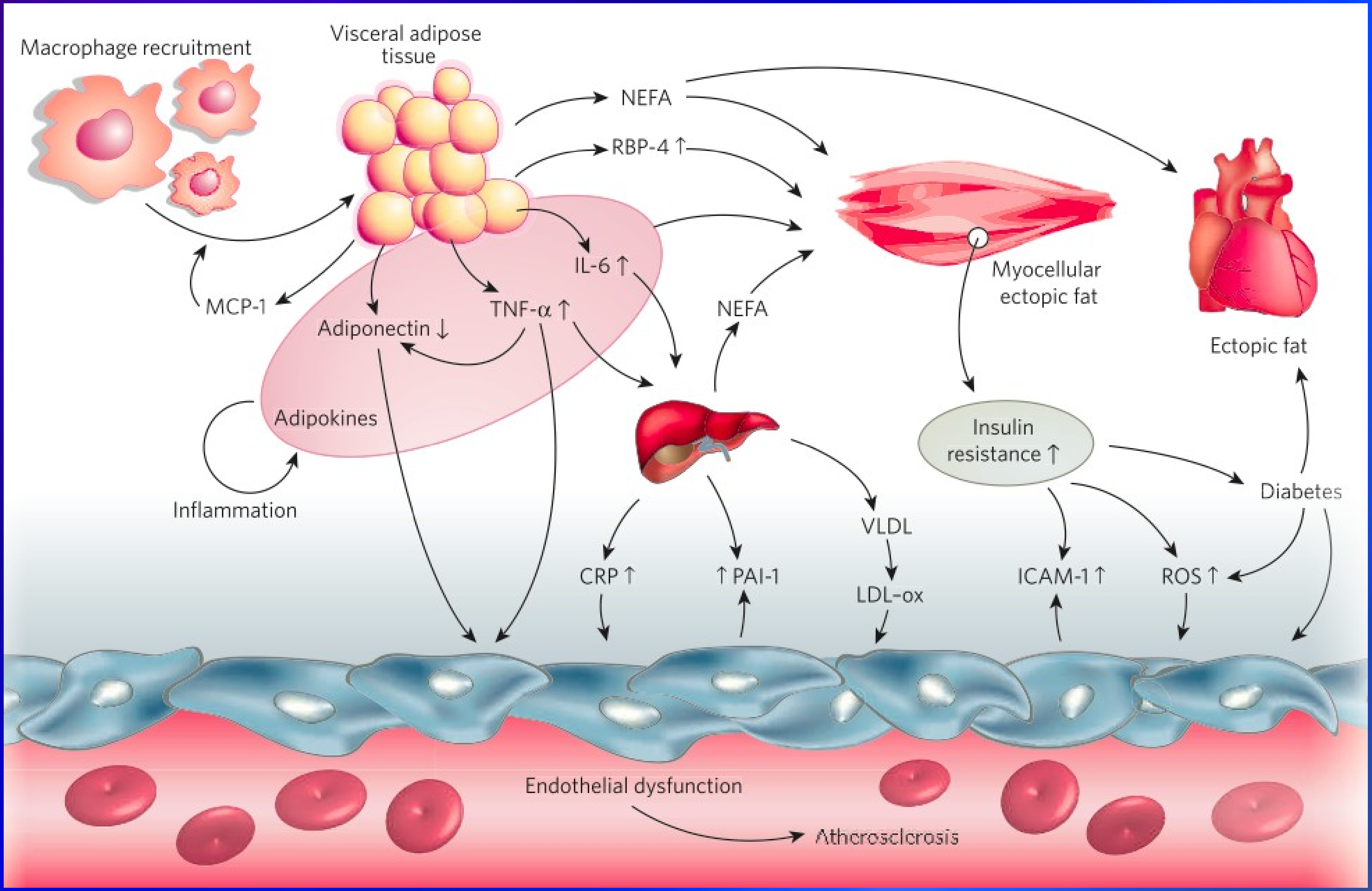
4S: 38%	**GISSI: 0%**
DART: 0%	**INDIA: 7%**
Indo-M:17%	**LYON: 0%**

P Libby. Nature Rev Cardiol. 2009; 6:399


Arterial lumen
LDL particles
Endothelial cells
Adhesion molecules
Monocyte
Intima
LDL oxidation
Macrophage
Foam cell
Oxidized LDL particles
Scavenger receptor
Smooth muscle cells

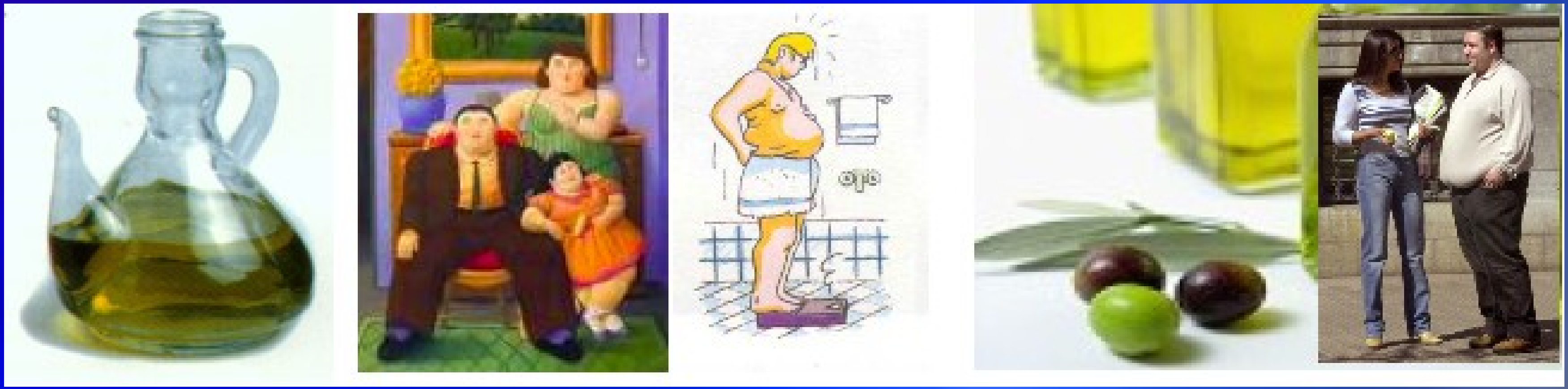
IMIBIC
JUNTA DE ANDALUCIA
UNIVERSIDAD D CÓRDOBA
ciberobn
Centro de Investigación Biomédica En Red
Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición

Mecanismos aterogénicos activados en el síndrome metabólico y la diabetes. Nature 2006. Luc Van Gaal.


Macrophage recruitment
Visceral adipose tissue
NEFA
RBP-4 ↑
IL-6 ↑
MCP-1
Adiponectin ↓
TNF-α ↑
Adipokines
Inflammation
NEFA
Myocellular ectopic fat
Ectopic fat
Insulin resistance ↑
Diabetes
CRP ↑
↑ PAI-1
VLDL
LDL-ox
ICAM-1 ↑
ROS ↑
Endothelial dysfunction
Atherosclerosis

La Dieta Mediterránea

UN NUEVO PARADIGMA: mas allá de los Factores de Riesgo y mas allá del peso



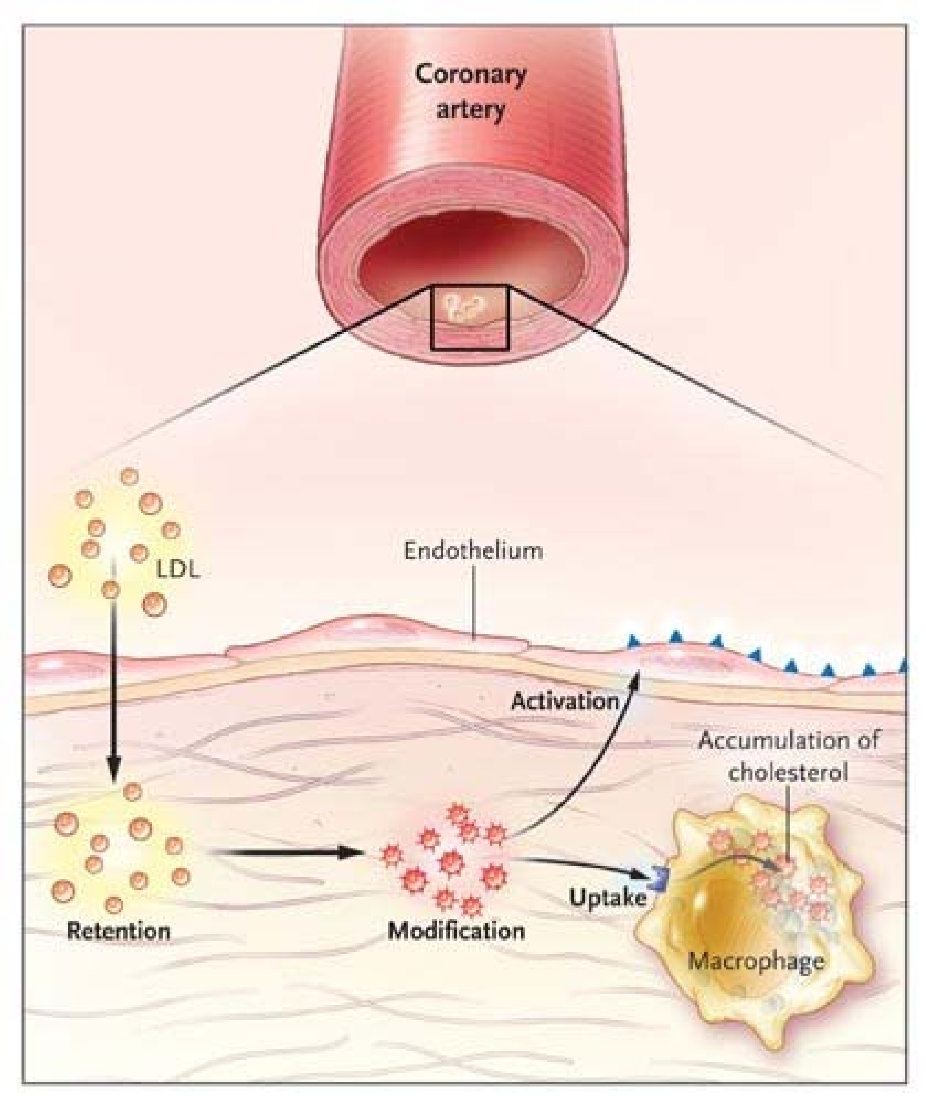
IMIBIC

JUNTA DE ANDALUCIA

UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

ciberobn
Centro de Investigación Biomédica En Red
Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición

El concepto de la arteriosclerosis, como enfermedad inflamatoria


Coronary artery
LDL
Endothelium
Activation
Accumulation of cholesterol
Retention
Modification
Uptake
Macrophage

Hansson, G. K. N Engl J Med 2005;352:1685

Oxidación de las LDL

↓

Activación de factor de transcripción NFkB

↓

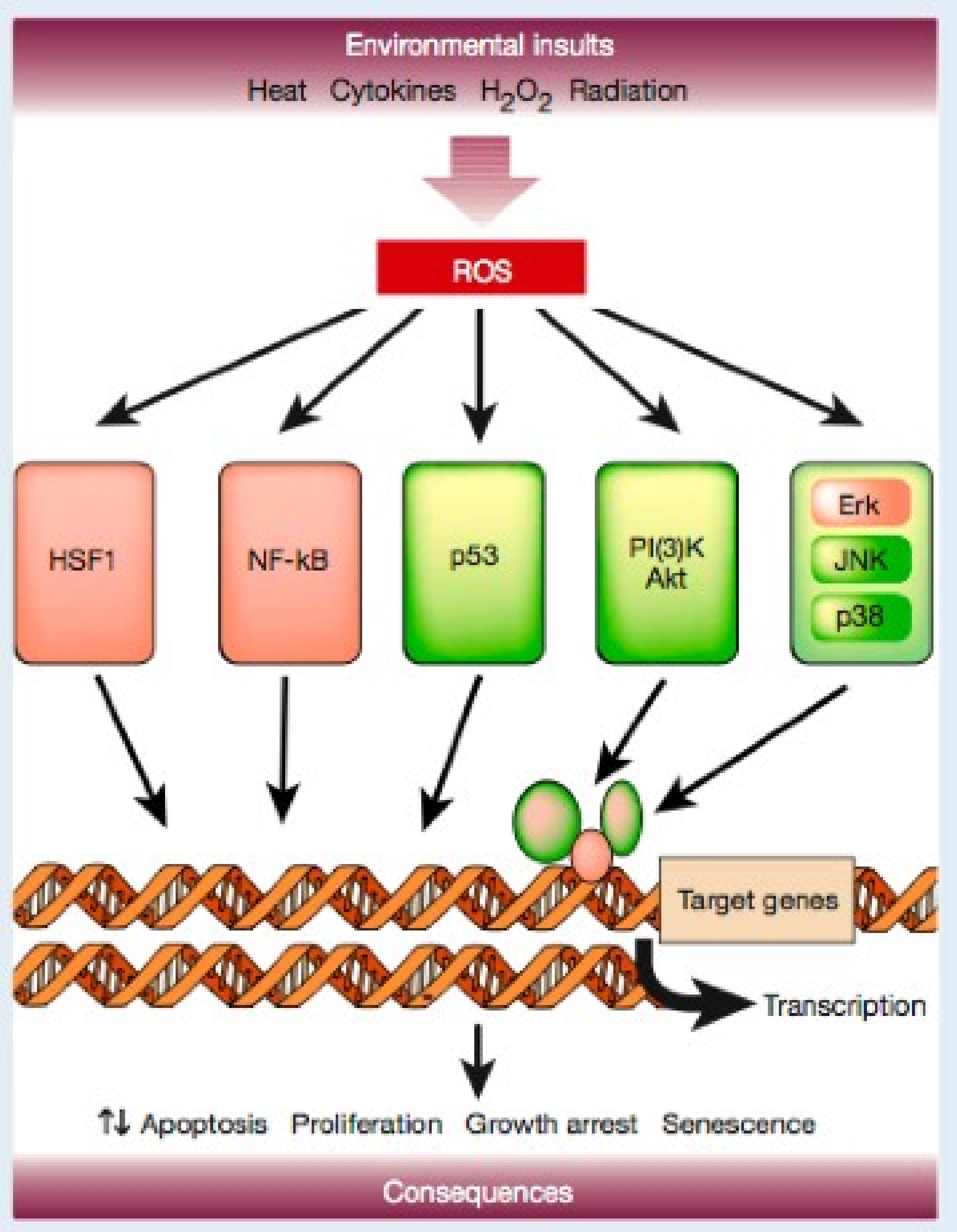
Inducción de genes y producción de moléculas inflamatorias

↓

Acúmulo de células en la pared

IMIBIC
JUNTA DE ANDALUCIA
UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA
ciberobn
Centro de Investigación Biomédica En Red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición

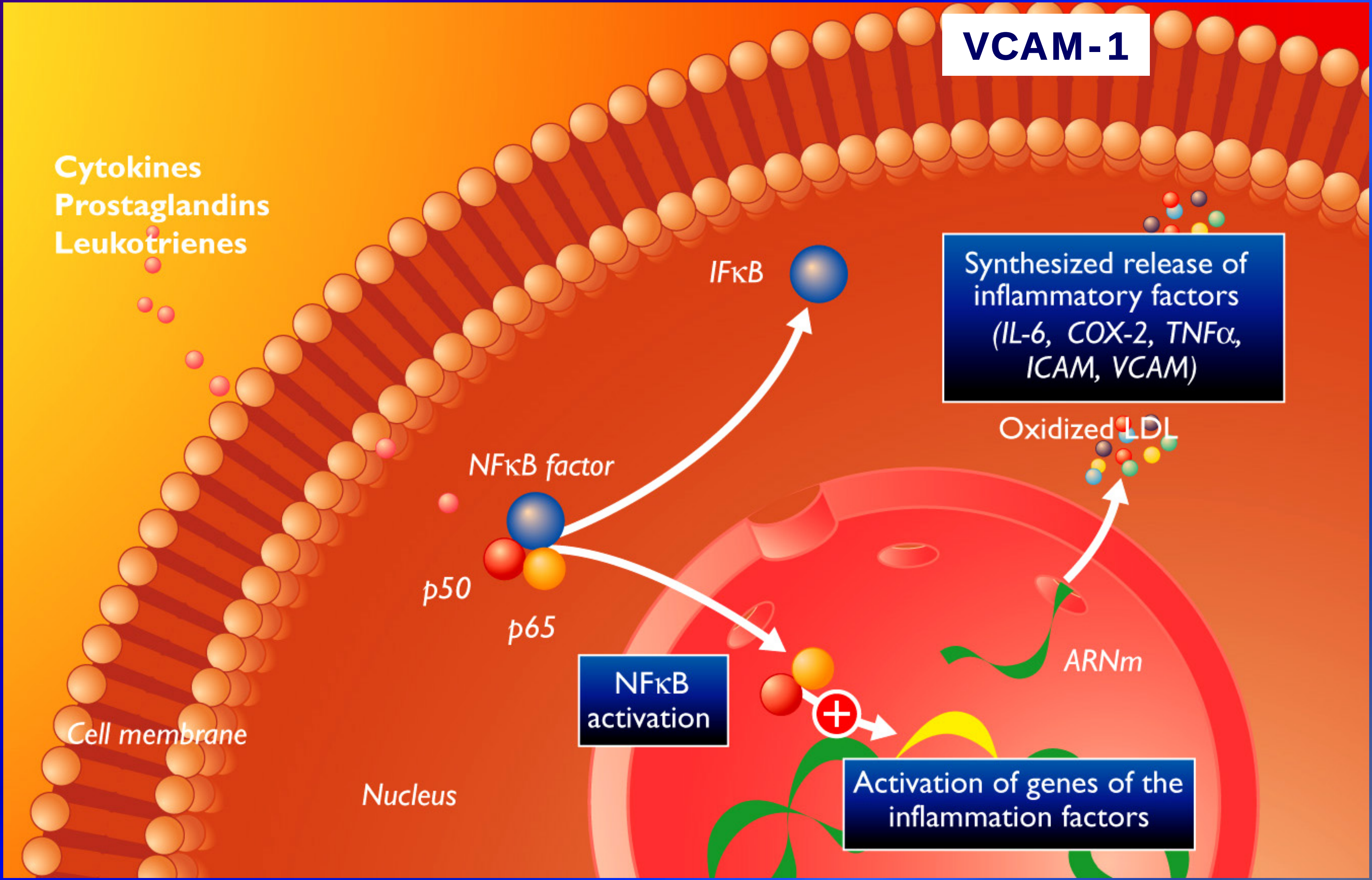
Vias de señalización de la inflamación activadas por el estrés oxidativo. T Finkel. Nature 2000; 408:239


Environmental insults
Heat Cytokines H2O2 Radiation
ROS
HSF1
NF-kB
p53
PI(3)K
Akt
Erk
JNK
p38
Target genes
Transcription
↑↓ Apoptosis Proliferation Growth arrest Senescence
Consequences

Las ROS pueden originarse fuera o dentro de la célula y activan distintos factores o mecanismos. Algunos son factores de transcripción (HSF1, NFkB y p-53) y otras son vías reguladoras de esos factores a través de la fosforilación con consecuencias biológicas múltiples.

Activación de los mecanismos inflamatorios

VCAM-1


Cytokines
Prostaglandins
Leukotrienes
IFκB
NFκB factor
p50
p65
Oxidized LDL
ARNm
Cell membrane
Nucleus

Synthesized release of inflammatory factors *(IL-6, COX-2, TNFα, ICAM, VCAM)*

NFκB activation

Activation of genes of the inflammation factors

IMIBIC

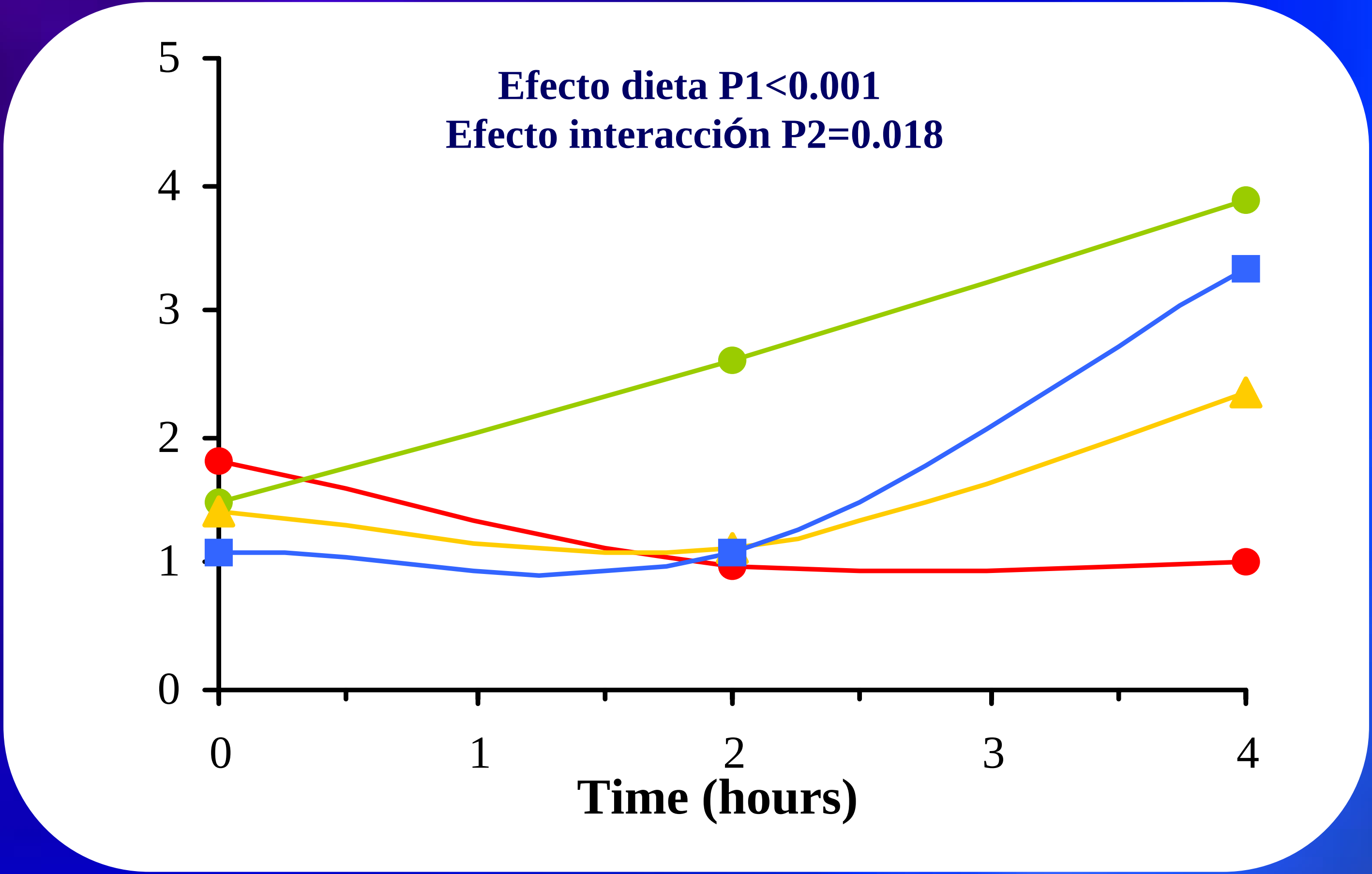
JUNTA DE ANDALUCIA

UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

ciberobn

Centro de Investigación Biomédica En Red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición

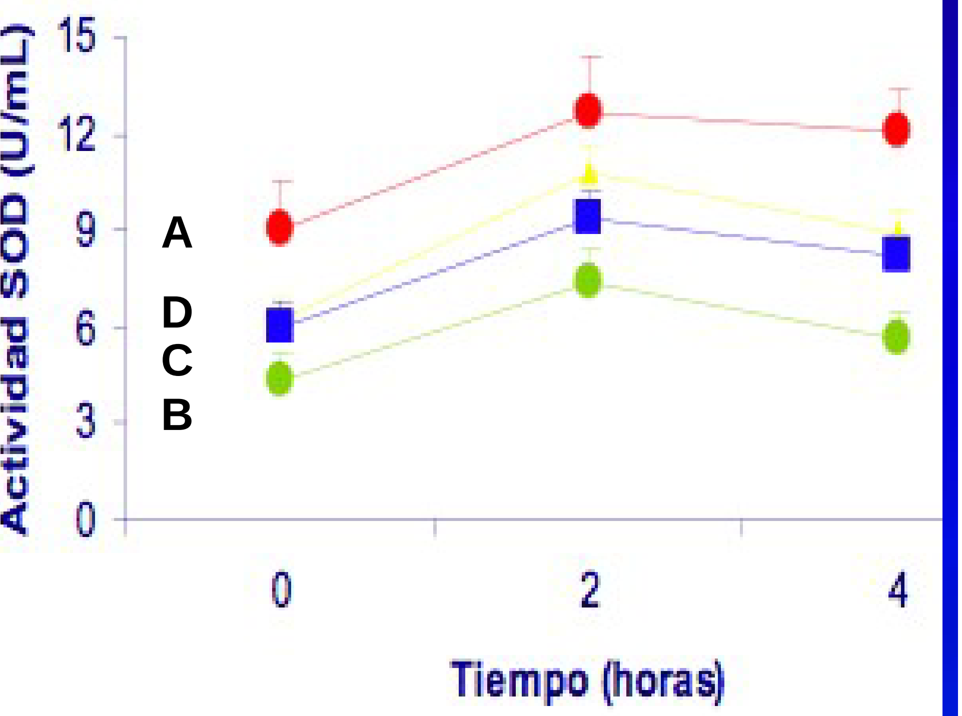
Conciente glutatión reducido/oxidado postprandial en la población del Lipgene tras la intervención dietética

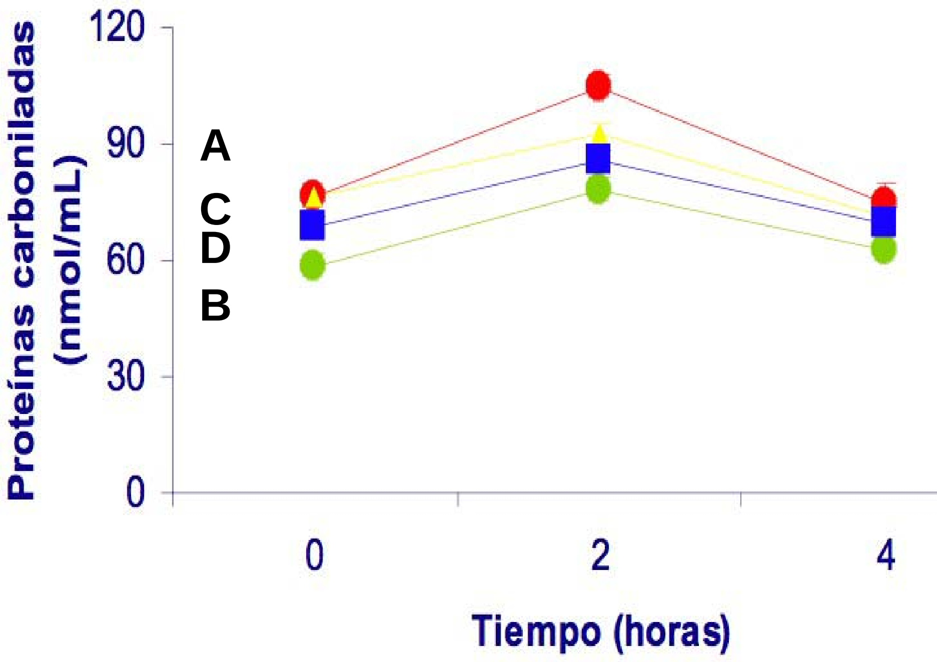


75 pacientes con SM recibieron una sobrecarga aguda con la misma dieta que habían seguido durante 12 semanas, en un diseño aleatorizado.

Saturada ● Mediterránea ● HCO ● HCO+ n3 larga cadena ●

Efecto protector postprandial, sobre el estrés oxidativo, de una dieta mediterránea. Lipgene: Población de Córdoba.



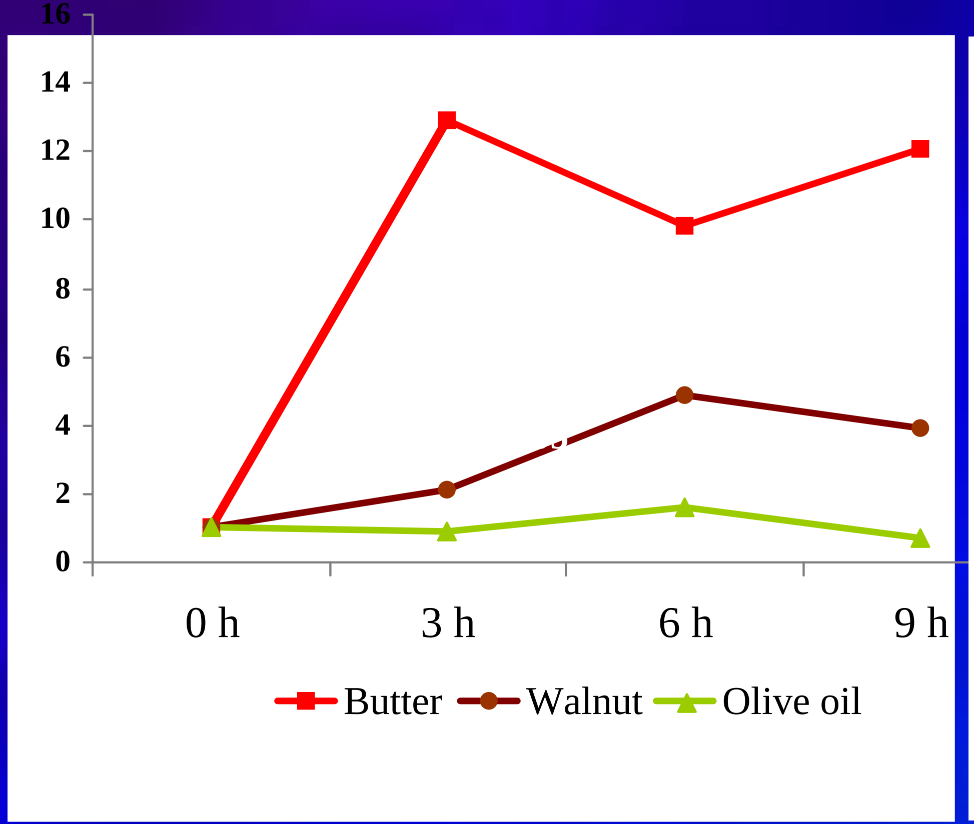


75 pacientes con SM recibieron una sobrecarga aguda con la misma dieta que habían seguido durante 12 semanas, en un diseño aleatorizado.

Dieta A: Saturada. B: Mediterránea. C: HCO. D: HC[illegible]rga cadena

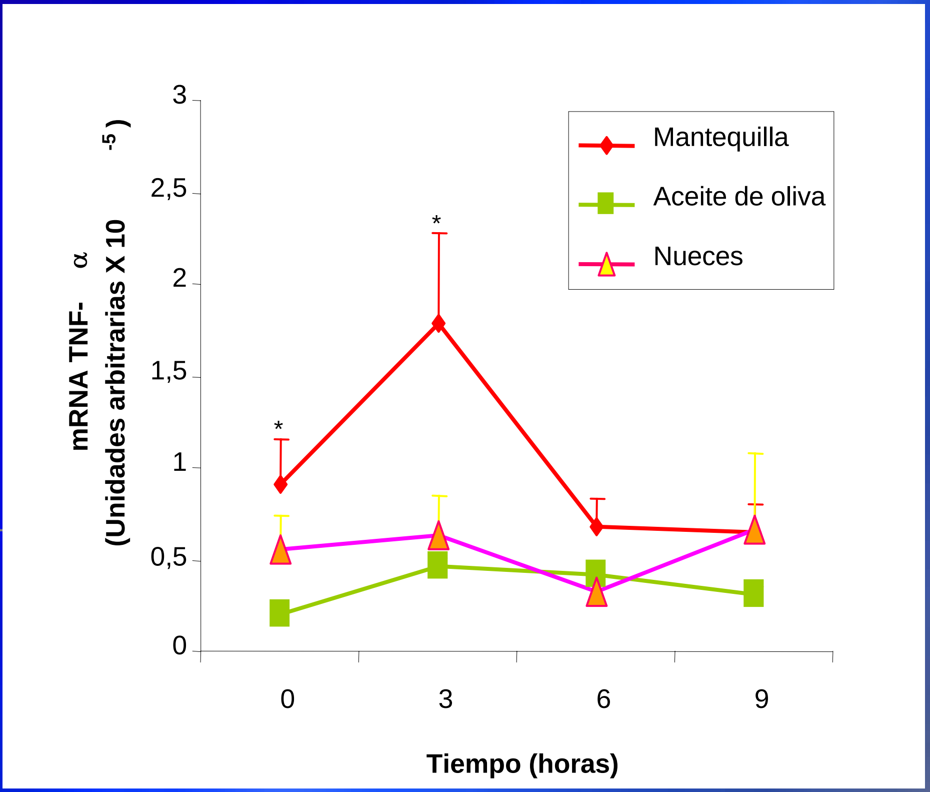
NF- B y mRNA TNF- en monocitos tras tres tipos de grasa. Bellido C. Am J Clin Nut 2004. Jiménez Y. Brit J Nut 2008

Incremento respecto al basal



NF-κB

Incremento respecto al basal



mRNA TNF-α

IMIBIC

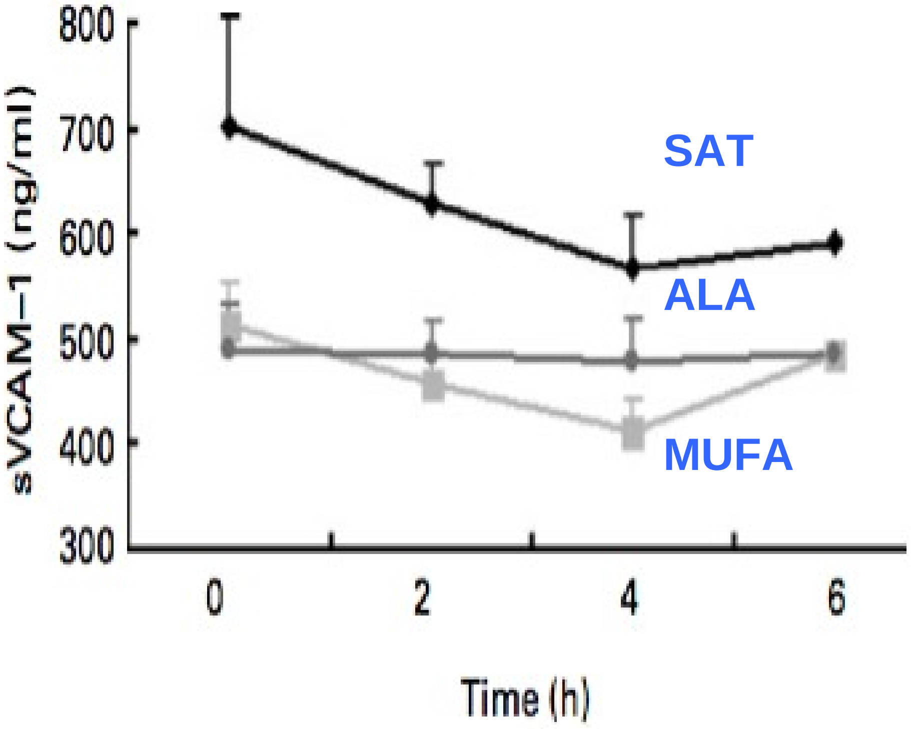
JUNTA DE ANDALUCIA

UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

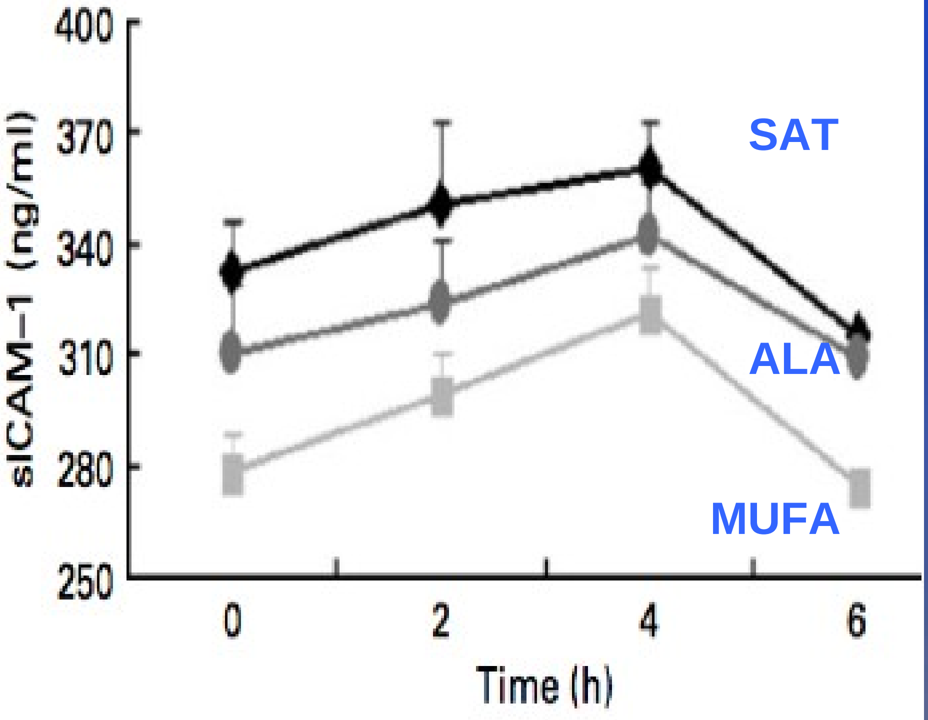
ciberobn
Centro de Investigación Biomédica En Red
Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición

Marcadores solubles inflamatorios e ingesta aguda tras dietas de diferente contenido y calidad grasa.

FJ Fuentes. Br J Nutr 2008; 100:159



sVCAM-1 (ng/ml) postprandiales



sICAM-1 (ng/ml) postprandiales

IMIBIC

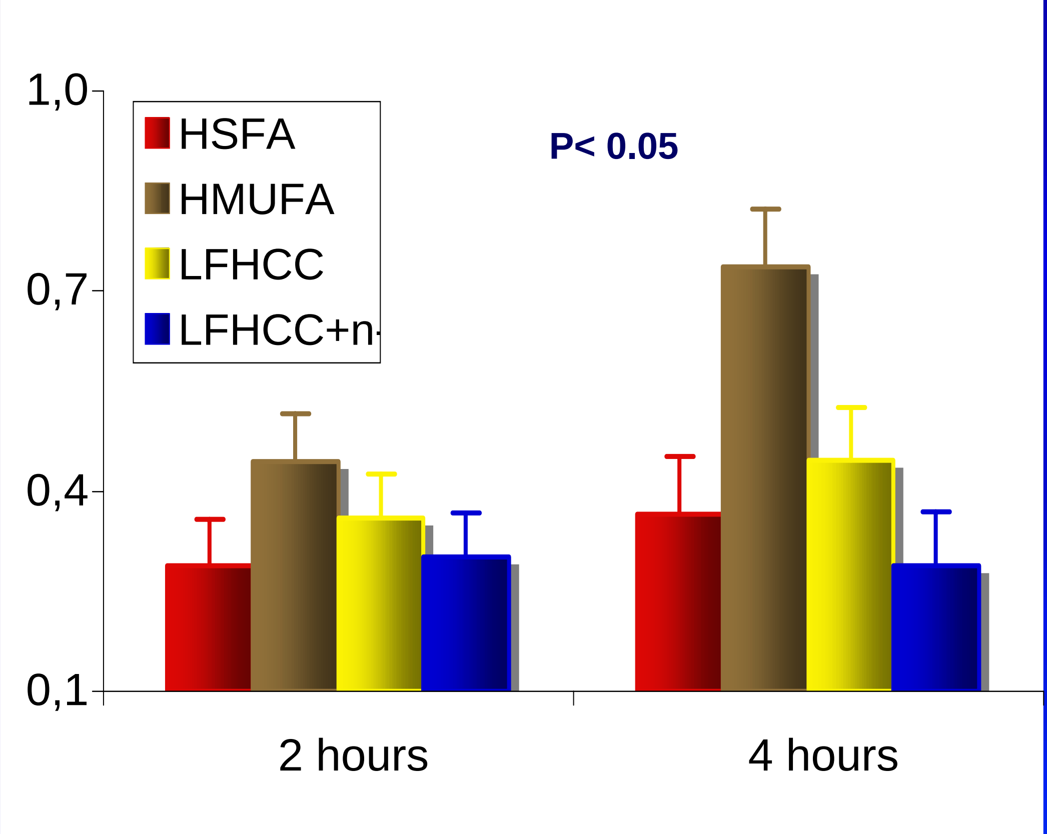
JUNTA DE ANDALUCIA

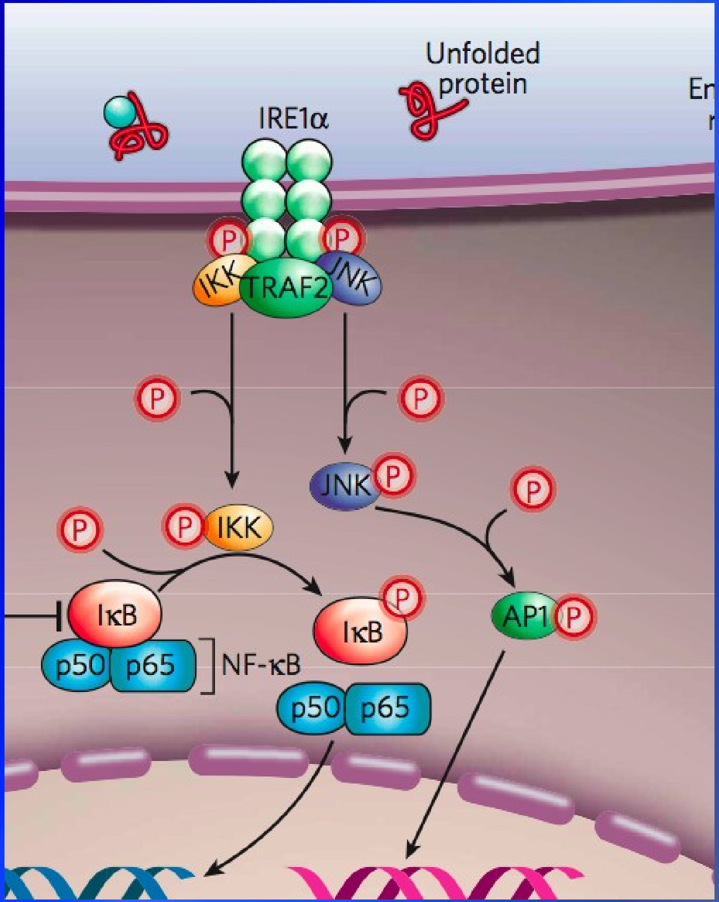
UNIVERSIDAD D CÓRDOBA

ciberobn

Centro de Investigación Biomédica En Red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición

Expresión de la subunidad inhibidora de NF-kB (IkB-α) tras ingesta aguda de distintos tipos de grasa en células mononucleares de pacientes con SM




Unfolded protein
En
r
IRE1α
P
IKK
TRAF2
JNK
P
P
JNK
P
P
P
IKK
P
IκB
p50
p65
NF-κB
IκB
P
p50
p65
AP1
P

74 personas aleatorizadas a 4 dietas,con un test de sobrecarga postprandial tras cada dieta, una composición similar a la dieta basal. HSFA: High saturated fatty acid diet **HMUFA**: High monounsaturated fatty acid diet. **LFHCC**: Low-fat, high complex carbohydrate diet **LFHCC n-3**: Low-fat, high complex carbohydrate diet, with long chain n-3 PUFA

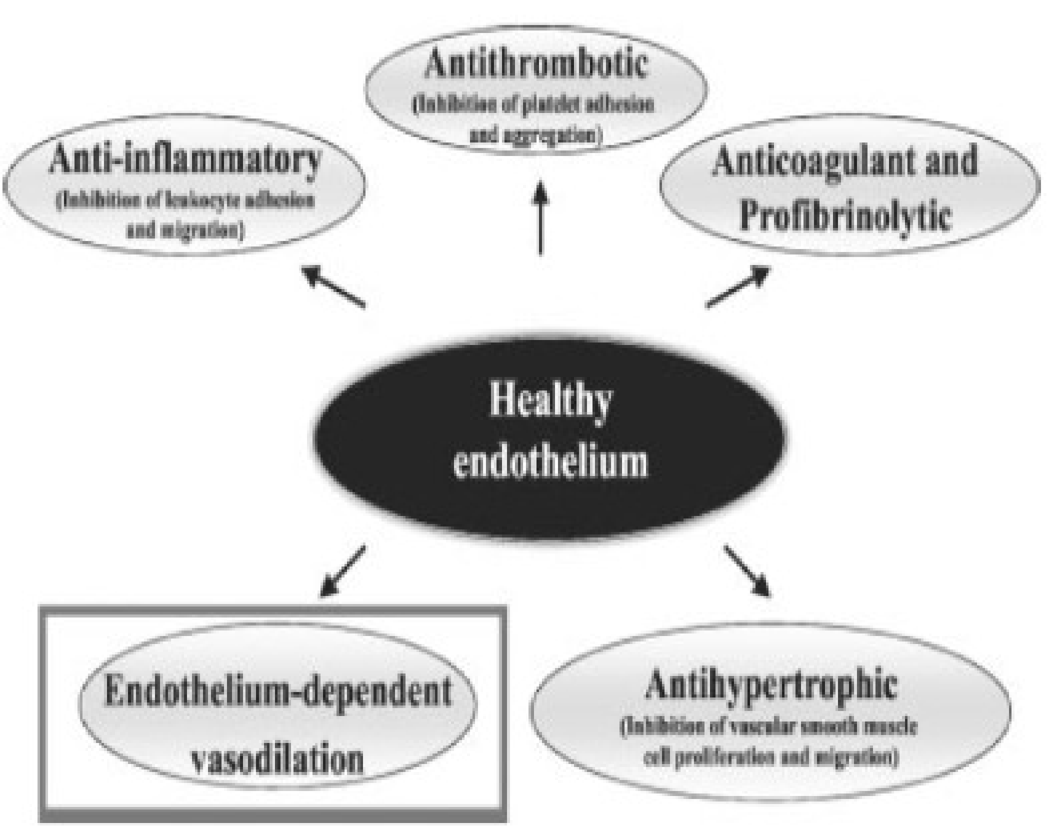
IMIBIC

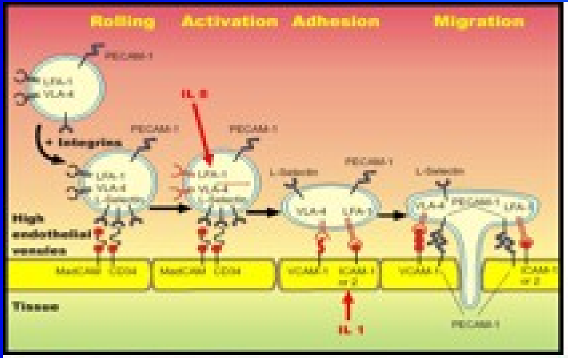
JUNTA DE ANDALUCIA

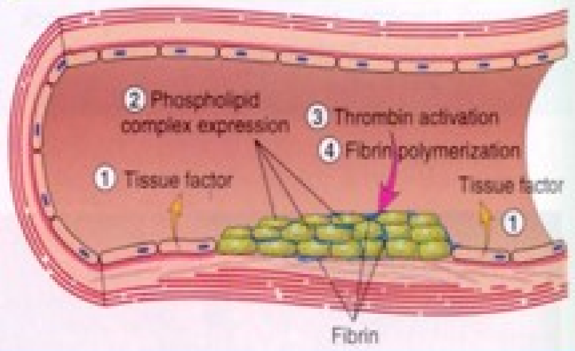
UNIVERSIDAD D CÓRDOBA

ciberobn
Centro de Investigación Biomédica En Red
Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición

El endotelio: primera diana de la aterogénesis


Antithrombotic
(Inhibition of platelet adhesion and aggregation)
Anti-inflammatory
(Inhibition of leukocyte adhesion and migration)
Anticoagulant and Profibrinolytic
Healthy endothelium
Endothelium-dependent vasodilation
Antihypertrophic
(Inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation and migration)


Rolling
Activation
Adhesion
Migration
PECAM-1
LFA-1
VLA-4
+ Integrins
IL 8
L-Selectin
High endothelial venules
MadCAM
CD34
VCAM-1
ICAM-1 or 2
Tissue
IL 1


② Phospholipid complex expression
③ Thrombin activation
④ Fibrin polymerization
① Tissue factor
Tissue factor
①
Fibrin

Vasoconstricción

IMIBIC

JUNTA DE ANDALUCIA

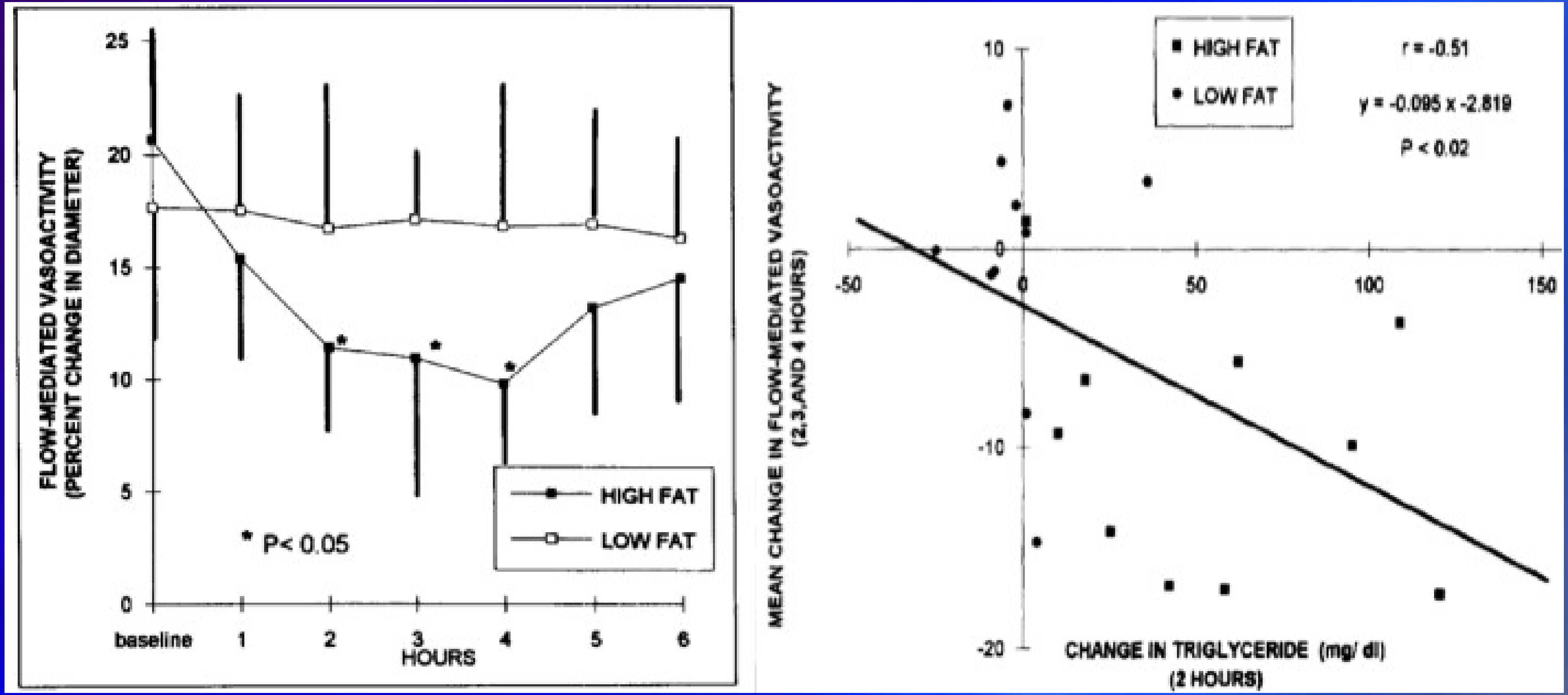
UNIVERSIDAD D CÓRDOBA

ciberobn

Centro de Investigación Biomédica En Red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición

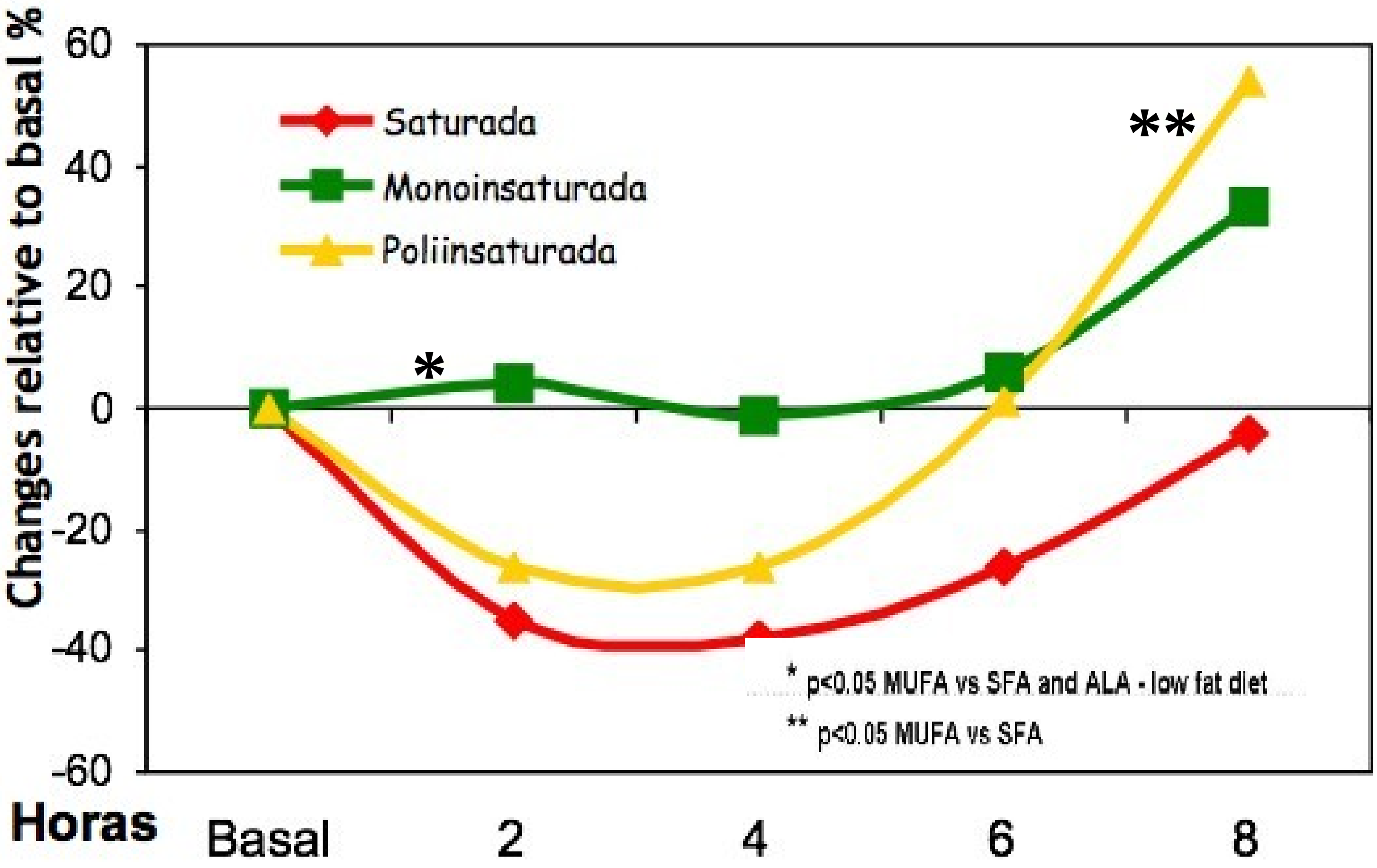
Flujo braquial tras la ingesta aguda de grasa.

Vogel. Am J Cardiol. 1997; 78:341.



Caída del flujo, medido por Eco doppler, y relación entre niveles de triglicéridos y flujo arterial. 10 sanos recibieron dos desayunos con 50 gr y 0 gr de grasa

Función endotelial tras la ingesta aguda de diferentes tipos de grasa. FJ Fuentes. Br J Nutr 2008; 100:159



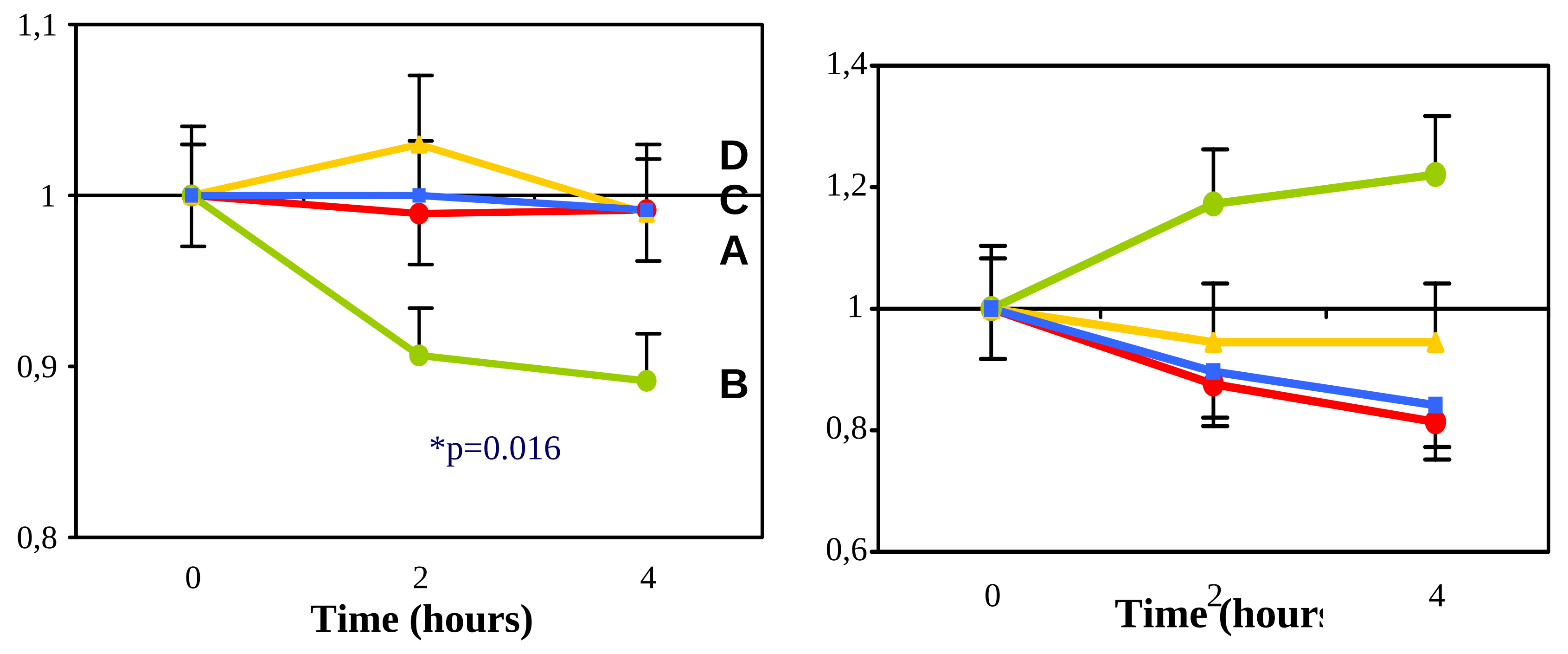
IMIBIC

JUNTA DE ANDALUCIA

UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

ciberobn
Centro de Investigación Biomédica En Red
Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición

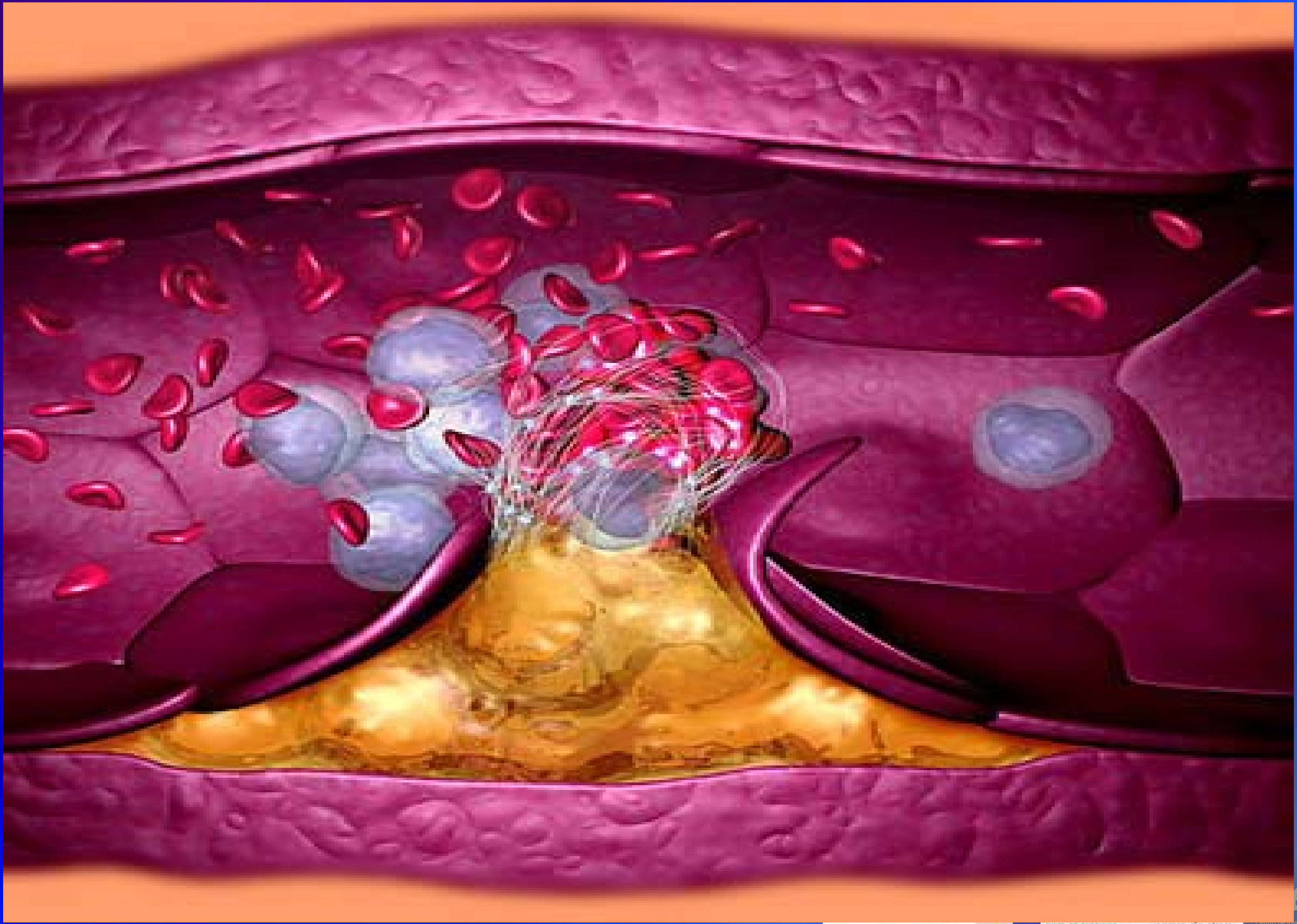
Efecto postprandial de una dieta mediterránea sobre la biodisponibilidad de óxido nítrico y sobre ICAM. Lipgene: Población de Córdoba.



75 pacientes con SM recibieron una sobrecarga aguda con la misma dieta que habían seguido durante 12 semanas, en un diseño aleatorizado.

Dieta A: Saturada. B: Mediterránea. C: HCO. D: HCO larga cadena

Fisuración y trombosis de la placa



Factores hemostáticos tras tres desayunos con diferente calidad de grasa. J Delgado. Am J Clin Nut 2008

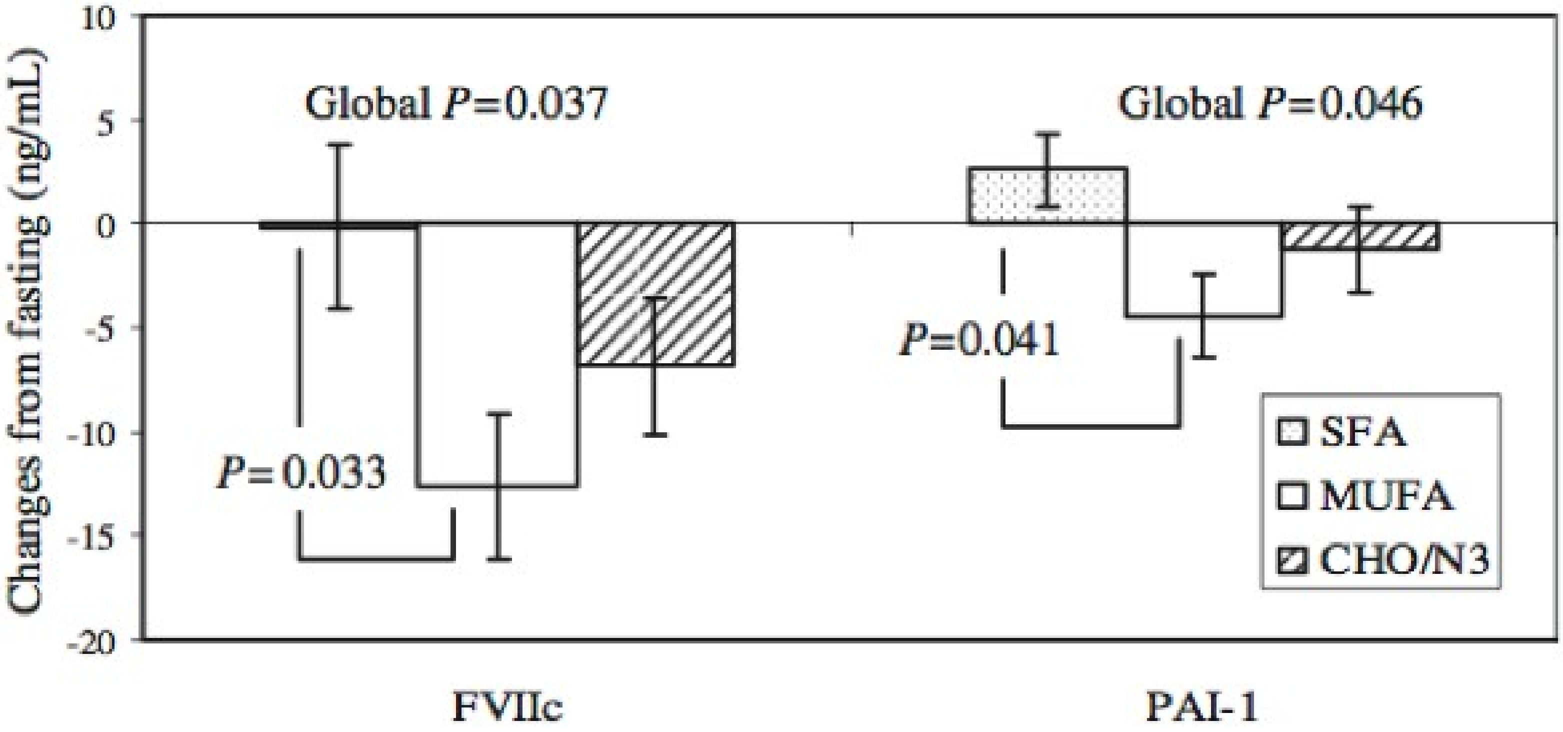
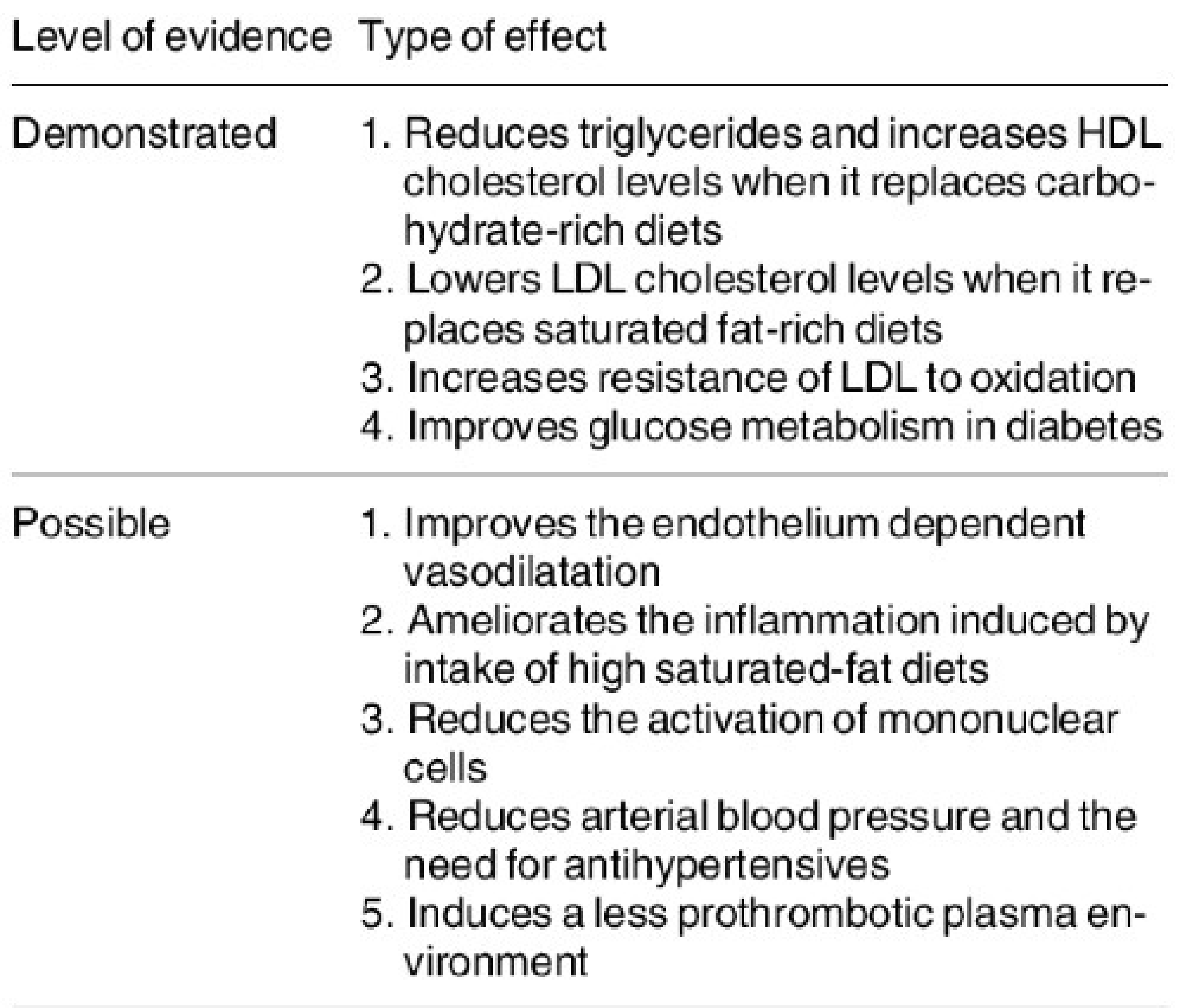


FIGURE 1. Mean (±SE) postprandial changes from fasting in factor VIIc (FVIIc) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) after the diets rich in monounsaturated fatty acids (MUFA diet), saturated fatty acids (SFA diet), and carbohydrates plus n−3 fatty acids (CHO/N3 diet). *n* = 20. One-factor ANOVA was used for the statistical analysis.

Beneficios de LA DIETA MEDITERRÁNEA, sobre los mecanismos aterogénicos. Mol Nut Food Res 2007



Level of evidence	Type of effect
Demonstrated	1. Reduces triglycerides and increases HDL cholesterol levels when it replaces carbohydrate-rich diets 2. Lowers LDL cholesterol levels when it replaces saturated fat-rich diets 3. Increases resistance of LDL to oxidation 4. Improves glucose metabolism in diabetes
Possible	1. Improves the endothelium dependent vasodilatation 2. Ameliorates the inflammation induced by intake of high saturated-fat diets 3. Reduces the activation of mononuclear cells 4. Reduces arterial blood pressure and the need for antihypertensives 5. Induces a less prothrombotic plasma environment

Un paradigma: biomodulación a través de la dieta

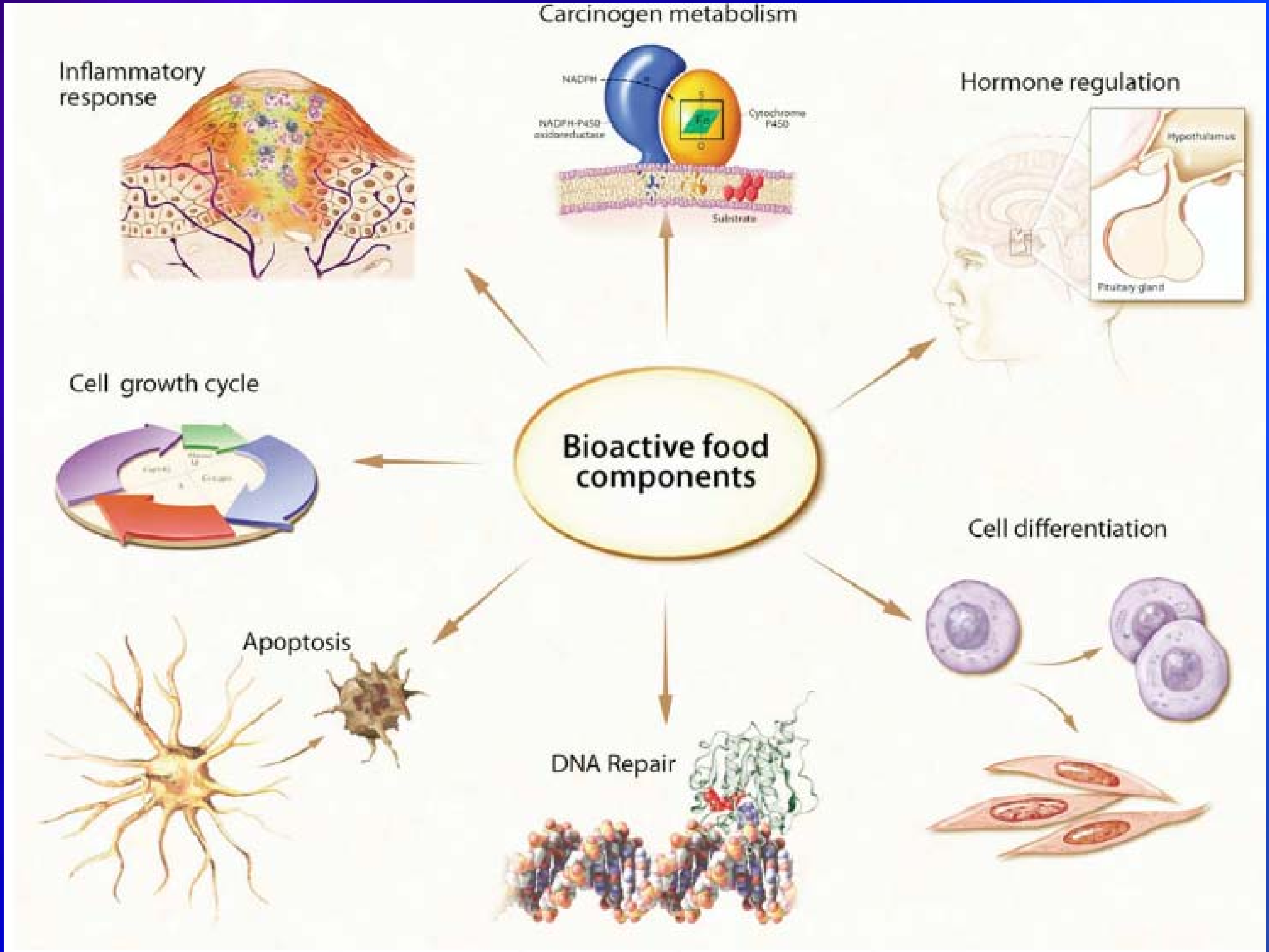

Carcinogen metabolism
NADPH
NADPH-P450 oxidoreductase
Fe
Cytochrome P450
Substrate
Inflammatory response
Hormone regulation
Hypothalamus
Pituitary gland
Cell growth cycle
Bioactive food components
Cell differentiation
Apoptosis
DNA Repair

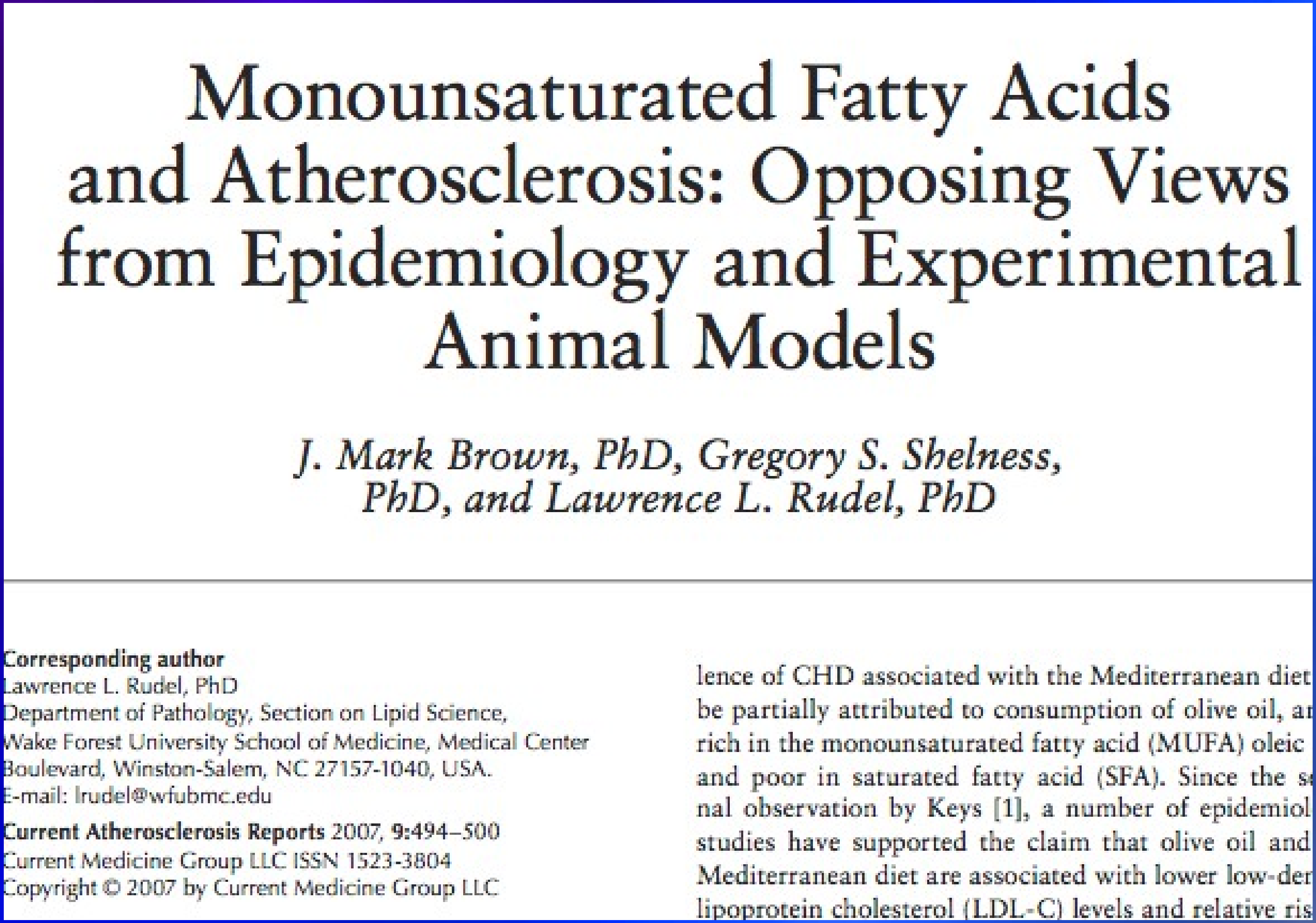
Figure 3. Bioactive food components can influence genetic and epigenetic events associated with a host of disease processes.

E Trujillo; J Am Diet As, 2006; 106: 403

IMIBIC
JUNTA DE ANDALUCIA
UNIVERSIDAD D CÓRDOBA
ciberobn
Centro de Investigación Biomédica En Red
Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición

¿MÁS ALLÁ DE LA BIOLOGÍA?

Un buen ejemplo de la necesidad de ser cautos con los estudios no realizados en humanos



Monounsaturated Fatty Acids and Atherosclerosis: Opposing Views from Epidemiology and Experimental Animal Models

J. Mark Brown, PhD, Gregory S. Shelness, PhD, and Lawrence L. Rudel, PhD

Corresponding author
Lawrence L. Rudel, PhD
Department of Pathology, Section on Lipid Science,
Wake Forest University School of Medicine, Medical Center
Boulevard, Winston-Salem, NC 27157-1040, USA.
E-mail: lrudel@wfubmc.edu

Current Atherosclerosis Reports 2007, 9:494–500
Current Medicine Group LLC ISSN 1523-3804
Copyright © 2007 by Current Medicine Group LLC

lence of CHD associated with the Mediterranean diet
be partially attributed to consumption of olive oil, ar
rich in the monounsaturated fatty acid (MUFA) oleic
and poor in saturated fatty acid (SFA). Since the se
nal observation by Keys [1], a number of epidemiol
studies have supported the claim that olive oil and
Mediterranean diet are associated with lower low-der
lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels and relative ris

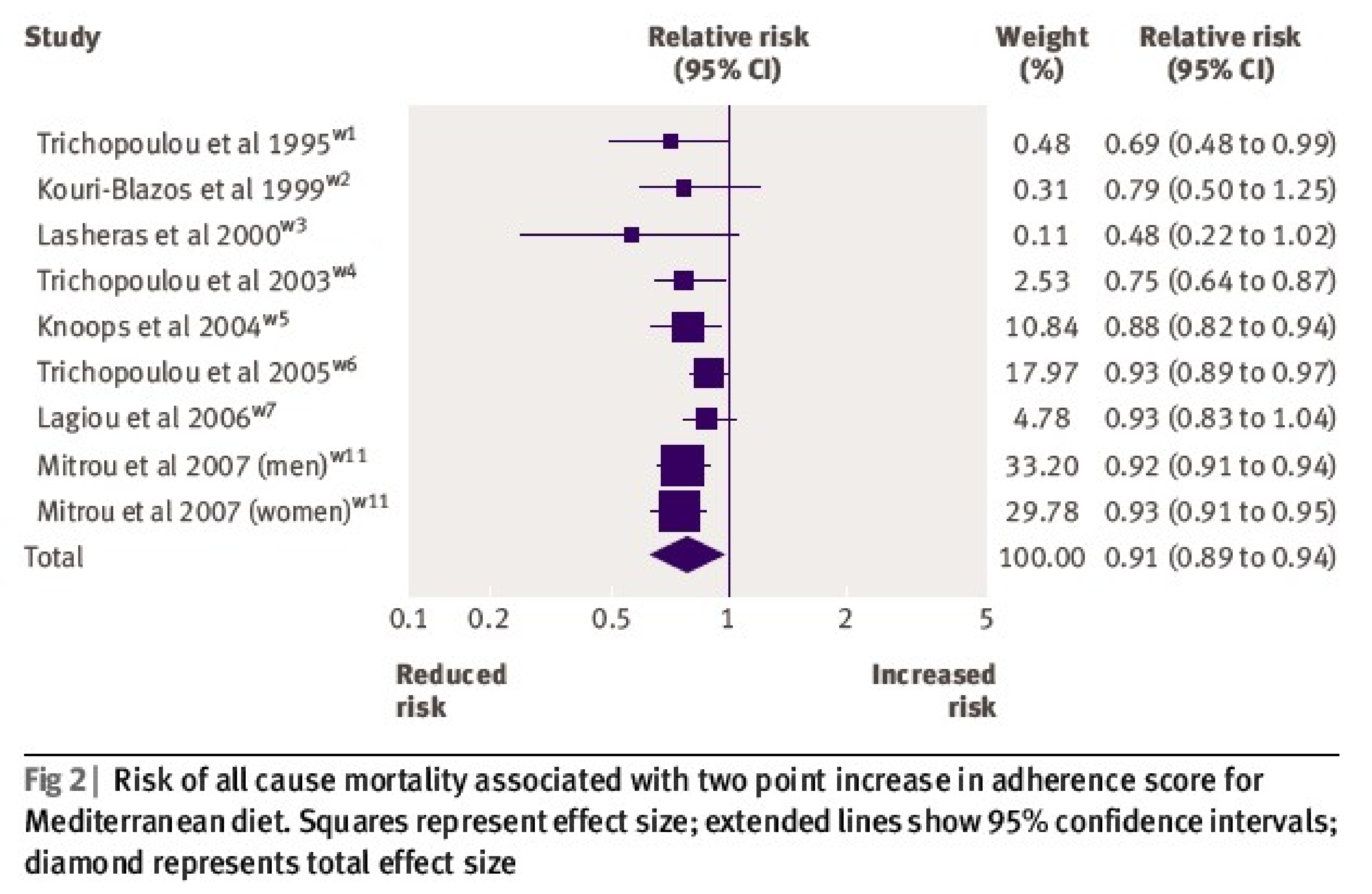
IMIBIC

JUNTA DE ANDALUCIA

UNIVERSIDAD D CÓRDOBA

ciberobn
Centro de Investigación Biomédica En Red
Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición

Metanálisis de adherencia a Dieta Mediterránea. 16 estudios con 1.574,000 personas entre 3-18 años. F Sofi. Brit Med J, 12 sep 2008

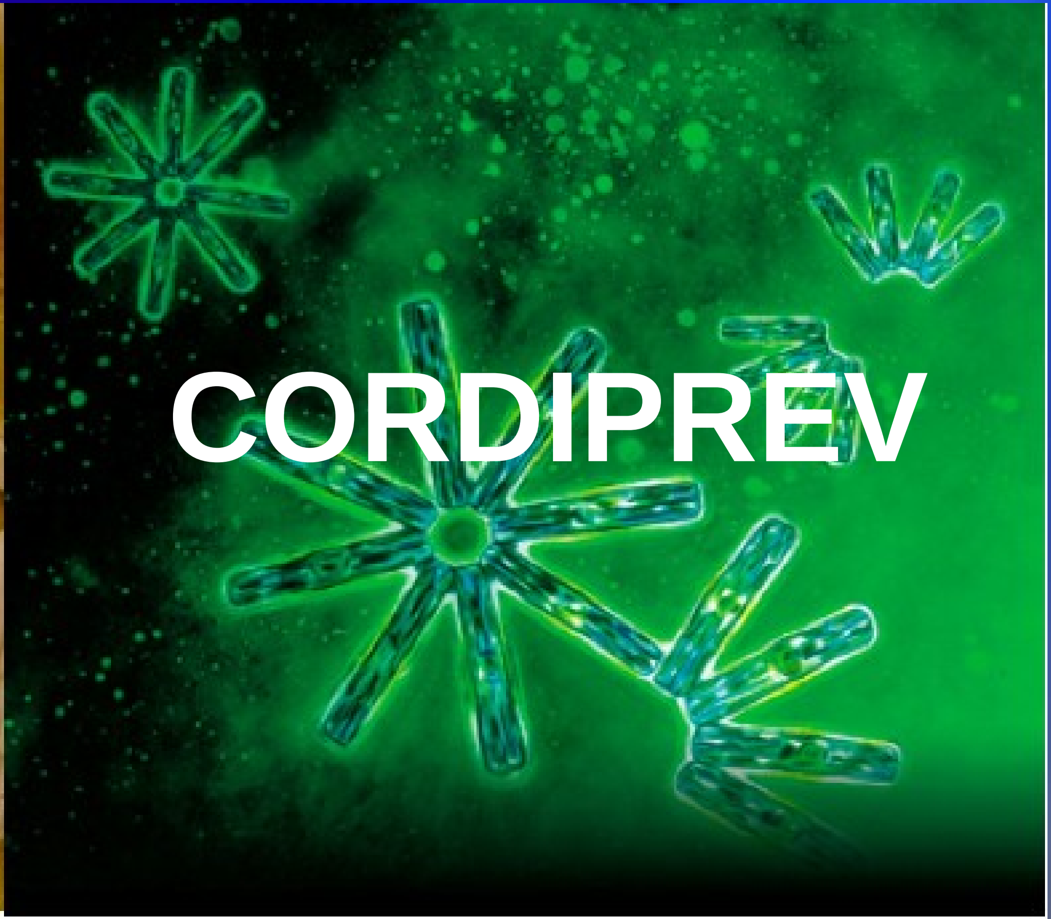


Study	Weight (%)	Relative risk (95% CI)
Trichopoulou et al 1995[w1]	0.48	0.69 (0.48 to 0.99)
Kouri-Blazos et al 1999[w2]	0.31	0.79 (0.50 to 1.25)
Lasheras et al 2000[w3]	0.11	0.48 (0.22 to 1.02)
Trichopoulou et al 2003[w4]	2.53	0.75 (0.64 to 0.87)
Knoops et al 2004[w5]	10.84	0.88 (0.82 to 0.94)
Trichopoulou et al 2005[w6]	17.97	0.93 (0.89 to 0.97)
Lagiou et al 2006[w7]	4.78	0.93 (0.83 to 1.04)
Mitrou et al 2007 (men)[w11]	33.20	0.92 (0.91 to 0.94)
Mitrou et al 2007 (women)[w11]	29.78	0.93 (0.91 to 0.95)
Total	100.00	0.91 (0.89 to 0.94)

Fig 2 | Risk of all cause mortality associated with two point increase in adherence score for Mediterranean diet. Squares represent effect size; extended lines show 95% confidence intervals; diamond represents total effect size

LOS ENSAYOS CLÍNICOS: LA VIA PARA DISPONER DE UNA RESPUESTA CONSISTENTE

PREDIMED



CORDIPREV

IMIBIC

JUNTA DE ANDALUCIA

UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

ciberobn

Centro de Investigación Biomédica En Red
Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición