



Biología Humana, Salud y Hábitos Saludables

Estrés Oxidativo, Antioxidantes y Salud

Primer Curso de Divulgación Científico-Médica
FEM. Molina de Segura. Curso 2010-2011



Dr. Julián Castillo Sánchez

- Estrés oxidativo, patologías y envejecimiento
- ¿Qué y cuales son los radicales libres?
- ¿Qué es un antioxidante?
- Cuando y cómo pueden actuar los antioxidantes
- Antioxidantes naturales más importantes
- Antioxidantes en: dieta, suplementos nutricionales, y alimentos funcionales.
- **Algunos ejemplos de oxidación fisiológica (patologías):**
 - Envejecimiento oxidativo vascular: hipertensión, arterioesclerosis, insuficiencia cardiaca, IAM,.....
 - Síndrome metabólico, diabetes
 - Estrés oxidativo “deportivo”
 - Envejecimiento oxidativo cerebral: neurodegeneración
- **Antioxidantes, nutrición y envejecimiento**

➤ “OXIDACIÓN”:

- efecto provocado por el paso del tiempo (envejecimiento)
- Vida acelerada y desequilibrio de las defensas en nuestro organismo



➤ Estrés oxidativo: “enfermedad” de nuestro tiempo

➤ Evidencia: estrés oxidativo y patologías



➤ Walton y Parker (1980):

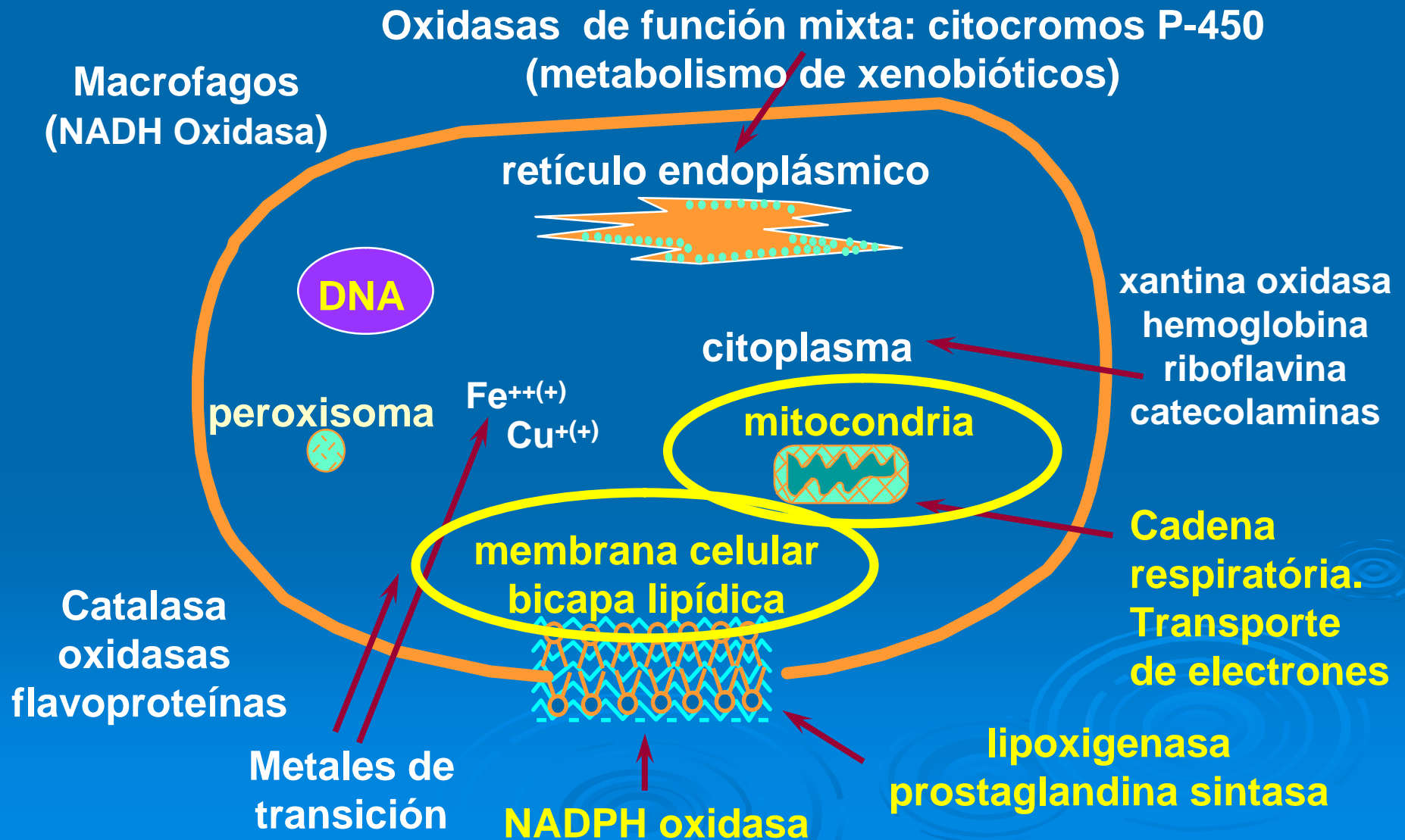
- “en un entorno dado, las células sufren una cierta cantidad de daño, si la velocidad a la cual éste se acumula excede el potencial genético de las células para corregirlo por división, biosíntesis o reparación, el daño se irá acumulando y conducirá al envejecimiento o a la enfermedad”



➤ **Diversos investigadores: principal causa del envejecimiento celular / producción de RL mitocondrias**

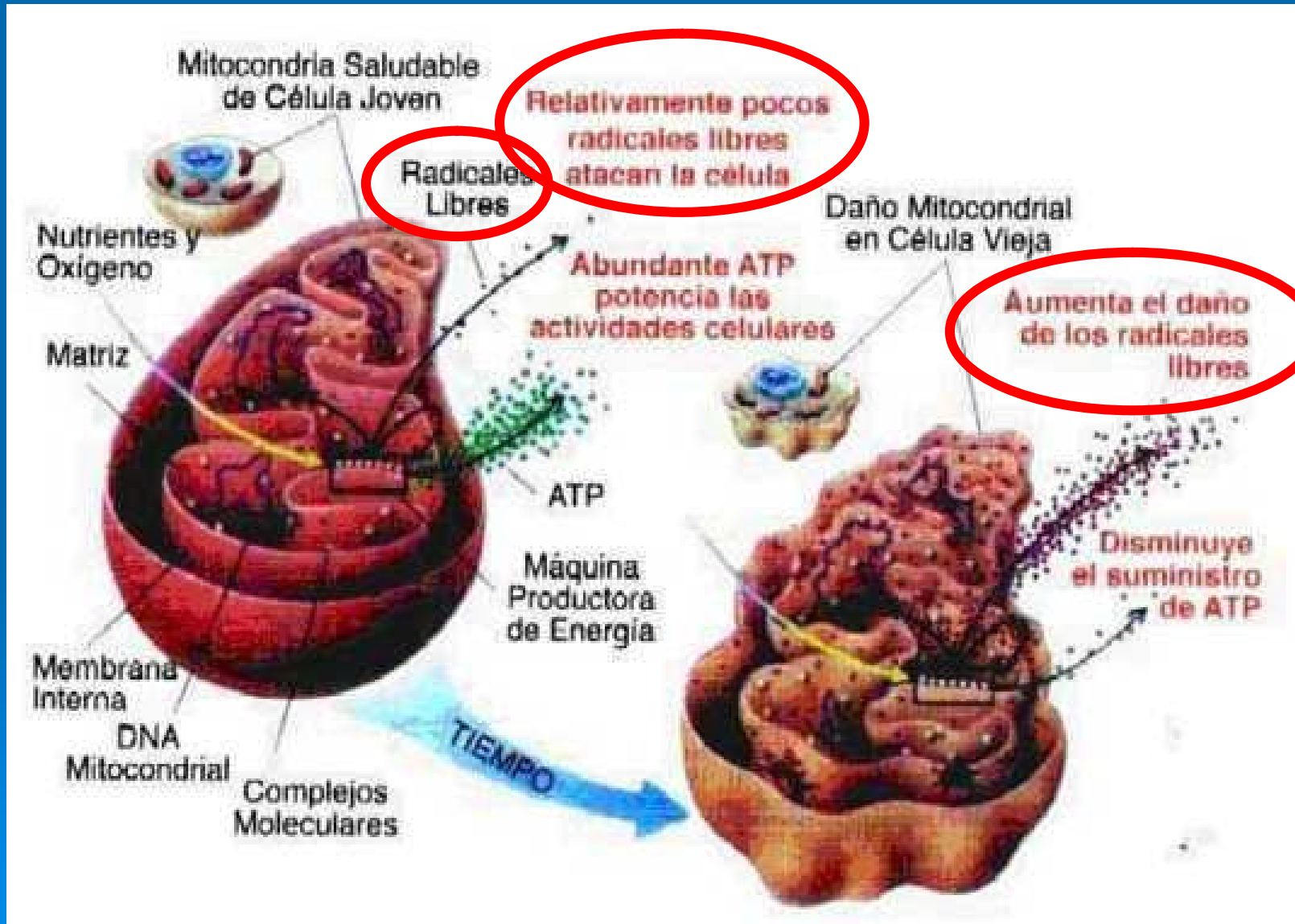
➤ **RL/envejecimiento: deterioro membranas celulares**

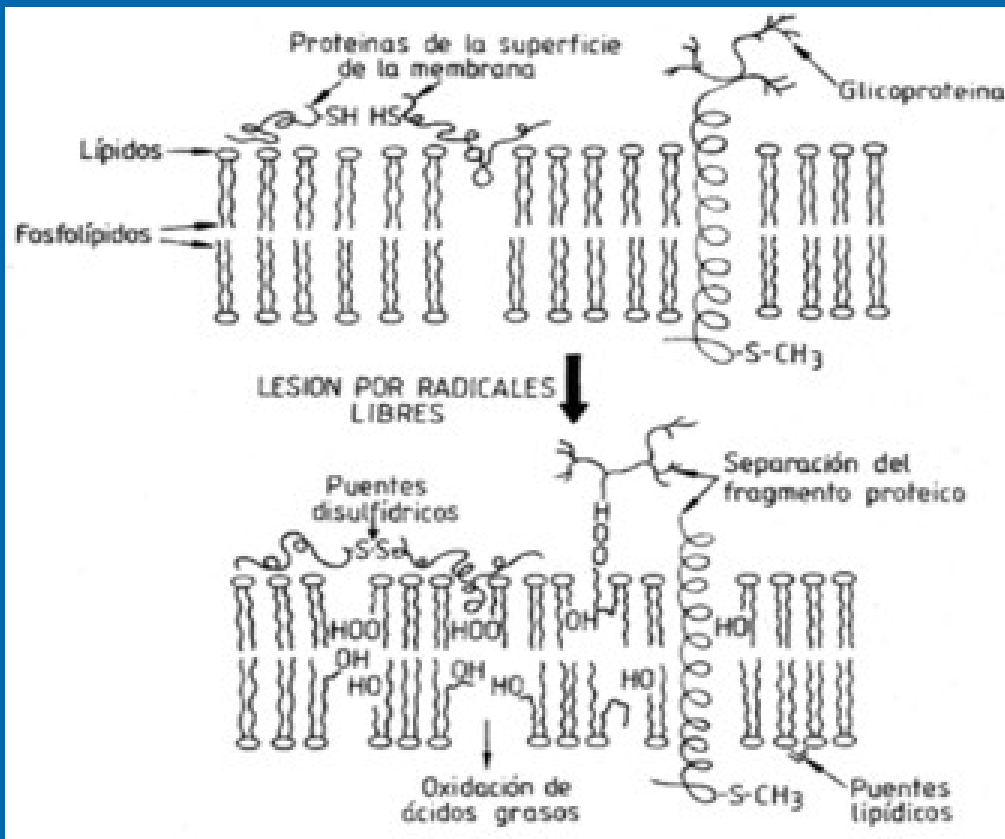
Producción celular de especies reactivas del oxígeno



Las mitocondrias usan el 96% del oxígeno consumido y producen radicales libres del oxígeno

- El oxígeno consumido en las mitocondrias está acoplado a la producción del 92% del ATP usado en los mamíferos.
- Las mitocondrias producen continuamente O_2^- y NO, dos radicales libres.
- Las mitocondrias son la fuente intracelular mas importante de O_2^- .





LESIONES POR RADICALES LIBRES EN LA MEMBRANA CELULAR

ROO•

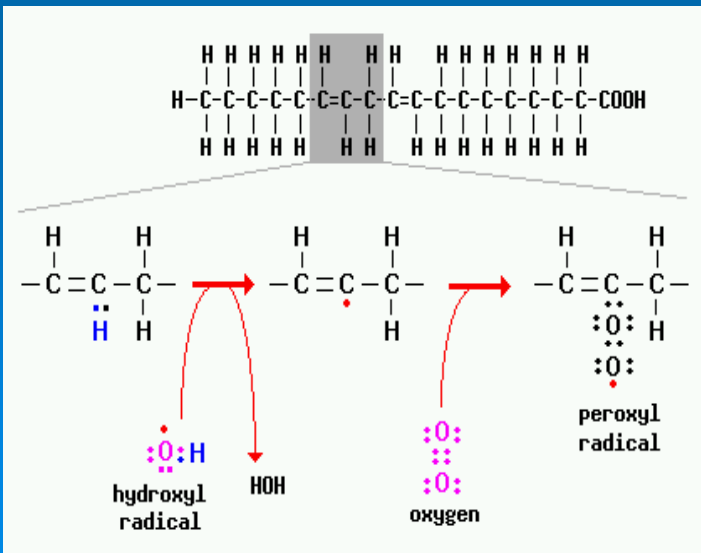
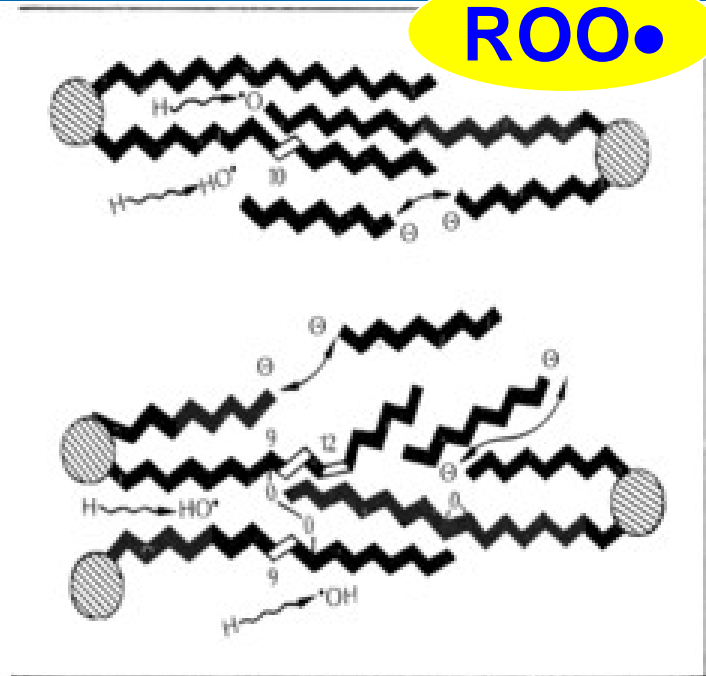


Figura 4.1.—Representación esquemática del daño producido por RL en la doble capa de fosfolípidos. Los trazos negros representan enlaces saturados; los blancos, insaturados; los círculos, las bases. Los RL se fijan en diversos puntos de las cadenas y las «puentean» (cross linking, entrecruzamiento catalítico), las desorganizan y las rompen. Tomada de Demopoulos HB et al².

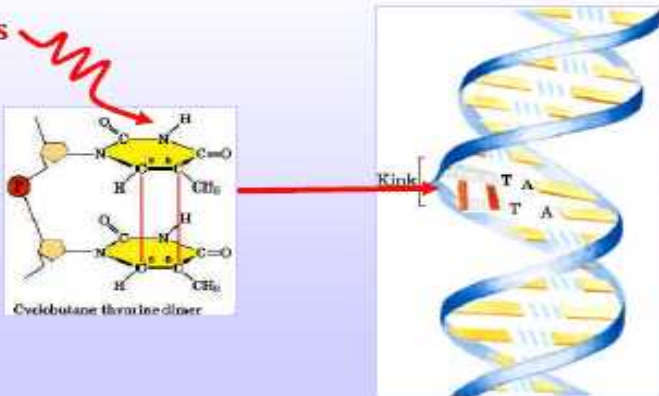
En última instancia: Lesiones sobre el DNA



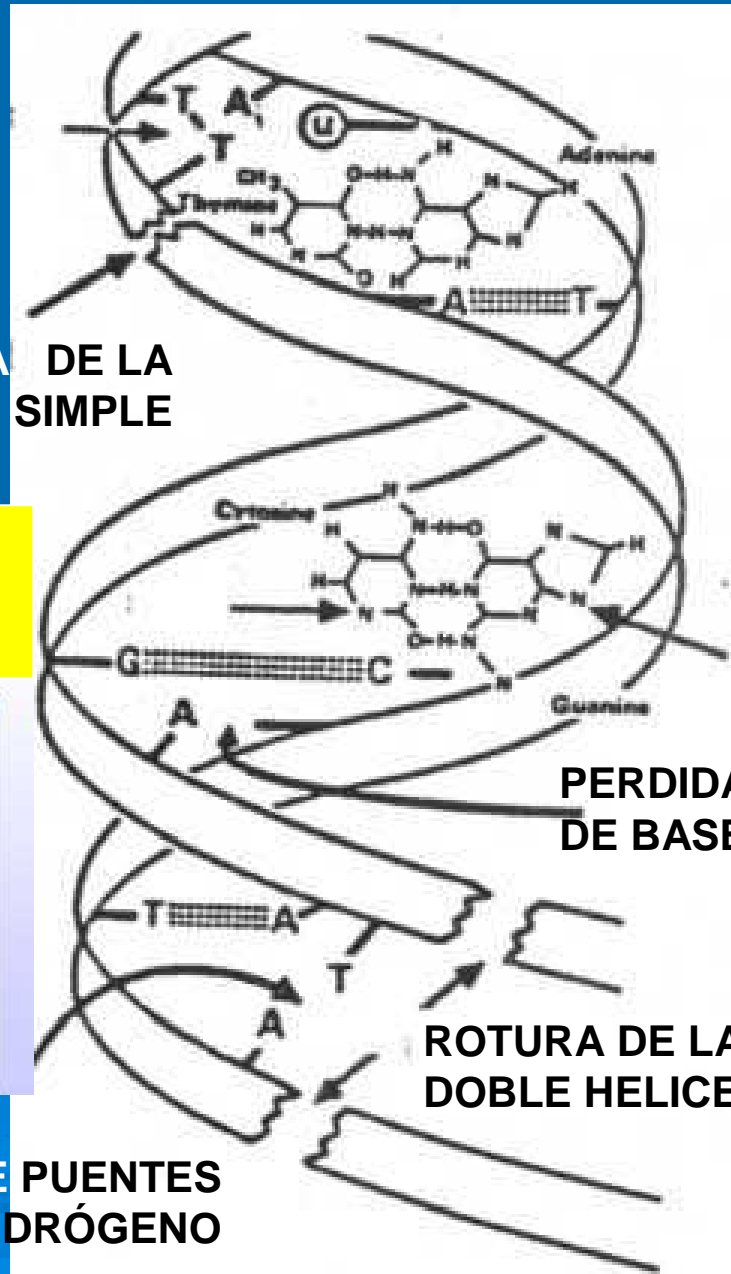
ROTURA DE LA HELICE SIMPLE

Modificaciones del ADN: formación de dímeros de timina y oxidación molecular de la guanosina (8-OH-2dG)

UV Rays



ROTURA DE PUENTES DE HIDRÓGENO

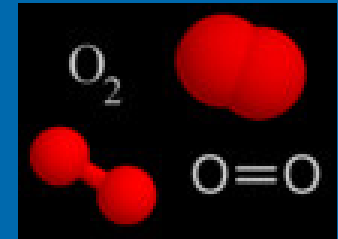


AZÚCAR

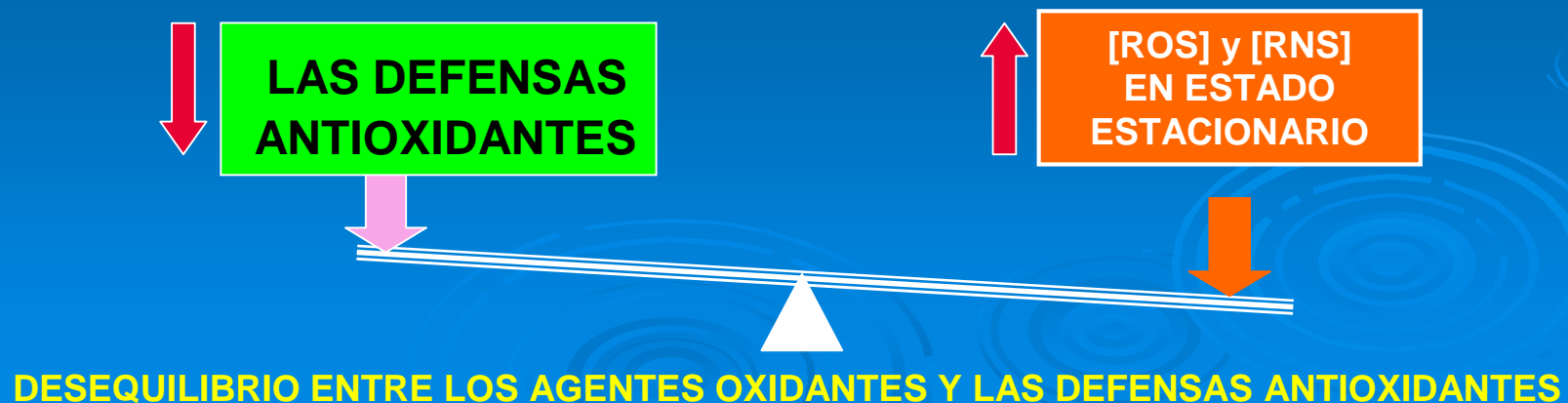
PERDIDA DE BASE

ROTURA DE LA DOBLE HELICE

- Historia RL paralela a la del descubrimiento del oxígeno y el metabolismo energético de los seres vivos
- Paradoja: vida y degeneración (oxígeno)
- **Rebeca Gerschman (1962):** teoría general de los potenciales efectos tóxicos del oxígeno + teoría general del envejecimiento:
 - “oxidaciones incontroladas debidas a un “escape” suave pero continuo en el sistema protector podrían ser un factor importante en el proceso de envejecimiento y también un factor importante y contributivo en la esperanza de vida”.
- Harman, Slater, Packer, etc..., han ampliado el conocimiento de la importancia de los RL en el campo de la medicina y salud



ESTRES OXIDATIVO



Nuestro cuerpo tiene sus propias defensas

Mecanismo enzimático globalizado e interrelacionado

Enzimas antioxidantes

Superóxido dismutasas:



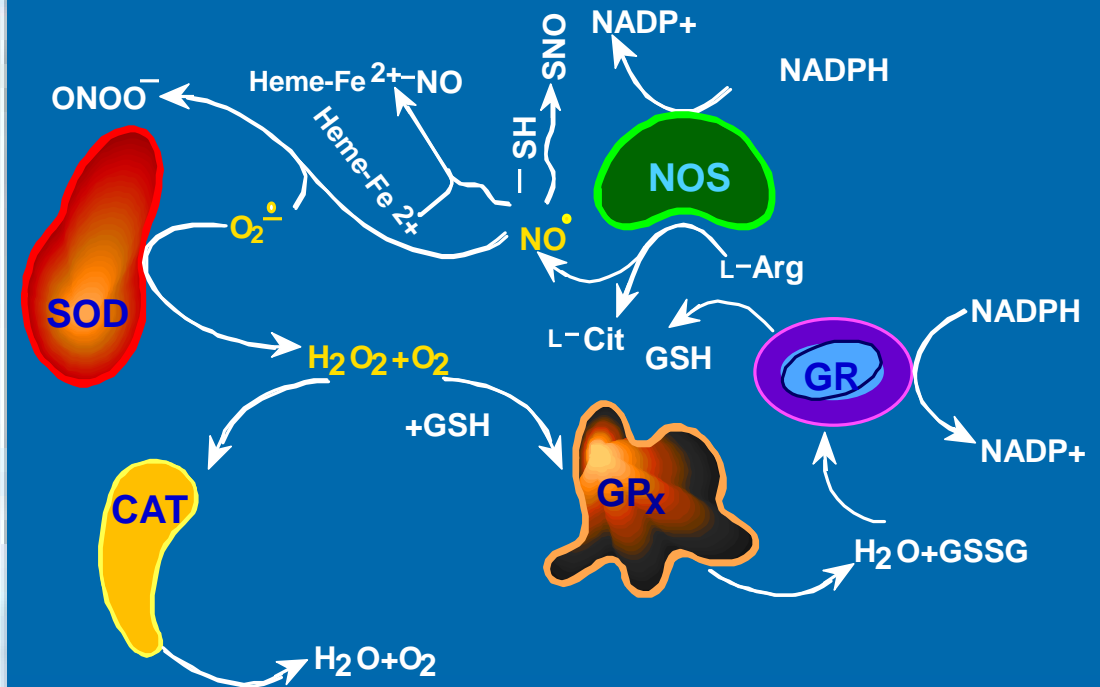
Catalasas:



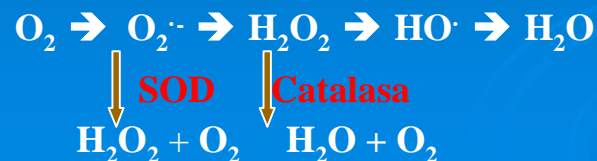
Glutación peroxidasas:

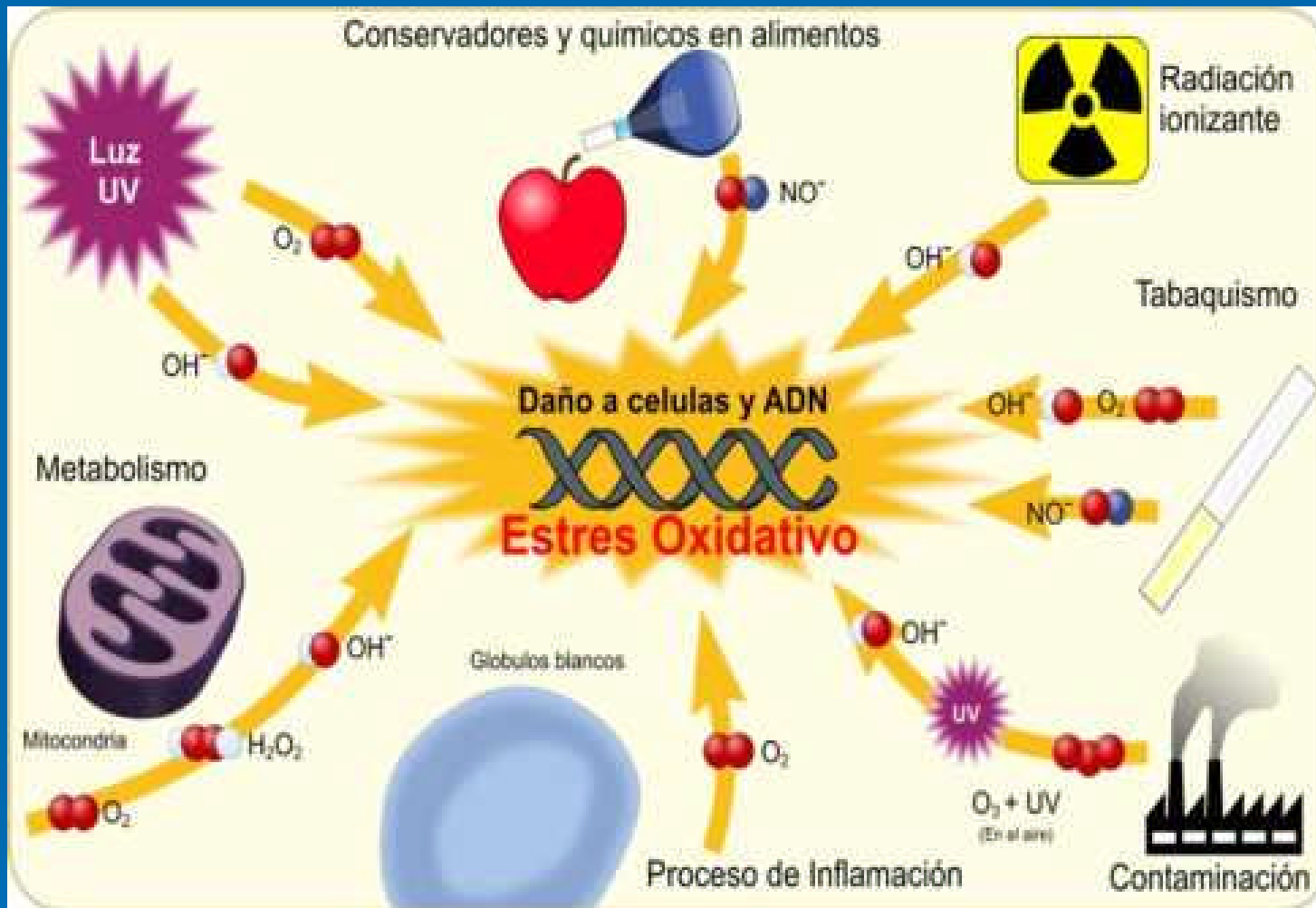


Glutación reductasas:



- La observación inicial de una Cu,Zn-SOD en eritrocitos fue extendida a todos los citosoles y complementada con la descripción de una Mn-SOD en las mitocondrias de las células aerobias (1970-1975).
- En la misma época, se estableció el “dogma de Fridovich” acerca de la toxicidad del radical hidroxilo y el papel protector de la SOD y la catalasa





Controlados por los
mecanismos defensivos
de las células

Pero.....

Desequilibrio

Salud y envejecimiento
fisiológico

Patologías y envejecimiento
acelerado



DEFINICION DE RADICAL LIBRE

Un radical libre es cualquier especie que contiene uno o más *electrones desapareados*, ocupando un orbital atómico o molecular por si mismo.

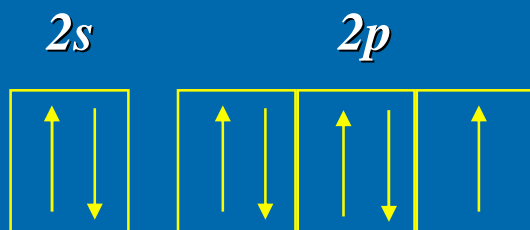


Diagrama de cajas

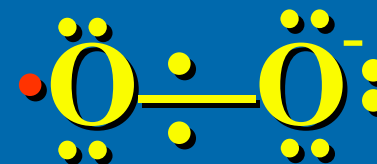
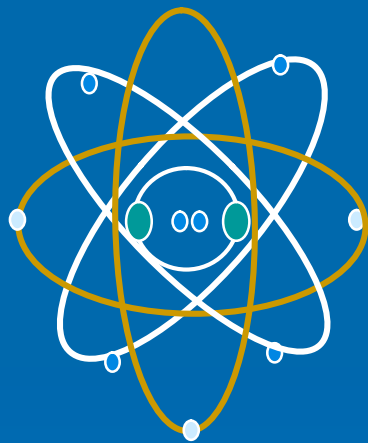


Diagrama de puntos de Lewis

Tienen un alta reactividad comparada con especies no radicales y una alta inespecificidad (son capaces de reaccionar con muchos tipos de moléculas).

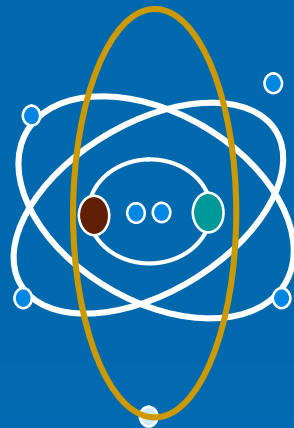
Relacionado con la Electronegatividad de la molécula

De forma más sencillita
¿Qué es un radical libre?

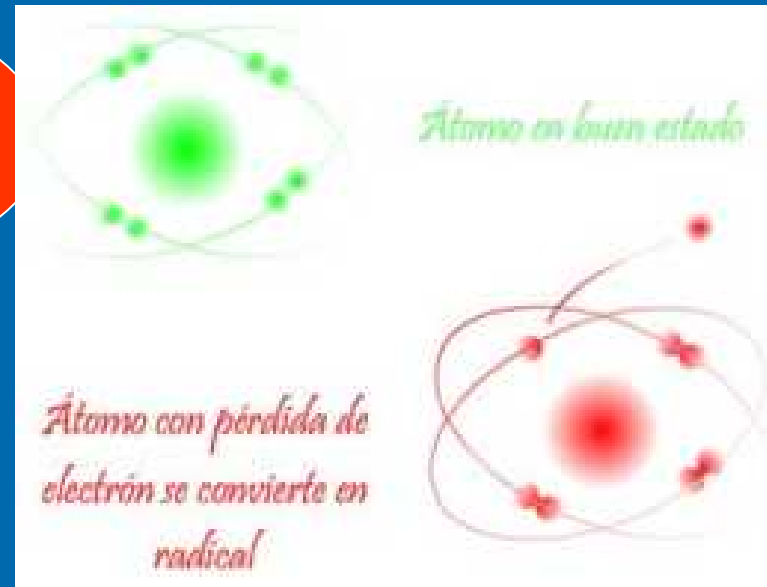


Radical

superóxido



Oxido nítrico



Átomos que pueden generar radicales libres

EN



Tabla periódica de los elementos

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
1	H											B	C	N	O	F	He	
2	Li	Be										Al	Si	P	S	Cl	Ar	
3	Na	Mg										Ga	Ge	As	Se	Br	Kr	
4	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn						
5	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
6	Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
7	Fr	Ra	Ac	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt	Uun	Uuu	Uub	Uut	Uuq	Uup	Uuh	Uus	Uuo
6	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu				
7	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr				

Legend:

- Nonmetals (green)
- Alkaline (red)
- Alkaline earths (orange)
- Transition metals (pink)
- Metalloids (grey)
- Halogens (yellow)
- Block metals (cyan)
- Lanthanides (purple)
- Actinides (purple)

Tipos de moléculas fuertemente oxidantes

Radicales

- ◆ **Superóxido ($O_2^{\bullet -}$)**
- ◆ **Hidroxilo (HO^{\bullet})**
- ◆ **Peroxihidrilo (HOO^{\bullet})**
- ◆ **Radical alcóxido (RO^{\bullet})**
- ◆ **Peroxilo (ROO^{\bullet})**
- ◆ **Oxido nítrico (NO^{\bullet})**

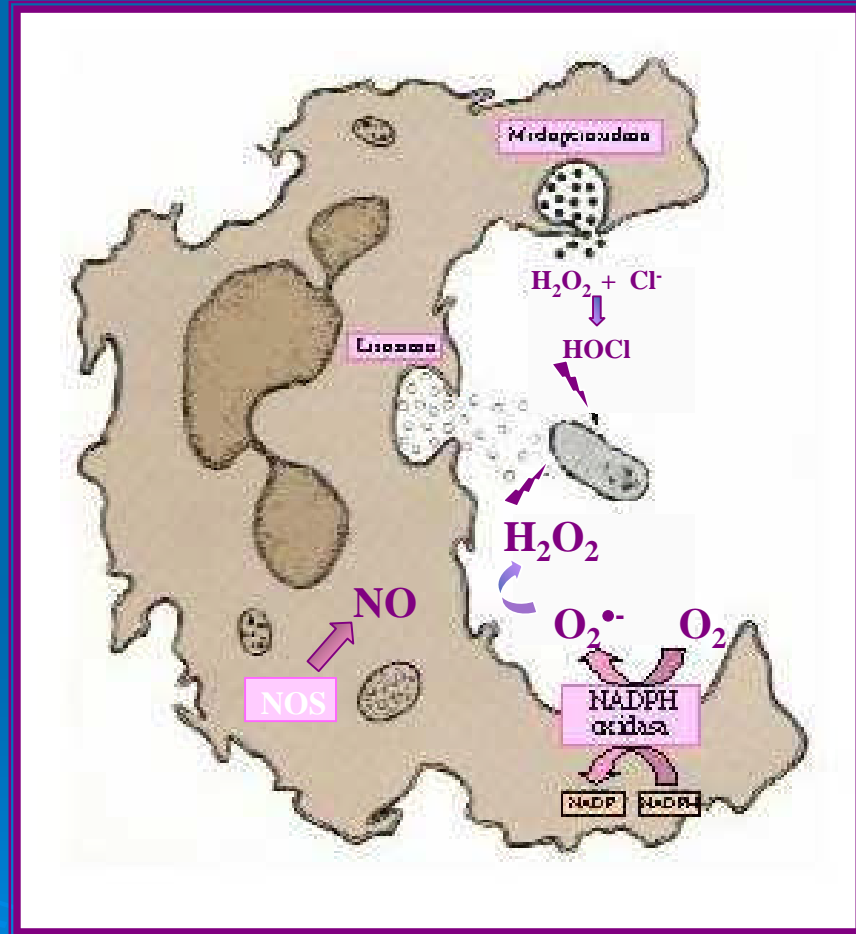
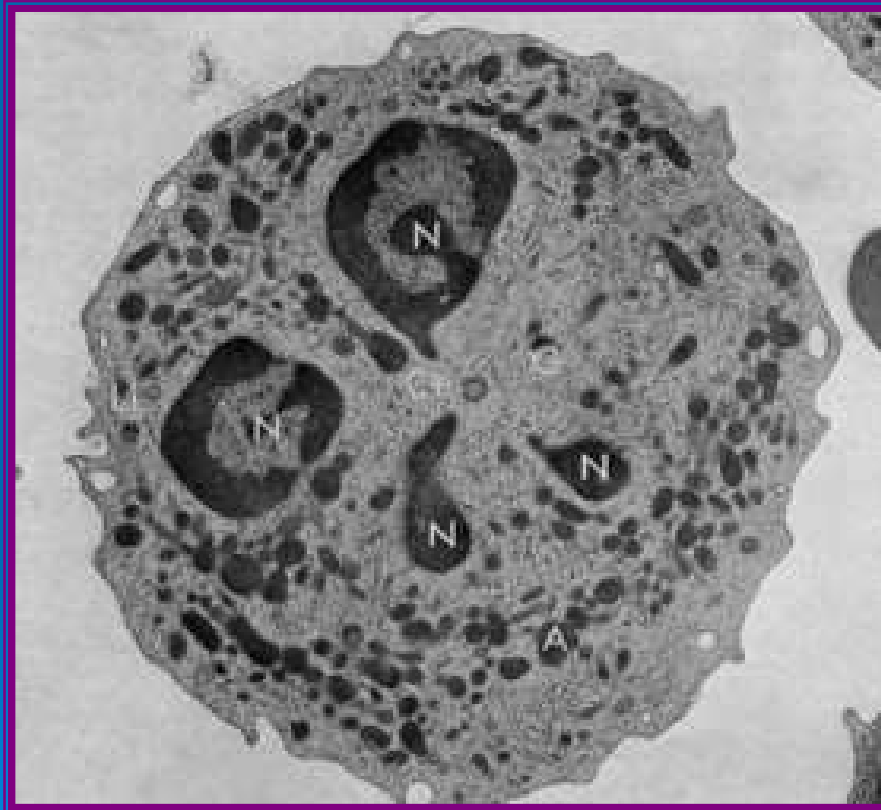
No Radicales

- ◆ **Peróxido de hidrógeno (genera HO^{\bullet})**
- ◆ **Ozono (O_3)**
- ◆ **Oxígeno Singlete (1O_2)**
- ◆ **Ácido hipocloroso ($HOCl$)**
- ◆ **Peroxinitrito ($ONOO^-$)**

No siempre la producción celular de O_2^- y NO es perjudicial

Producción de O_2^- , NO y ONOO⁻
por células inmunocompetentes

Neutrófilos



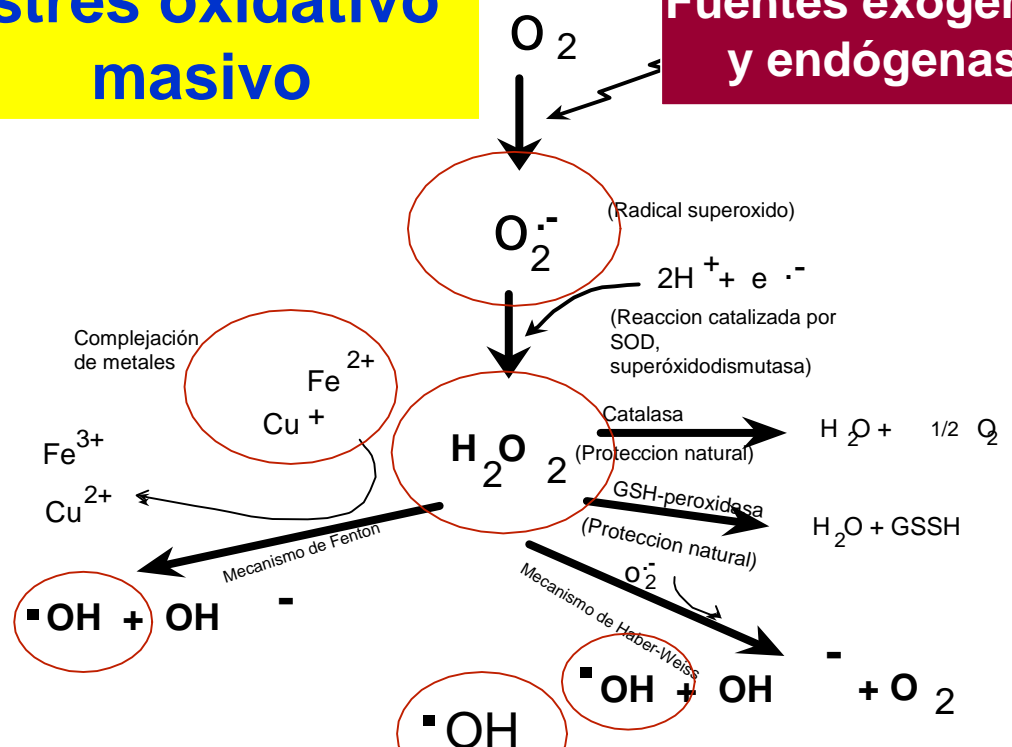
(por lo menos para el huésped vertebrado; hay dudas desde el punto de vista de las bacterias)

Estrés oxidativo masivo

Fuentes exógenas y endógenas

ENFERMEDADES ASOCIADAS AL ESTRÉS OXIDATIVO

- Diabetes tipo II
- Insuficiencia cardíaca crónica
- Cáncer
- Parkinson
- Alzheimer
- Asma
- Diabetes tipo I.
- Accidentes cerebrovasculares
- Psoriasis



Toxicidad general

Peroxidación lipídica (Fosfolípidos membranas celulares)

Especies genotóxicas
Modificación oxidativa del ADN

- R
- RO
- ROO
- RR
- ROOR

Genotoxicidad

Cascada del ácido araquidónico → PGSintetas → Prostaglandinas → Lipooxigenasas, Ciclooxygenasas → Leucotienos, Tromboxanos

Inflamación

Condiciones clínicas con participación de estrés oxidativo (1)

Daño inflamatorio/inmune:

Glomerulonefritis

Vasculitis

Artritis reumatoide

Síndromes autoinmunes

Lupus

Isquemia-reperfusión:

Post-infarto de miocardio

Post-shock cerebro-vascular

Transplante de órganos

Sobrecarga de hierro/cobre:

Hemocromatosis

Talasemia,
multitransfusiones

Enfermedad de Wilson

Shock séptico y similares

Síndrome de inflamación sistémica (SIRS)

Shock séptico

Falla multiorgánica (MOF)

Alcoholismo:

Hepatopatía alcohólica

Miopatía alcohólica

Neuropatía alcohólica

Pulmón:

Hiperoxia

Toxicidad de paraquat y bleomicina

Enfisema (ARDS, fumadores)

Condiciones clínicas con participación de estrés oxidativo (2)

Sistema cardiovascular:

Aterosclerosis

Toxicidad de adriamicina

Enfermedad de Keshan (Se)

Síndrome metabólico

Disfunción endotelial

Riñón:

Síndrome nefrótico

autoinmune

Nefrotoxicidad de Pb, Cd y

Hg

Hipertensión dependiente

del sistema renina-

angiotensina

Cerebro - Sistema Nervioso

Central:

Hiperoxia

Enfermedad de Parkinson

Enfermedad de Alzheimer

Esclerosis múltiple

Ojos:

Cataratas

Fibroplasia retrolental

Degeneración macular

Piel:

Irradiación solar (porfiria)

Condiciones clínicas con participación de estrés oxidativo

(3)

Envejecimiento:
Envejecimiento normal y acelerado (progeria y deportistas)

Eritrocitos:
Toxicidad de Pb y fenilhidrazina
Fotooxidación de protoporfirinas
Malaria
Anemia de Fanconi

Tracto gastrointestinal:
Daño hepático por endotoxinas
Hepatotoxicidad de hidrocarburos

halogenados (Cl₄C, halotano, bromobenceno, etc)
Hepatopatía alcohólica
Isquemia-reperfusión del intestino

Daño por radiaciones:
Exposiciones accidentales
Radioterapia

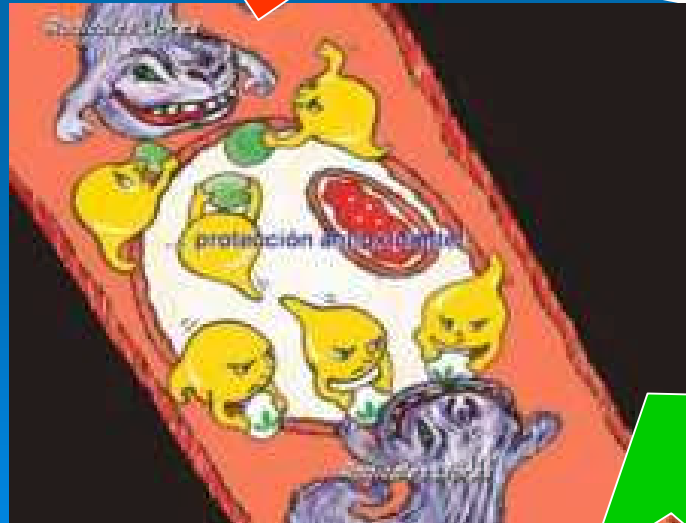
¿qué hacemos cuando se rompe el equilibrio fisiológico?



Radicales libres



Muerte celular



Pero, ¿Qué es un antioxidante ?

- Superóxido ($O_2\cdot^-$)
- Hidroxilo ($HO\cdot$)
- Peroxihidrilo ($HOO\cdot$)
- Radical alcoxilo ($RO\cdot$)
- Peroxilo ($ROO\cdot$)
- Oxido nítrico ($NO\cdot$)
- Peróxido de hidrógeno
- Ozono (O_3)
- Oxígeno Singlete (1O_2)
- Ácido hipocloroso ($HOCl$)
- Peroxinitrito ($ONOO^-$)



Aus: Oxidative Stress and the Free Radicals.



Toda sustancia que hallándose presente a bajas concentraciones respecto a las de un sustrato oxidable (biomoléculas), retarda o previene la oxidación de dicho sustrato
Halliwell

Prooxidant Jail

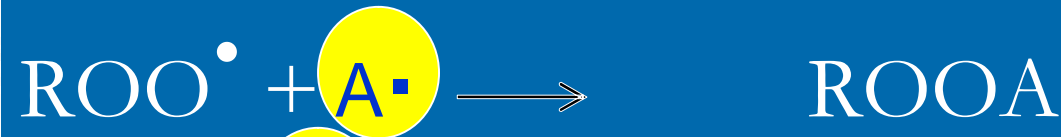
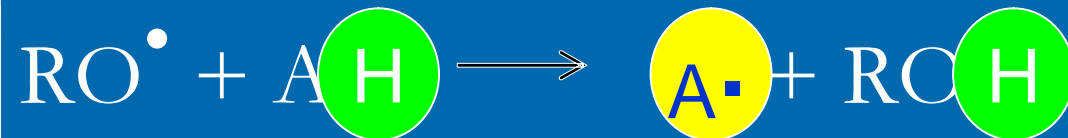
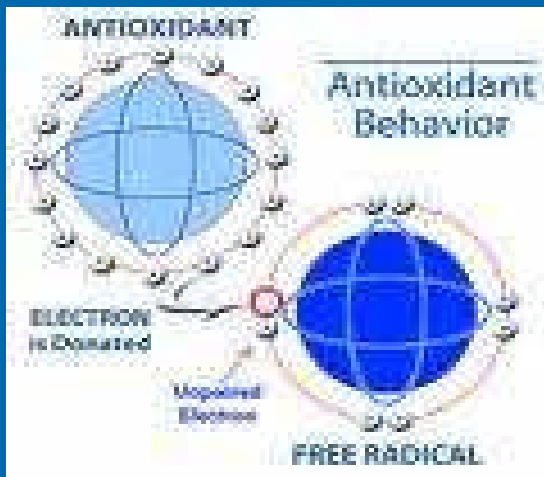
R \cdot , RO \cdot ,
ROO \cdot ,
 1O_2 , O $_2$,
-OH, H $_2$ O $_2$,
Cu, Fe

Antioxidante



$\cdot O_2^-$, 1O_2 , $\cdot OH$, H_2O_2 ,
R \cdot , RO \cdot , ROO \cdot , Cu, Fe

Mecanismo básico de actuación



- Antioxidante: “donador” hidrógeno a RL (generación y continuación de la cadena radical)



Radical formado en la especie antioxidante: estable / “detener” cadena radical

Antioxidante no reciclable



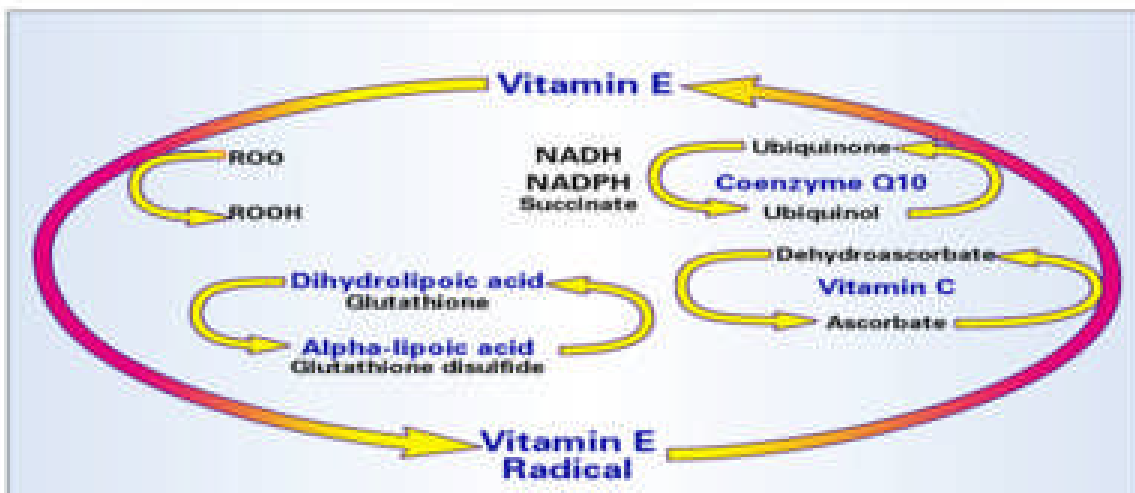
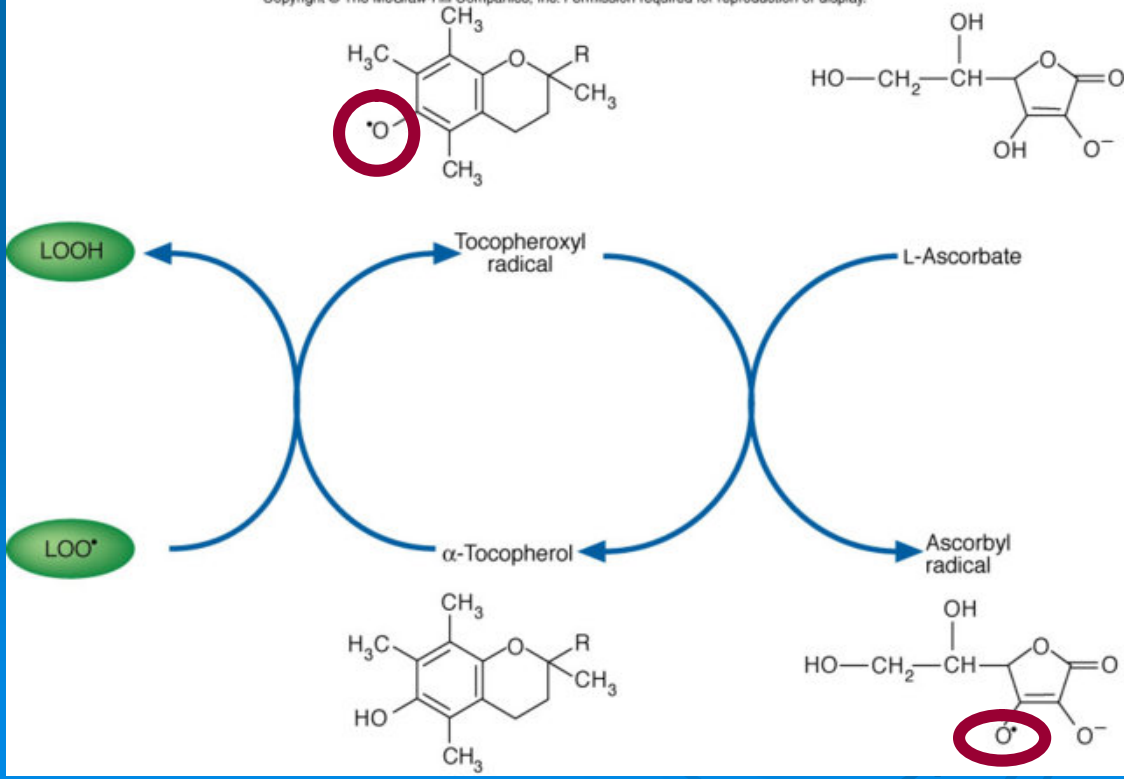


Fig. 1. Antioxidant regeneration pathway. R-lipoic acid recycles vitamins E and C, and in its reduced form, dihydrolipoic acid, acts as powerful antioxidant within mitochondria.

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

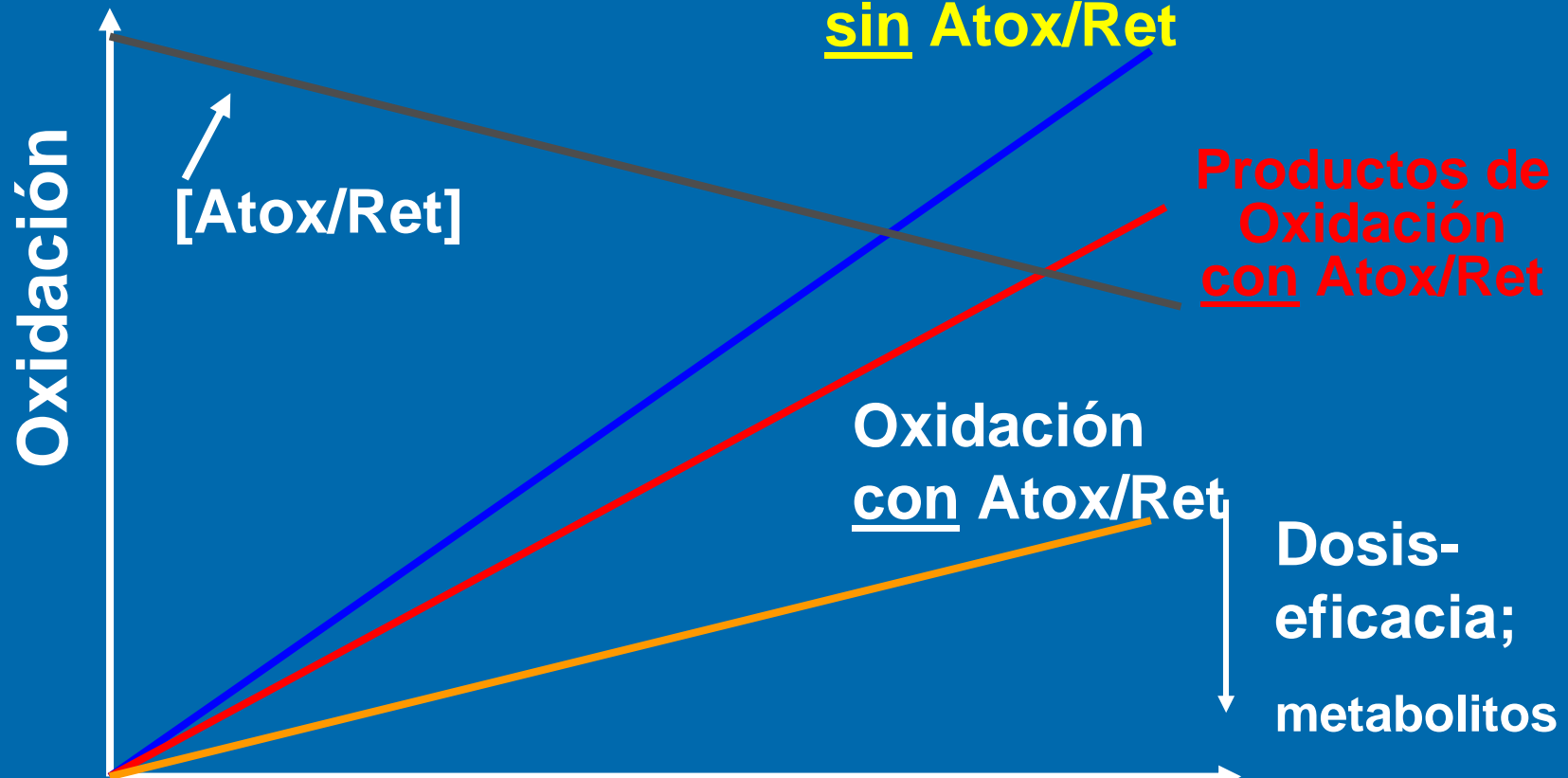


¡¡¡¡No puedo solo, necesito ayuda!!!!

Antioxidante/"retarder"

Productos de oxidación

sin Atox/Ret

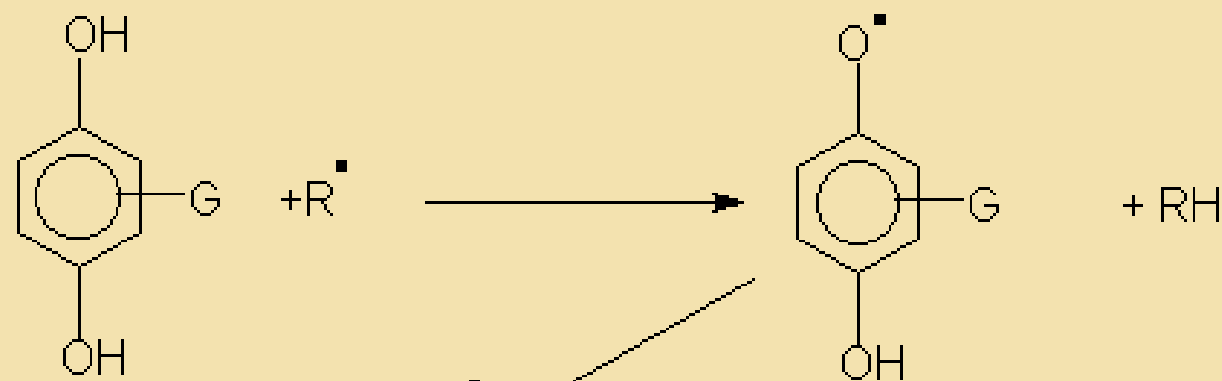


Dosis-
eficacia;
metabolitos

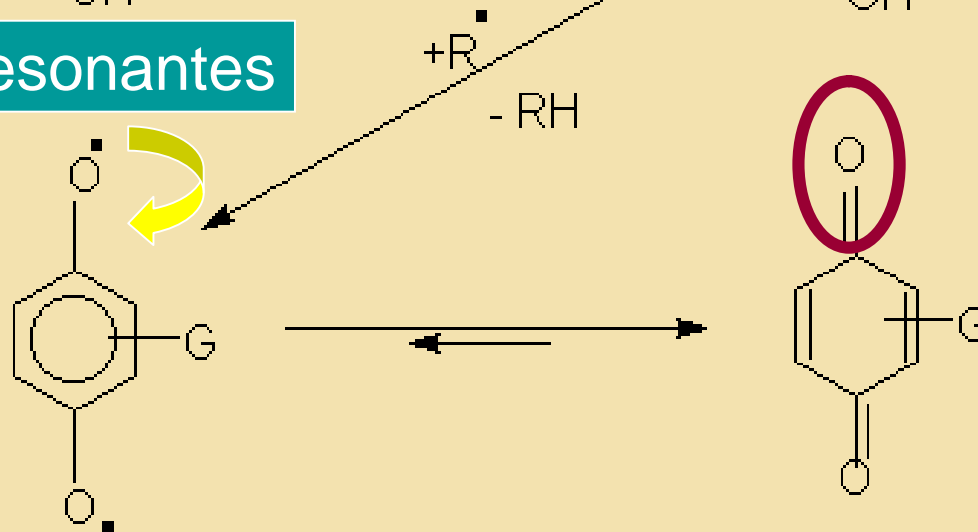
Tiempo

Estabilidad:
resonancia

Estabilidad del radical aroxilo



Estructuras resonantes

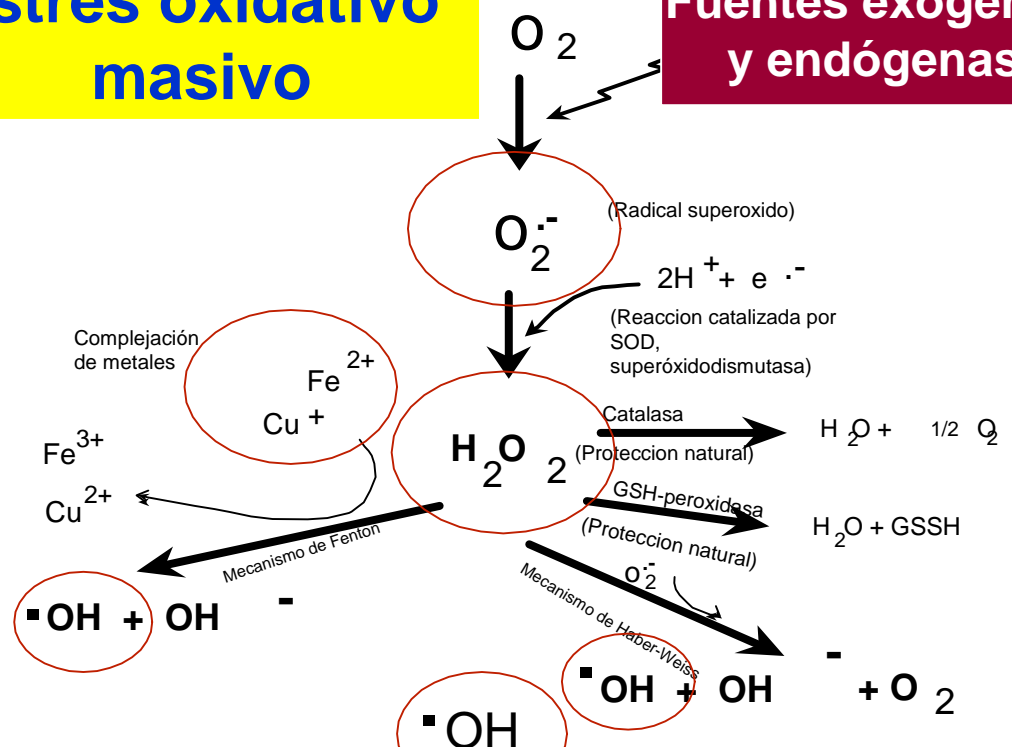


Estrés oxidativo masivo

Fuentes exógenas y endógenas

ENFERMEDADES ASOCIADAS AL ESTRÉS OXIDATIVO

- Psoriasis
- Diabetes tipo II
- Insuficiencia cardíaca crónica
- Cancer
- Parkinson
- Alzheimer
- Asma
- Diabetes tipo I.
- Accidentes cerebrovasculares



Toxicidad general

Peroxidación lipídica (Fosfolípidos membranas celulares)

Especies genotóxicas
Modificación oxidativa del ADN

- R ■
- RO ■
- ROO ■
- RR ■
- ROOR ■

Genotoxicidad

Cascada del ácido araquidónico
PGSintetas
Prostaglandinas
Lipooxigenasas
Ciclooxigenasas

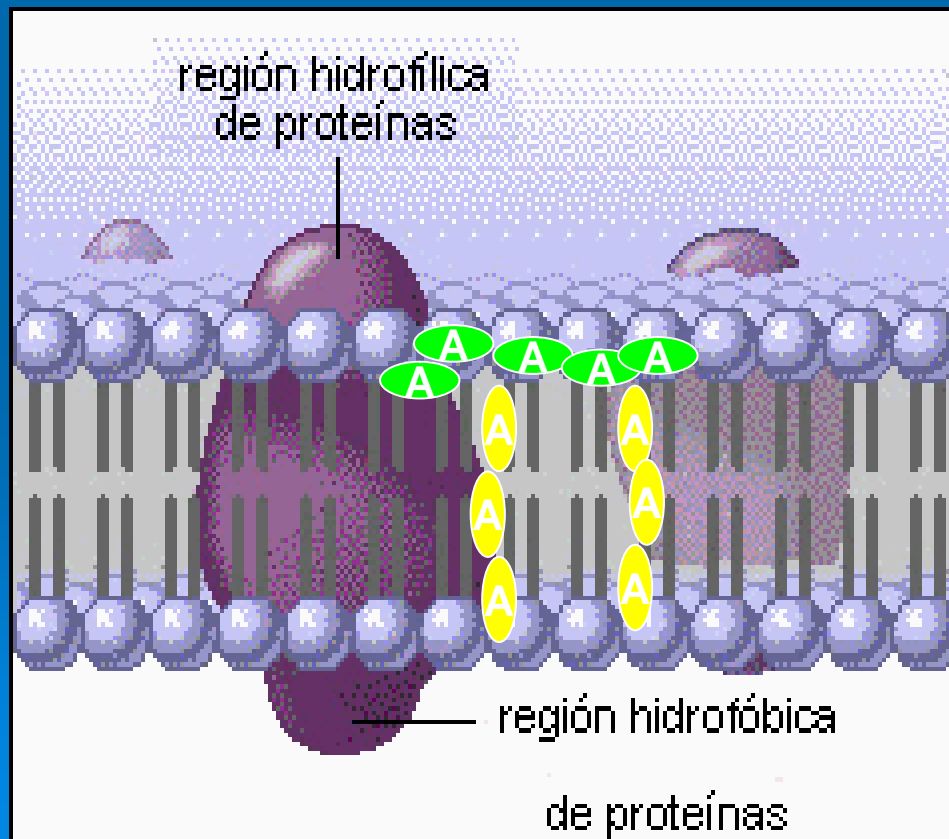
Leucotienos
Tromboxanos

Inflamación

Relación Estructura-actividad / Propiedades físicas

Dos actividades antioxidantes estructuralmente diferentes

Actividad “antiradical”

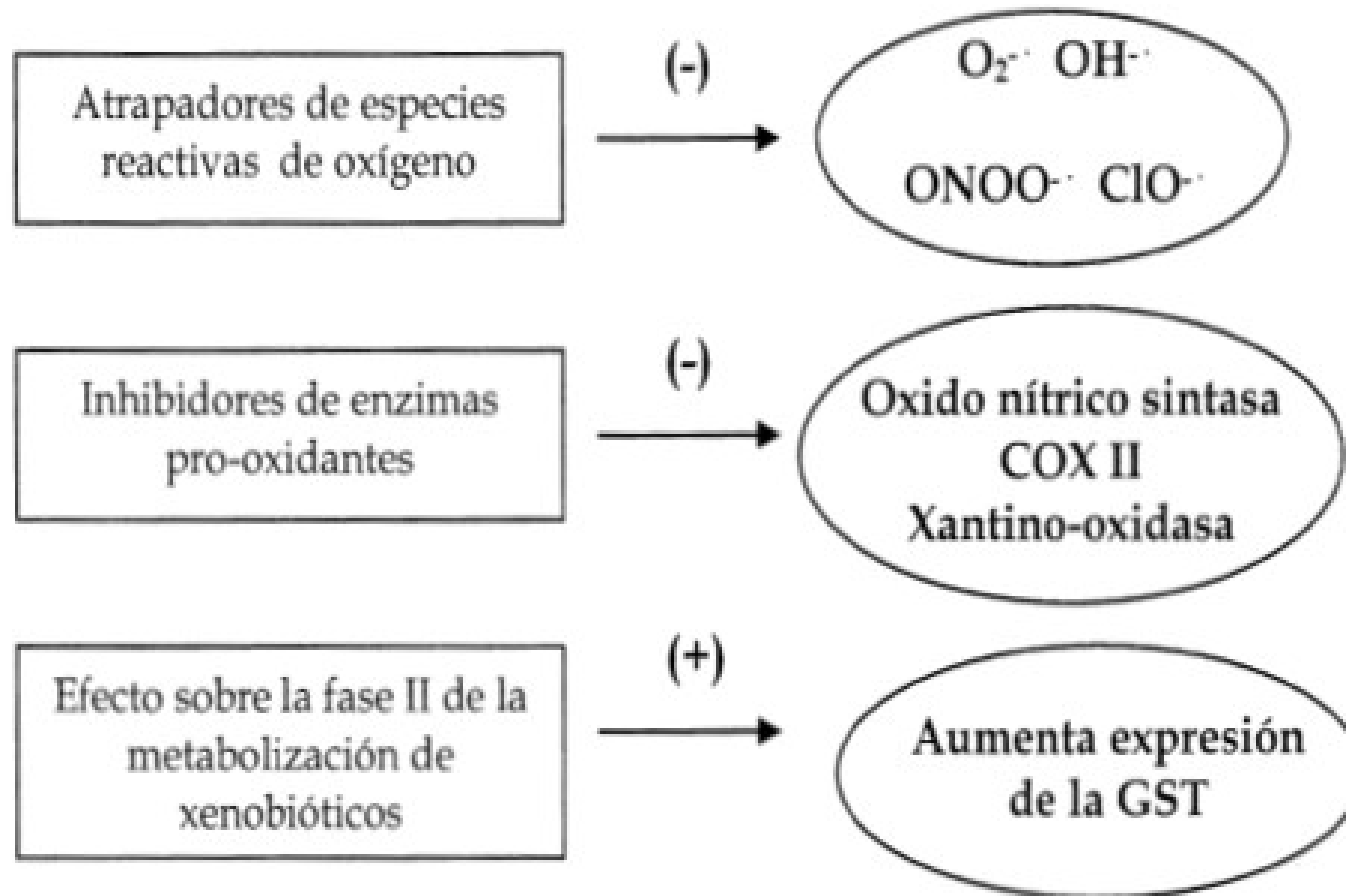


Actividad “anti-lipoperoxidante”

bicapa de fosfolípidos



¡pero, un antioxidante no es solo un captador de radicales libres!



Además de ser capaces de regular la expresión de los mecanismos endógenos antioxidantes: “epigenética” antioxidante?????

Antioxidantes en la naturaleza: familias más importantes



Carotenoides
Tocoferoles
Compuestos S
Ácidos fenólicos
Diterpenos
Flavonoides



CAROTENOIDES

Pigmentos liposolubles ampliamente distribuidos en la naturaleza. El organismo humano los utiliza en diversas funciones fisiológicas, no los sintetiza, los obtiene a través de la alimentación.



CAROTENOIDES

CAROTENOS



XANTOFILAS



PROVITAMÍNICOS

α CAROTENO
 β CAROTENO
 γ CAROTENO

NO PROVITAMÍNICOS

LICOPENO
FITOENO
FITOFLEUENO

PROVITAMÍNICOS: β CRIPTOXANTINA

NO PROVITAMÍNICOS

LUTEÍNA
ZEAXANTINA
CANTAXANTINA

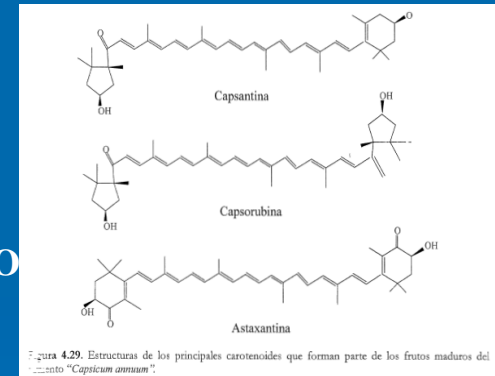


Figura 4.29. Estructuras de los principales carotenoides que forman parte de los frutos maduros del pimiento "*Capsicum annuum*".

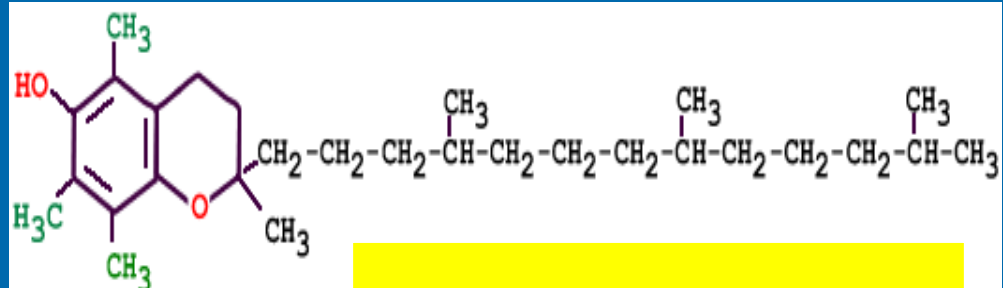
Vitamina E



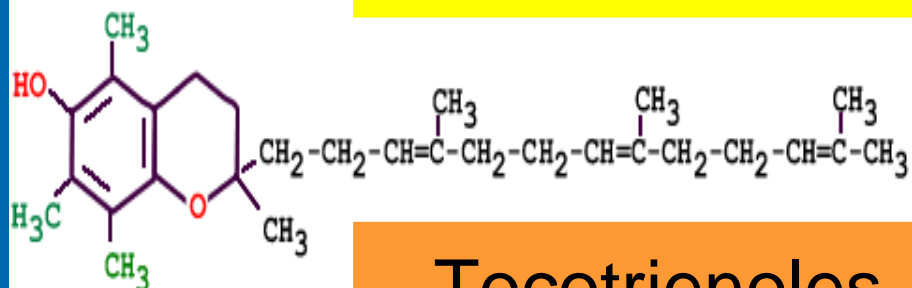
Tocoferol

La vitamina E se encuentra en el maíz, las nueces, las aceitunas, los vegetales de hojas verdes, los aceites vegetales y el germen de trigo

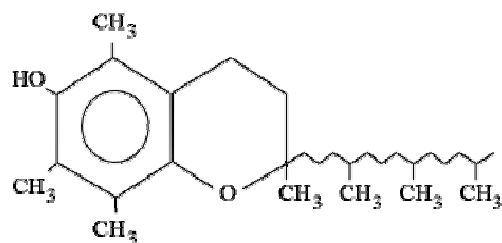
ADAM



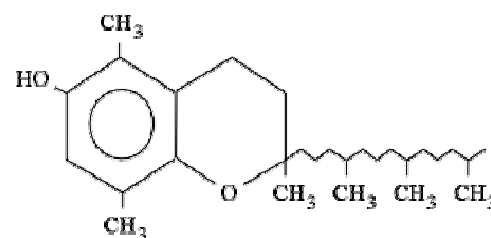
Tocoferoles



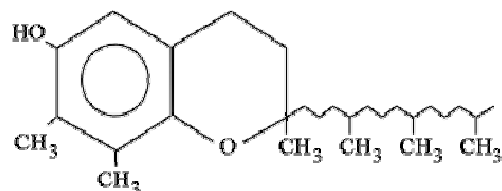
Tocotrienoles



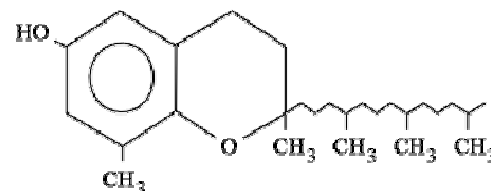
Alfa tocoferol



Beta tocoferol

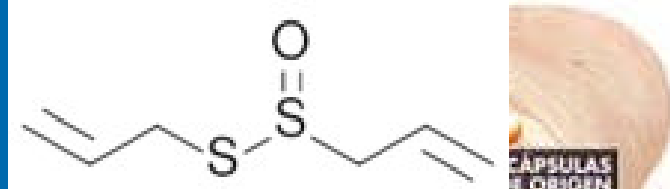


Gamma tocoferol



Delta tocoferol

El azufre "S"



CÁPSULAS de AJO
1-5 CÁPSULAS • VÍA ORAL

COMPOSICIÓN:
Allium sativum L. 400 mg.

CONTENIDO: 60 cápsulas.

CÁPSULAS de AJO VEGETAL

El Ajo Duro Fino (A.D.F.) garantiza la controlada calidad de nuestros aceites por tener bajo su denominación para ayudar a tratar el estado general del organismo.

	Aporte por cápsula	A.D.E. (6 cápsulas)
Allicina	0,120 mg	0,72 mg

CONSEJOS DE USO: Se aconseja la toma del A.D.E. 2 cápsulas 2 veces al día.

Elaborada con cápsulas de origen vegetal
Nº RB: 2500492/30 PRODUCTO DE ESPAÑA

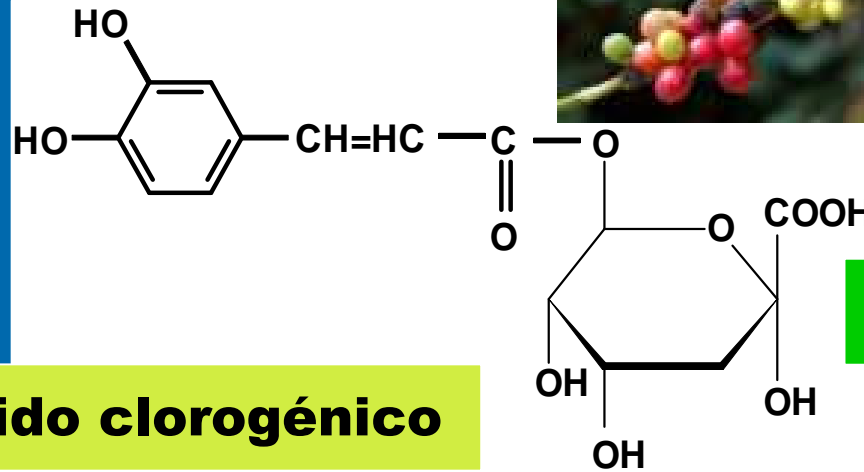
Importado y distribuido en México por:
FITONAT MÉXICO, S.A. DE C.V.
Tel.: (01) (55) 35677993
e-mail: fitonate@fitonatural.es

Importado y distribuido en U.S.A. por:
FITONAT USA
Miami - FLORIDA 33172

Elaborado por:
SORIA NATURAL S.A.
La Soria, nº1
Tel.: 975 237 046
GARRAY - SORIA - ESPAÑA
www.sorianatural.es

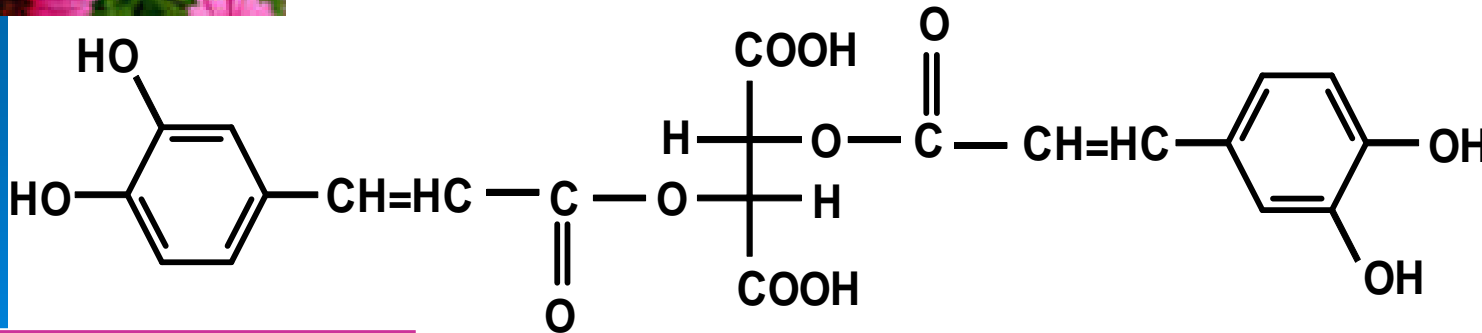
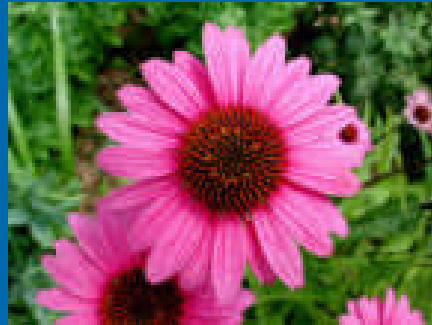
8 422947 090012

alcachofa



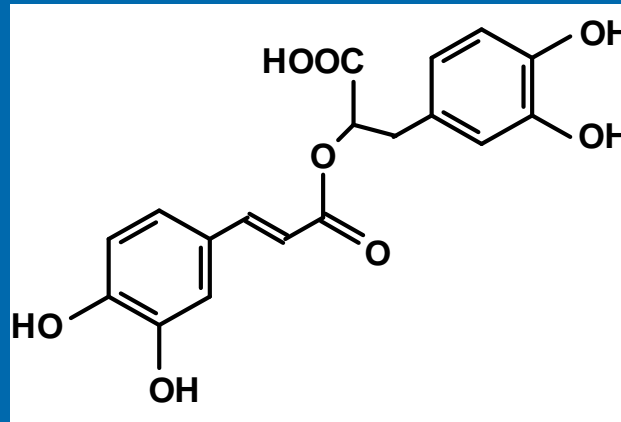
Ácido clorogénico

café



equinácea

Ácido chicórico



Ácido rosmarínico

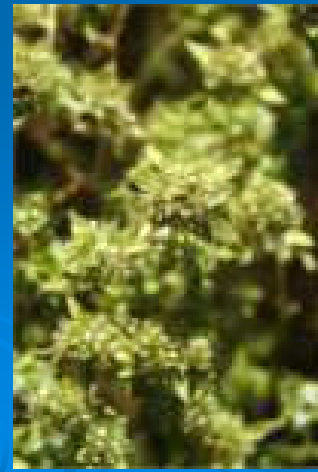
Romero



Salvia



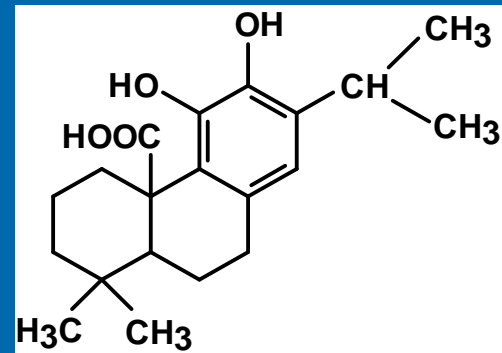
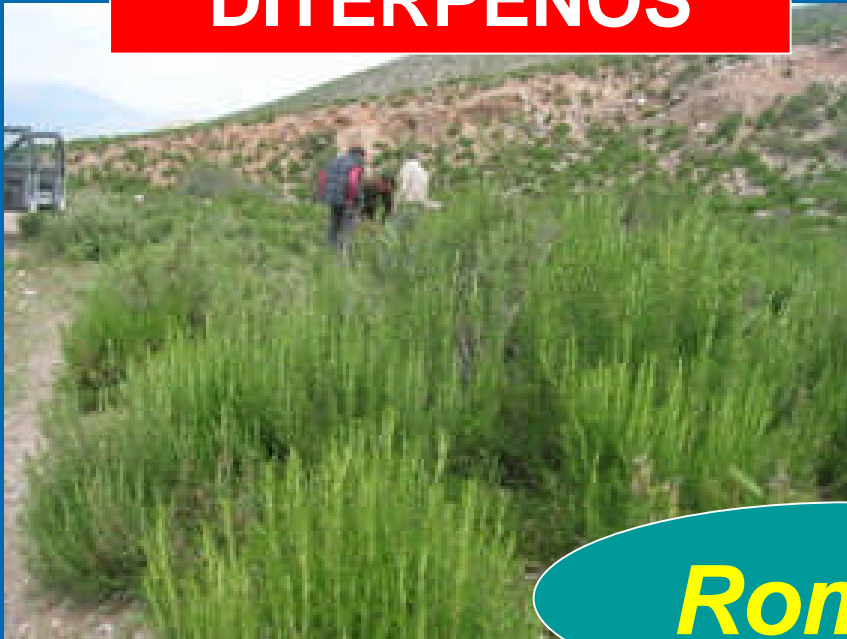
Tomillo



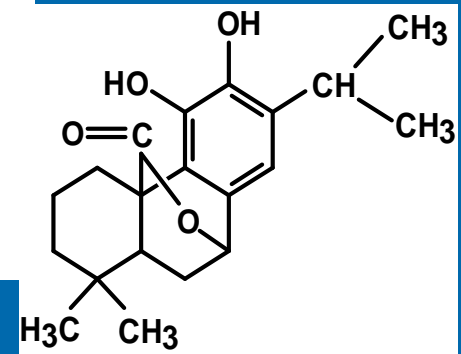
Orégano



DITERPENOS



Ácido carnósico



carnosol

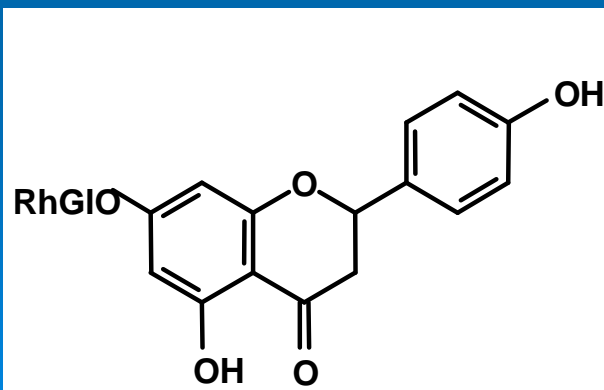
Romero



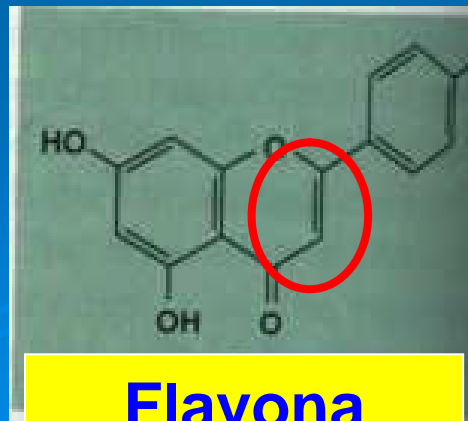
Los cítricos



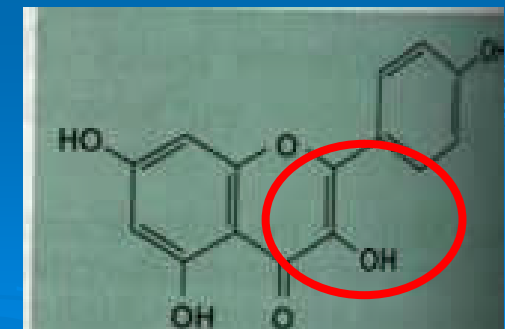
- Interviniendo en la fotosíntesis y como protectores UV
- Protegen a las hormonas de la planta durante el desarrollo



Flavanona



Flavona



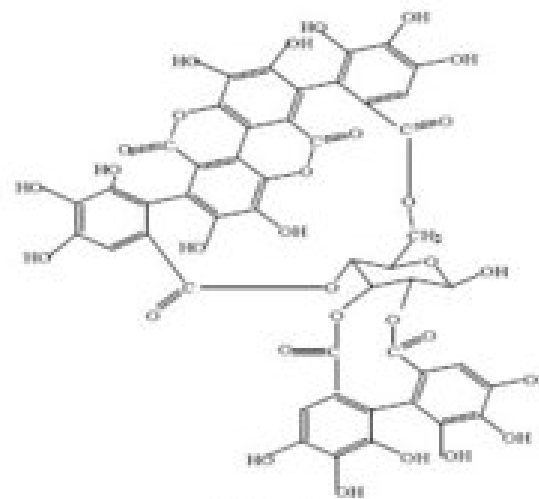
Flavonol

Polifenoles de la granada

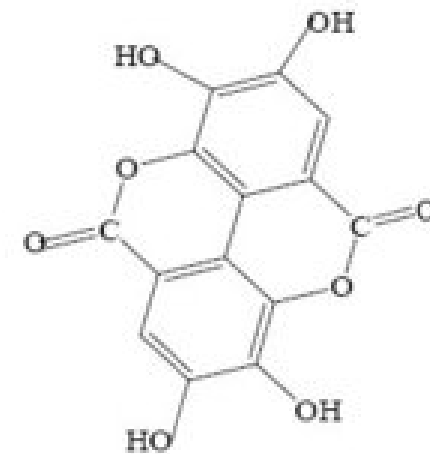


➤ Principales compuestos:

- Punicalaginas
- Ácido elálgico



Punicalagin

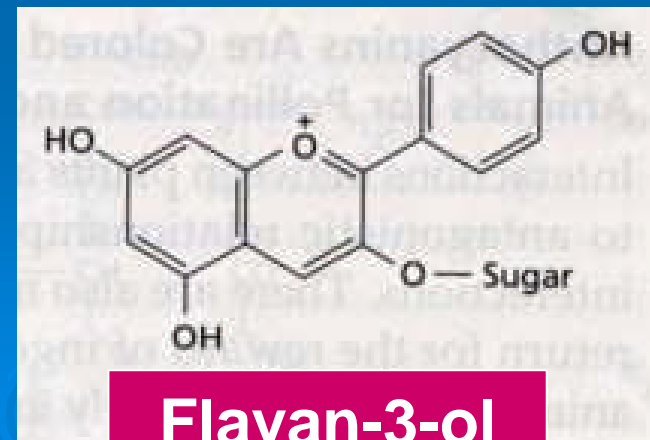


Ellagic acid

Antocianinas

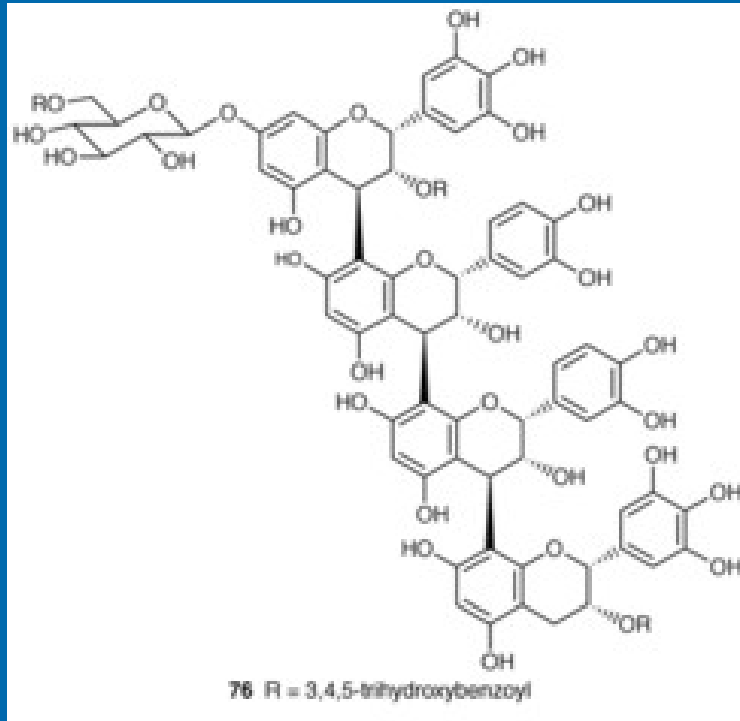


- Principales pigmentos: flores y frutos
- Rango de color del Rojo a Purpura y azul.
- Importantes en la atracción de insectos polinizadores
- Normalmente como glicosidos en las plantas



Flavan-3-ol

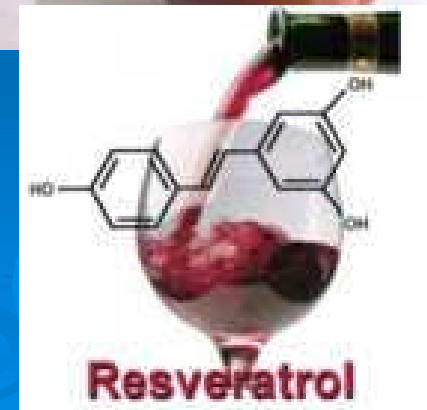
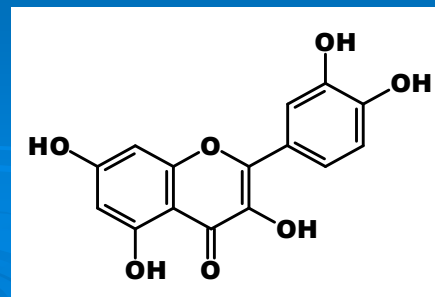
Polifenoles de la uva



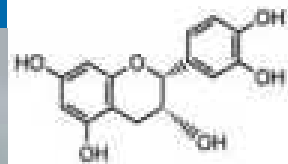
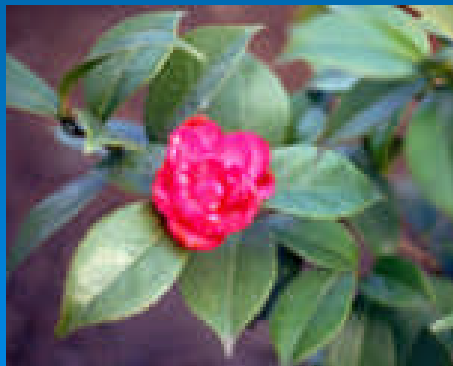
extractos



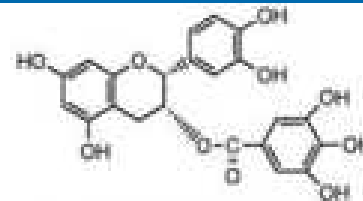
Procianidinas
Flavonoles
Flavan-3-ols
Antocianinas
Estilbenos
Ácidos fenólicos



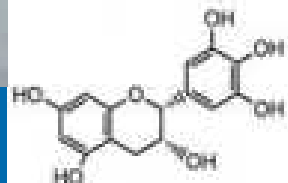
Catequinas del té



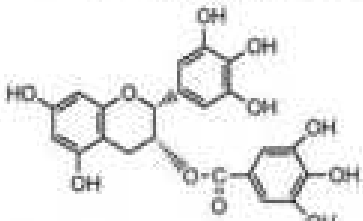
(-) Epicatequina



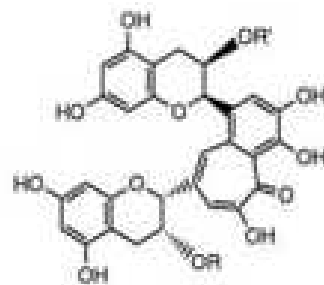
(-) Epicatequina 3-galato



(-) Epigalocatequina



(-) Epigalocatequina 3-galato



Teaflavinas

Teaflavina
R, R' = H

Teaflavina 3-galato
R' = H
R = galato

Teaflavina 3'-galato
R = H
R' = galato

Teaflavina 3,3'-digalato
R, R' = galato

Té **verde**, rico en
ANTIOXIDANTES

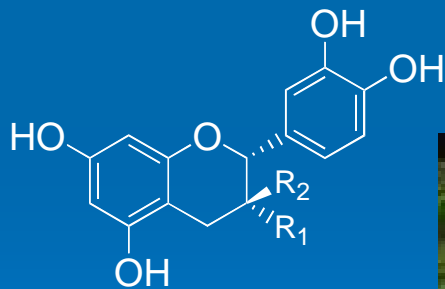


Catequinas del cacao

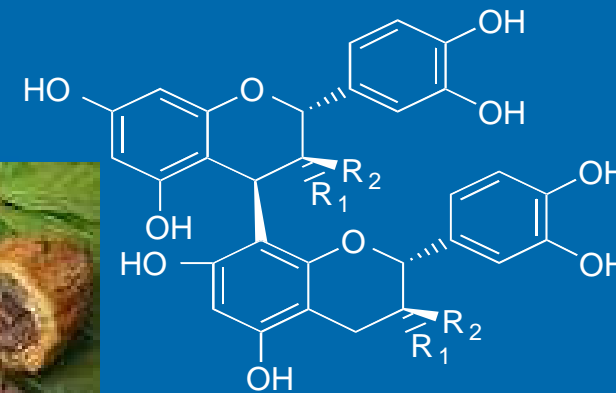


Flavan-3-ols

Procyanidin
(4 β →8)-Dimers

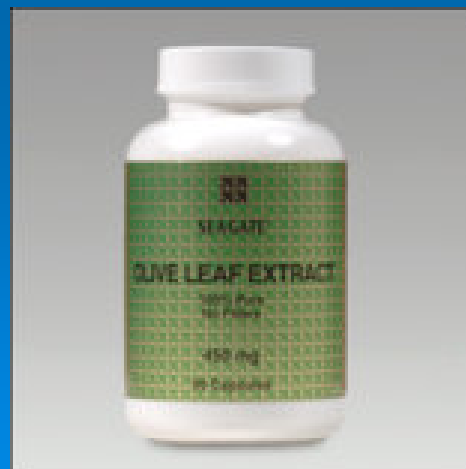


(-)-epicatechin $R_1 = \text{OH}; R_2 = \text{H}$
 (+)-catechin $R_1 = \text{H}; R_2 = \text{OH}$



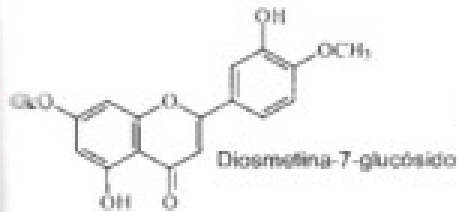
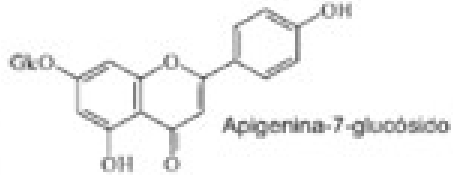
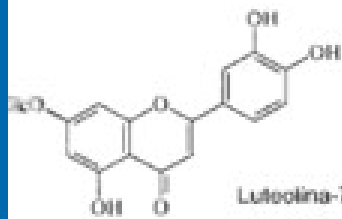
Procyanidin B1= epicatechin- (4 β →8)-catechin
 Procyanidin B2= epicatechin- (4 β →8)-epicatechin

Olea Europaea

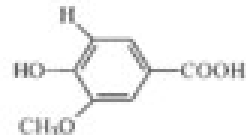


**Nuestro olivo:
Un caso muy especial**

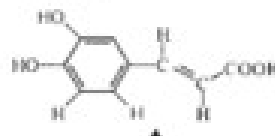
Ácidos fenólicos



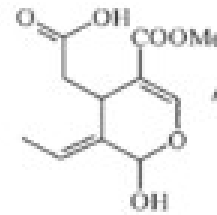
Ac. Vanílico.



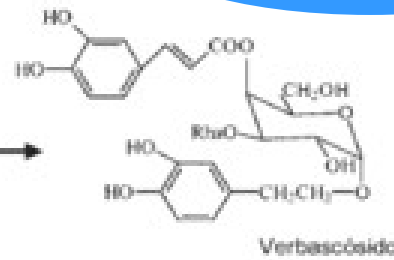
Ac. Cateólico.



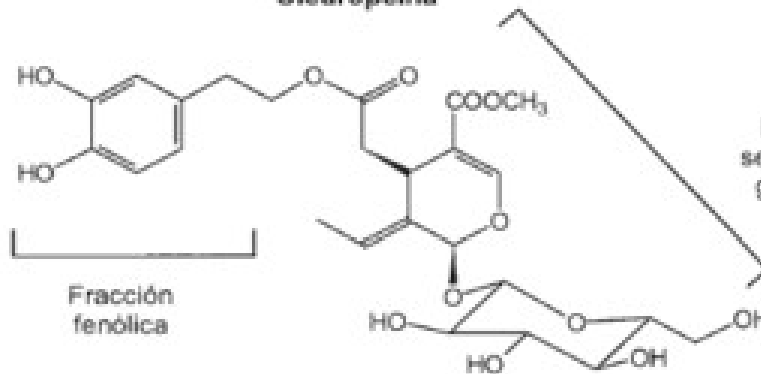
Ac. Iridónico



Otros iridoide



Oleuropeína



hidroxitirosol



flavonoides

oleuropeína

EJERCICIO



**AUMENTAR LAS
DEFENSAS
ANTIOXIDANTES**



ALIMENTACIÓN

**Entrenamiento
aeróbico**

**Alimentos y
preparados
farmacológicos**

Enzimas antioxidantes

1. Superóxido dismutasa (SOD)



2. Catalasa (Cat)



3. Glutación peroxidasa (Gpx)



Antioxidantes no enzimáticos

1. Vitamina E, α tocoferol

2. Vitamina C L-ascorbato

3. Carotenoides β caroteno

4. Flavonoides, fenoles y antocianos

5. Selenio

ANTIOXIDANTES EN LA DIETA

Alimentos/dieta “tal cual”
Nutracéuticos
Suplementos nutricionales
Alimentos funcionales



**“La salud de todo el cuerpo se fragua
en la oficina del estómago”**

*Miguel de Cervantes Saavedra, en
El ingenioso hidalgo don Quijote de la Mancha*

Hojiblanca®



Dulces, bollería, caramelos, pasteles, bebidas refrescantes, helados
ocasionalmente

Carnes grasas, embutidos, grasas (margarina, mantequilla)
ocasionalmente



Pescados y mariscos, carnes magras, huevos
3-4 raciones semanales



Frutos secos
3-7 raciones semanales



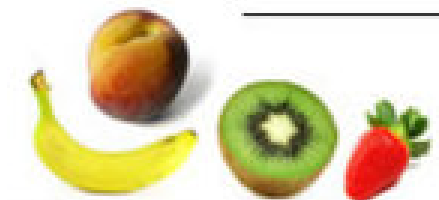
Legumbres
2-4 raciones semanales



Lácteos
2-4 raciones semanales



Aceite de Oliva Virgen Extra
3-6 raciones diarias



Frutas
>3 piezas diarias



Vegetales
>1 ensalada diaria
>2 raciones diarias

Patatas, arroz, pan, pasta (mejor integrales)
4-6 raciones diarias



Agua
3-8 vasos diarias



En primer lugar: La dieta en si misma

Más de 2.000 estudios epidemiológicos muestran que la mayoría de los efectos protectores contra una variedad de enfermedades principalmente cardiovasculares y cáncer, están correlacionados con una elevada ingesta de frutas y verduras.

➤ En los países del Mediterráneo, el cumplimiento con los principios básicos de la Dieta Mediterránea en población general se asocia a menor mortalidad global, por las patologías antes mencionadas.

Dieta Mediterránea



Antioxidant-Rich Beverages

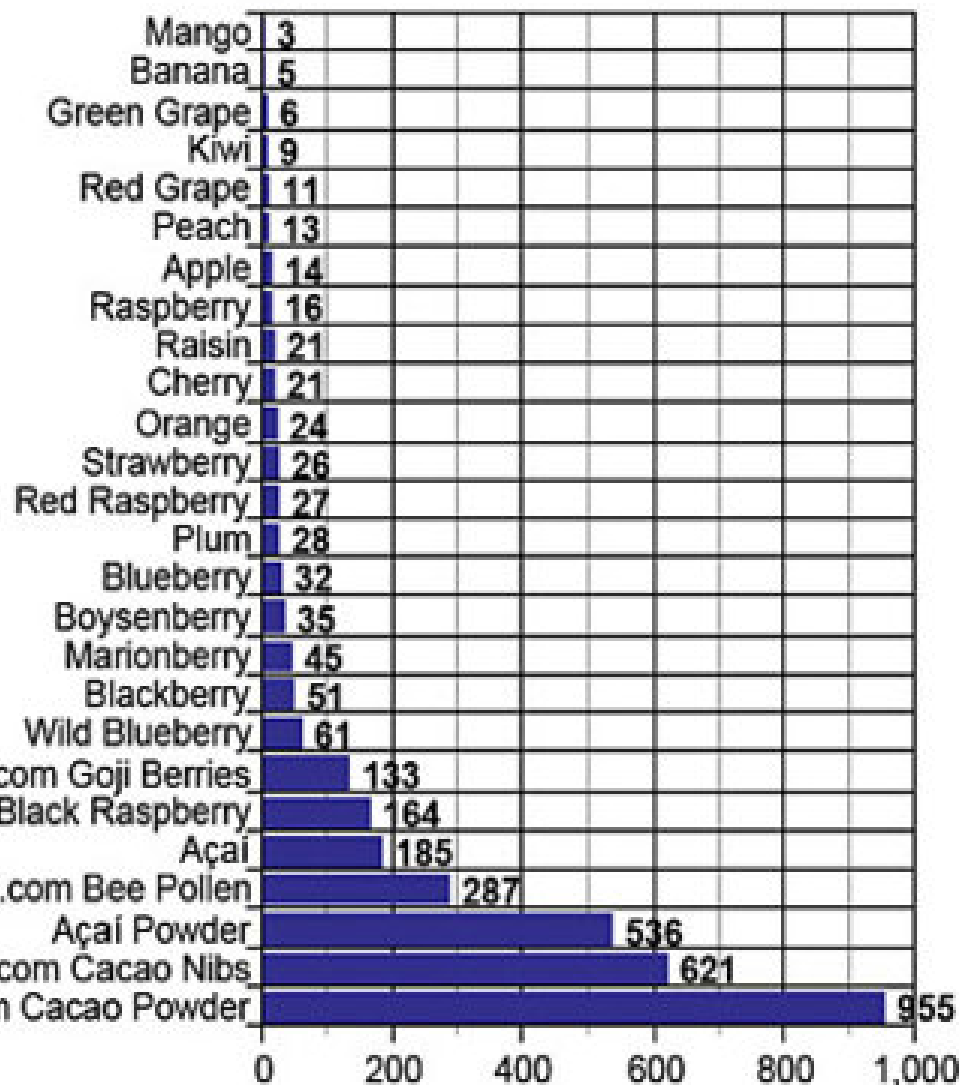
How do the popular beverages compare in antioxidant activity?

Antioxidant compounds are found in vegetables, fruits and many natural beverages like tea. Balanced diets are naturally-rich in antioxidants. Enjoy the variety, flavours and health potential in every serving!



Source: The Polyphenolic Content of Fruit and Vegetables and their Antioxidant Activities: What Does a Serving Constitute?, Paganga et al., Free Radical Research, Volume 30, February 1999

ORAC (FL) Comparison - Fresh Fruits



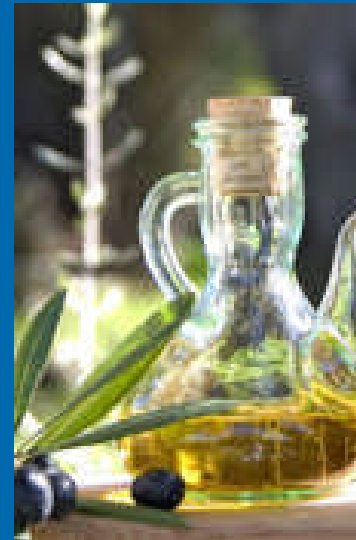
ORAC Value



Brunswick Laboratories Wareham MA USA

Principales responsables del efecto protector de la Dieta Mediterránea

- **Ácidos grasos Mono / poliinsaturados**
 - Oleico, linolenico, linoleico
 - Ácidos grasos Omega-3 (EPA y DHA)
- **Antioxidantes**
 - Vitaminas (C, E,...)
 - Carotenoides
 - Compuestos fenólicos
- Estudios epidemiológicos



Definición de un Antioxidante de la dieta

- Un antioxidante de la dieta es una sustancia existente en los alimentos que significativamente reduce los efectos adversos de los radicales libres tanto oxigenados como nitrogenados, durante el funcionamiento fisiológico normal del cuerpo humano.



Guiding Principles Nutrition Labeling and Fortification, NAP (2000).

Nutracéutico y Alicamento

“El alimento concebido para adecuarse a un régimen concreto, estimular una función específica y tratar una enfermedad”

Esta última característica correspondería a los denominados productos nutracéuticos o alicamentos, términos que aún no constan en el FDCA ni en el FDA, pero que son de uso habitual en EEUU para designar productos cuyas características no están vinculadas al gusto, al aroma o a la nutrición básica (Diplock et al., 1998)

Suelen proceder de alimentos naturales pero se presentan en forma farmacéutica: píldoras, cápsulas, tinturas



¿ Qué es un alimento funcional ?

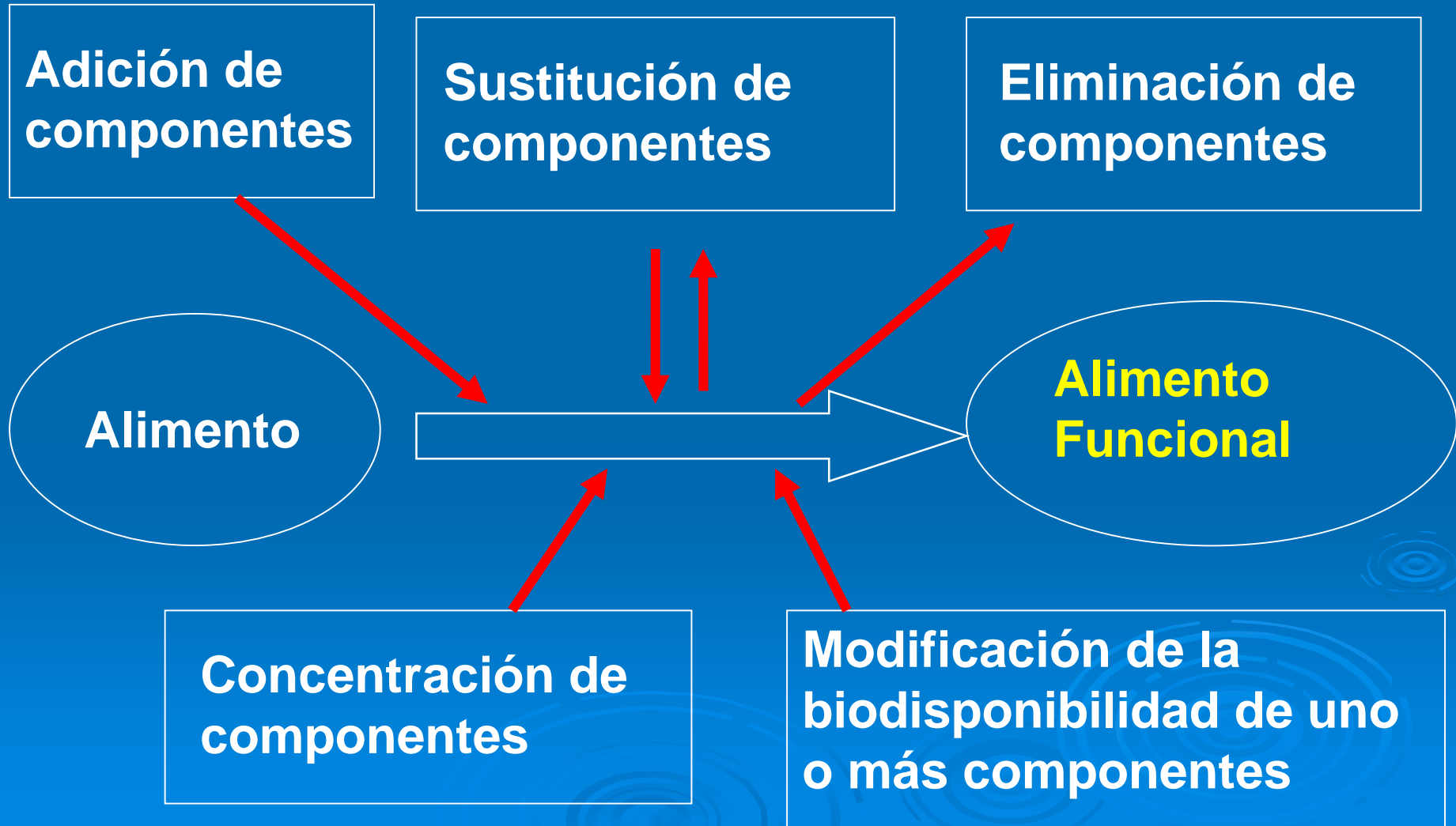
- **“Todos aquellos alimentos o productos alimenticios que además de su aporte natural de sustancias nutritivas, proporcionan un beneficio específico en la salud de la persona”**
- Dr. Minoru Shirota inicia en Japón la investigación y desarrollo de una leche fermentada, con fines de prevención de enfermedades gastrointestinales (1935)
- Concepto alimento funcional inventado en Japón en 1984. Resultado de la relación entre nutrición, satisfacción sensorial y “fortificación”, como elementos para favorecer aspectos específicos para la salud

Según el ILSI Europa, un alimento puede ser considerado funcional : "si se logra demostrar satisfactoriamente, o bien que posee un efecto beneficioso sobre una o más funciones específicas en el organismo, más allá de los efectos nutricionales habituales, y que mejora el estado de salud y del bienestar o bien que reduce el riesgo de una enfermedad " (Young, 1996, Diplock et al., 1998).



Modificación:

ALIMENTOS FUNCIONALES



Evolución de las tendencias del consumidor en alimentación

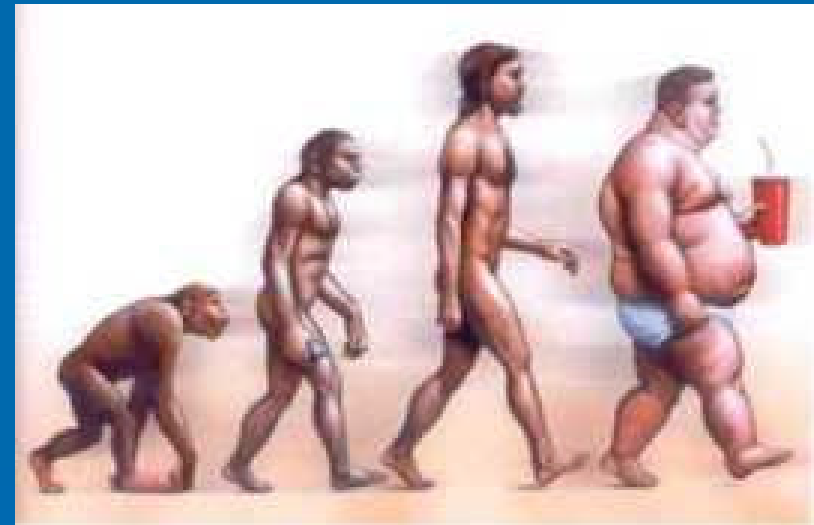
Supervivencia

Hambre / Sed

Placer/Variedad

Alimentos **Sin**

Alimentos **Con**



Le quitamos algo para evitar un efecto no deseable

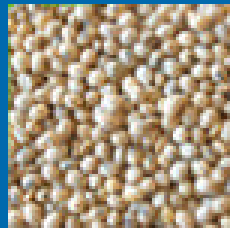
Le ponemos algo que produzca un efecto saludable

¿Con qué?

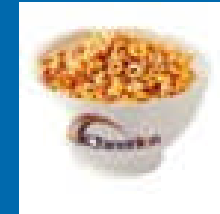
Ácidos grasos insaturados



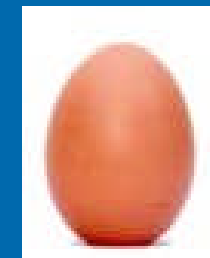
Fitoestrógenos



Fibra dietética



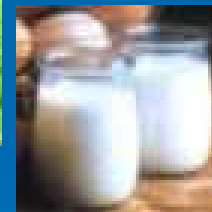
Polialcoholes



Fitoesteroles

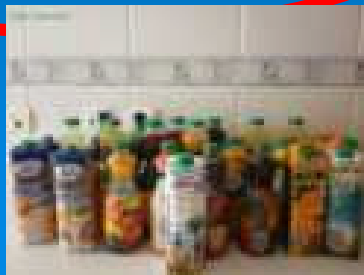


Aminoácidos



Vitaminas y minerales

Antioxidantes



Bacterias lácticas



Otras sustancias excitantes o tranquilizantes

¿Son Realmente efectivos?

El alimento además de su valor nutritivo debe influir positivamente sobre la salud

Los beneficios nutricionales y saludables de los alimentos, o de los ingredientes específicos, deben fundamentarse en una sólida base científica

La cantidad apropiada de ingesta diaria del alimento debe ser establecida por expertos

Una vez ingerido, debe ejercer en el organismo una función específica, que permita la regulación de algún proceso fisiológico concreto:

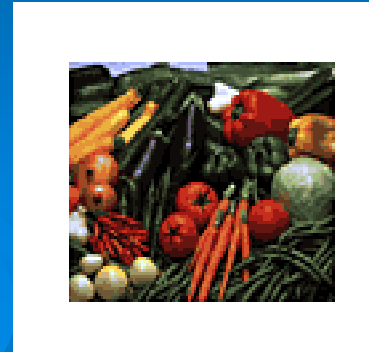
- a) Prevenir una enfermedad específica
- b) Reforzar los mecanismos de defensa corporales.

Debe ser medible a medio plazo (marcadores)



“Los alimentos deberían considerarse medicamentos y los medicamentos alimentos”

HIPÓCRATES



MARCO LEGISLATIVO DE LOS ALIMENTOS FUNCIONALES

Con el espectacular aumento que el mercado ha experimentado en la comercialización alimentos fortificados, se hace cada vez más necesario un marco legislativo que proteja a los consumidores de las atribuciones de propiedades falsas o confusas

JAPÓN: SISTEMA FOSHU

(Alimentos para uso específico de salud)

Ley de mejora de la nutrición, ley No. 248, Julio 31 de 1952, enmendada por la ley No 101 de 24 de mayo de 1995 y por la nueva ley de regulación de mejora nutricional según ordenanza ministerial No. 41, de julio de 1991, enmendada por la ordenanza ministerial No. 33 de mayo 25 de 1996)

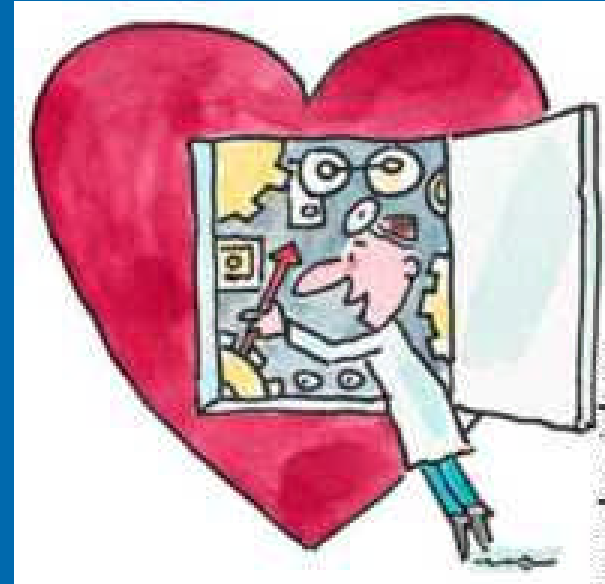
USA: FDA

- A partir de 1993 se permite que se aleguen propiedades "que reducen el riesgo de padecer enfermedades" en ciertos alimentos.
- Autorización de declaración de beneficio es regulado por la FDA, siempre que existan evidencias científicas públicamente disponibles que demuestren la validez de la relación descrita en esa declaración.

- Reglamento 1924/2006 sobre Nutrición, Reivindicaciones Funcionales y de salud hechas sobre los alimentos.
- La legislación europea relativa al etiquetado prohíbe atribuir a los alimentos propiedades preventivas, terapéuticas o curativas, y la referencia a dichas propiedades.
- "Reduction of disease risk factor". Reduce de forma significativa un factor de riesgo de desarrollo de una enfermedad.

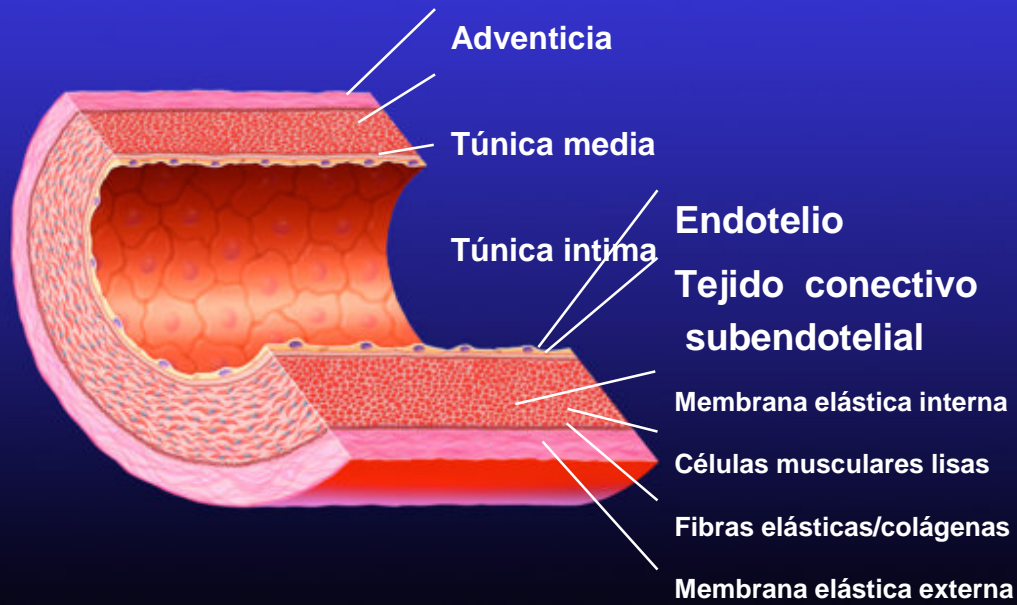
- **OBJETIVO 2010-2011**

Unificación un marco regulador en los estados miembros de la Unión Europea (UE)



RADICALES LIBRES, ANTIOXIDANTES Y PATOLOGÍAS CARDIOVASCULARES

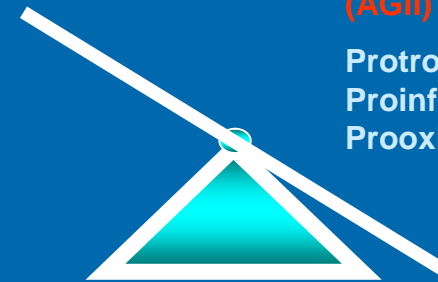
- **SISTEMA CARDIOVASCULAR: RADICALES LIBRES Y ESTRÉS OXIDATIVO**
- **HIPERTENSIÓN.**
- **VASOPROTECCIÓN. EFECTOS VENOTÓNICOS**
- **ATEROSCLEROSIS (OX-LDL)**
- **SÍNDROME DE ISQUEMIA-REPERFUSIÓN**



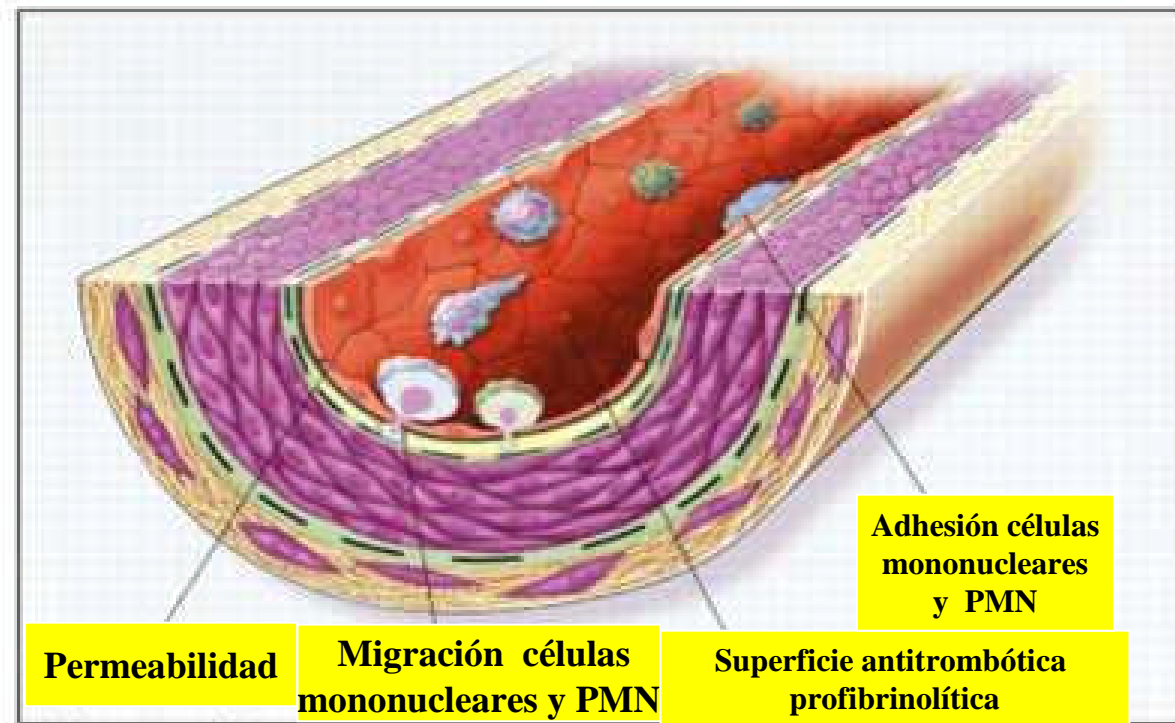
El endotelio mantiene la salud vascular

Vasodilatación (NO)
 Antitrombótico
 Antiinflamatorio
 Antioxidante

Vasoconstricción (AGI)
 Protrombótico
 Proinflamatorio
 Prooxidante



**Homeostasis vascular:
 Equilibrio de
 Fuerzas
 compensadoras**



Permeabilidad

Migración células mononucleares y PMN

Superficie antitrombótica profibrinolítica

Adhesión células mononucleares y PMN

Múltiples factores de “agresión”

hipertensión

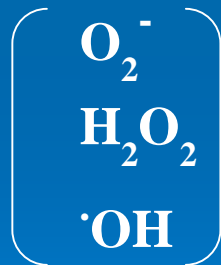
dislipidemia

diabetes

hábito de fumar



Estrés oxidativo



ROS



$\downarrow \text{NO}^\cdot$

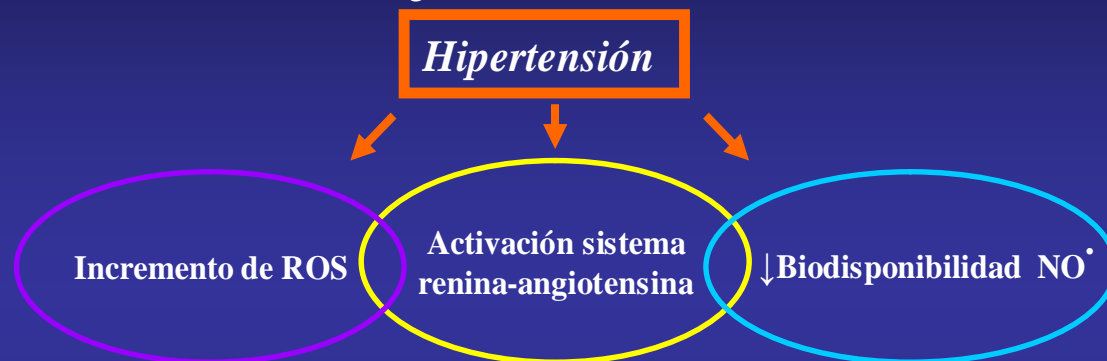
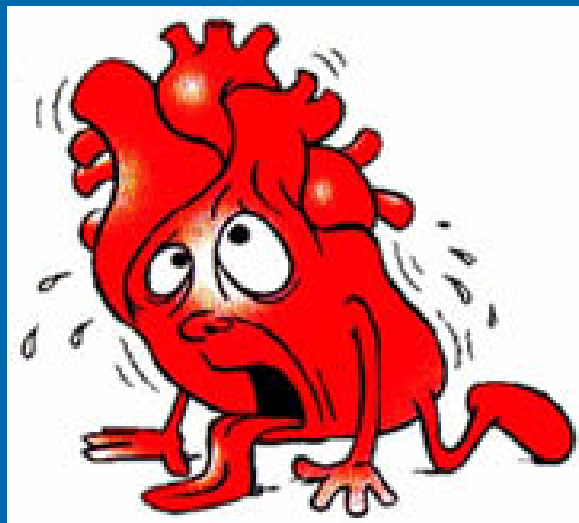
$\uparrow \text{ONOO}^-$



Endotelio disfuncional



Hipertensión y disfunción endotelial



- ↑ NADPH oxidasa.
- ↑ xantina oxidasa.
- Polimorfismo -930 A/G p22(phox).

▪ ↑ Ang II

- Oxidación de BH4
- **Desacoplamiento eNOS**
- Polimorfismo eNOS

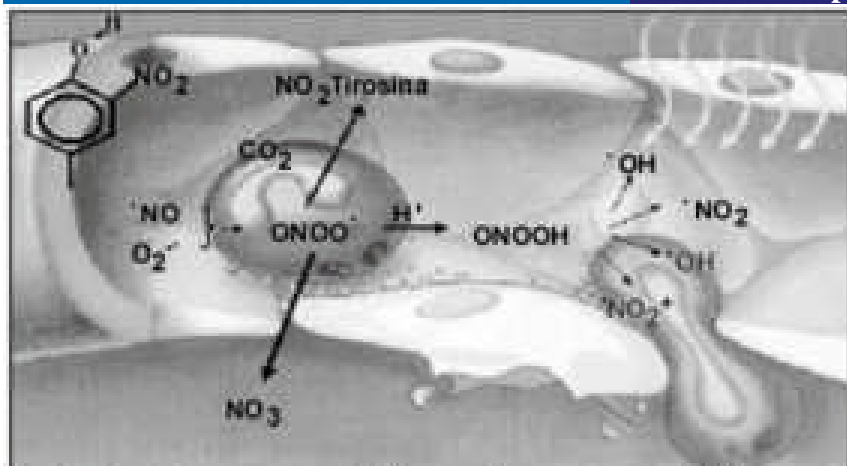
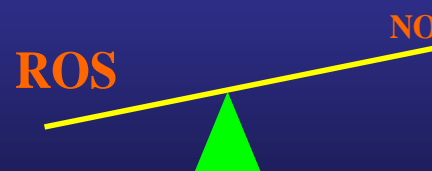
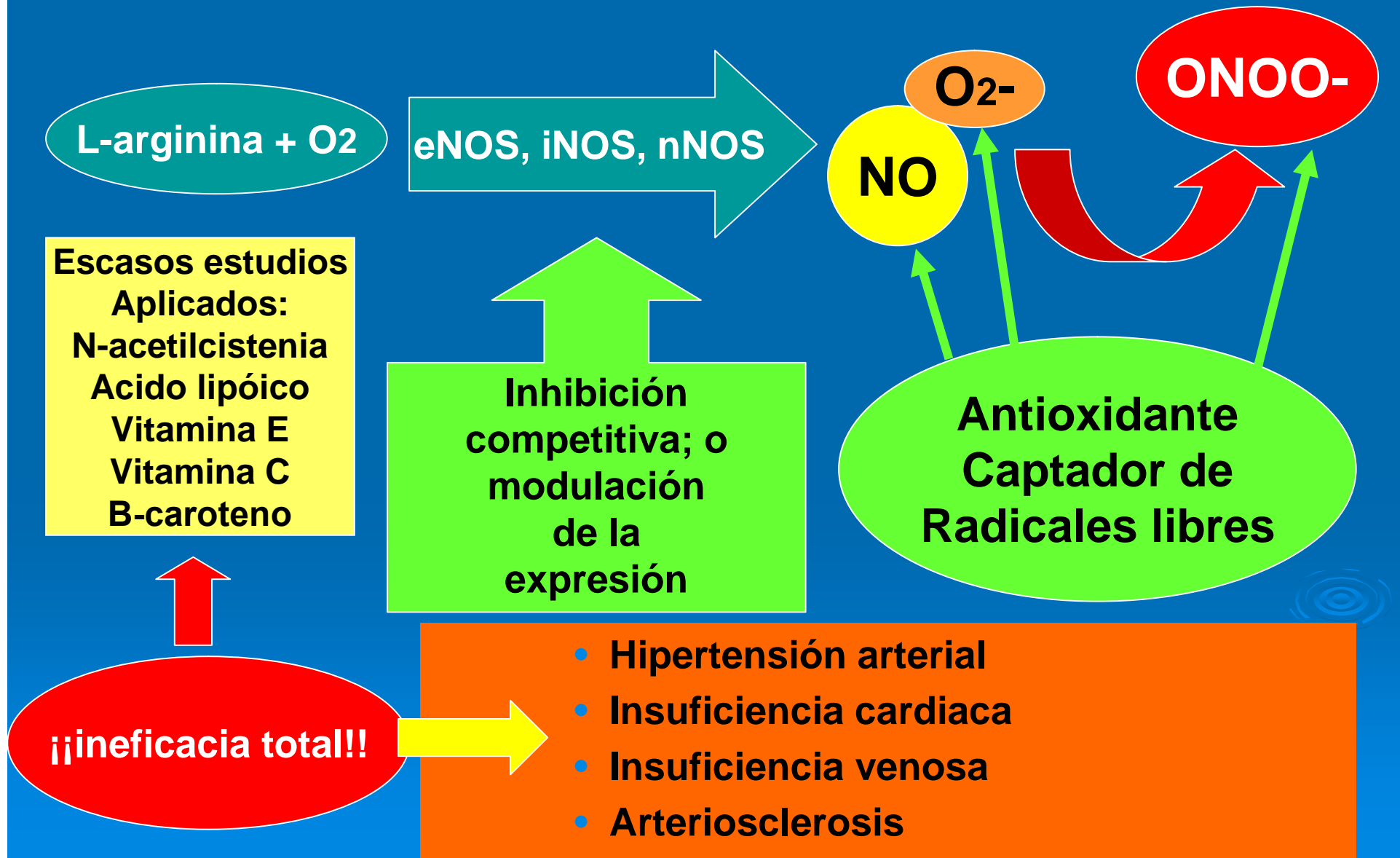
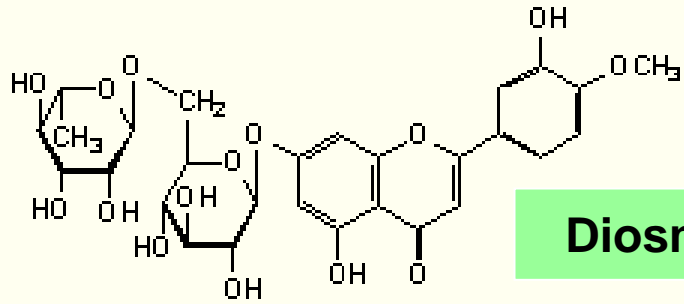


Fig. 1 - Generation of peroxynitrite in the vascular compartment and its decomposition into other oxidizing species. Macrophages and neutrophils may simultaneously generate nitric oxide and superoxide, which interreact to form peroxynitrite. Peroxynitrite may react with tyrosine residues present in proteins forming nitrotyrosine or decomposes into various reactive species of oxygen and nitrogen that promote lipid peroxidation, an increase in vascular permeability, and platelet adhesion.

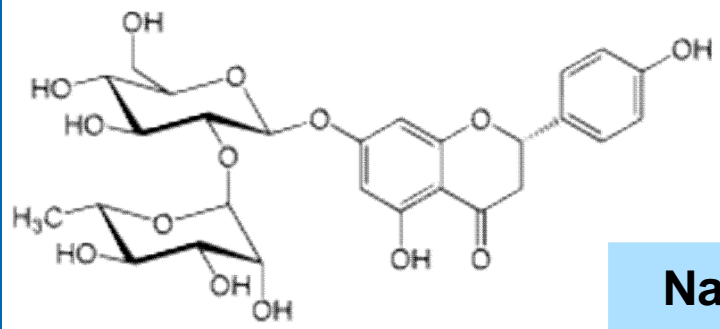
- **Destrucción del NO (células endoteliales y vasculares)**
- **Inhibición de la expresión génica**
- **Disfuncionalidad de la vasodilatación**
- **Respuesta inflamatoria**
- **Hipertensión**
- **Arterioesclerosis**

¿QUÉ HACEMOS?

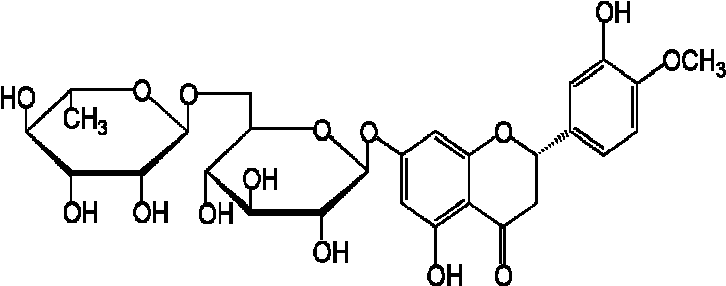




Diosmina

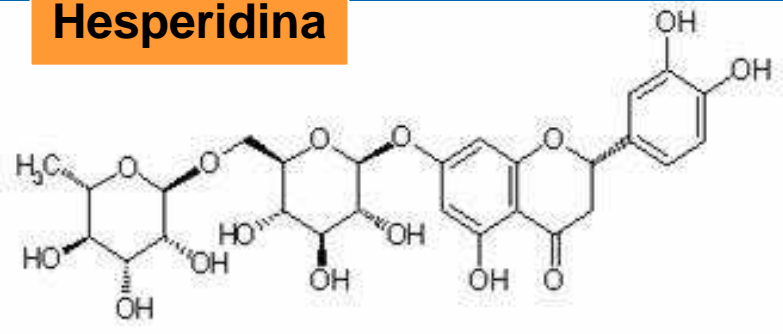
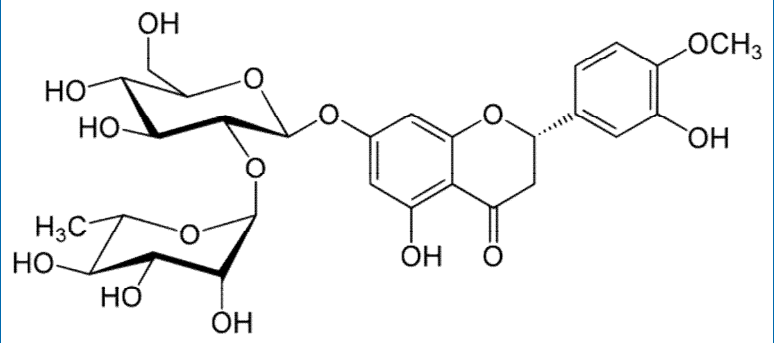


Naringina

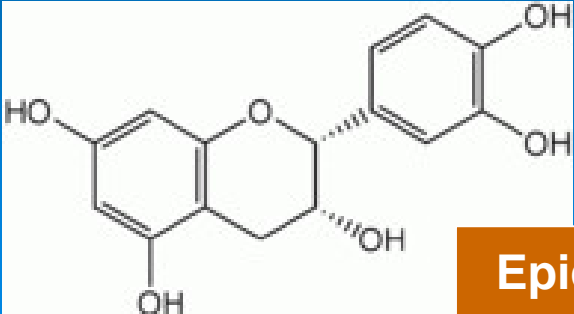


Hesperidina

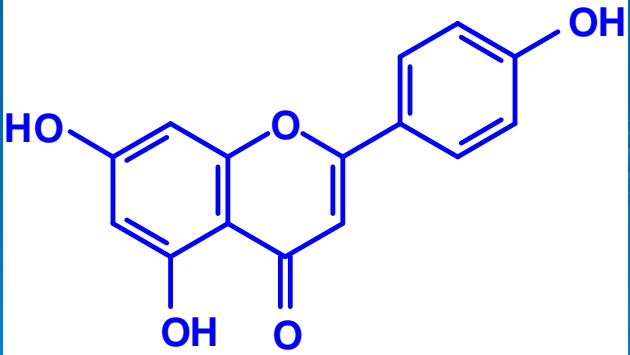
Neohesperidina



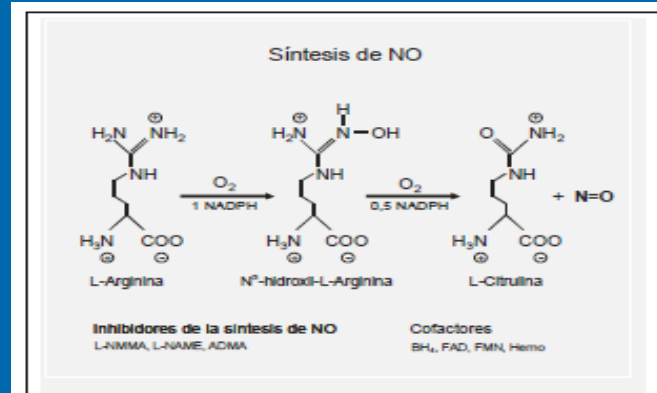
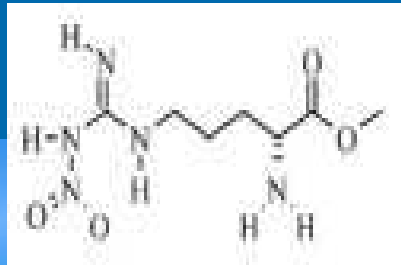
Eriocitrina



Epicatequina



Apigenin



Experiencia L-NAME

BP	100	105	110	115	120	125	130	135	140	145	150	155	160	165	170	175
control																
NAME																
Api K																
Lemon																
Grapefr																
Diosmin																
Cocoa																
Orange																

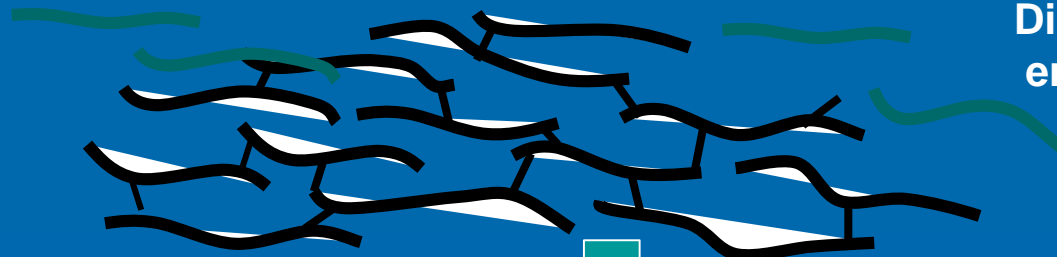
NORMOTENSION

Hipertension L-NAME

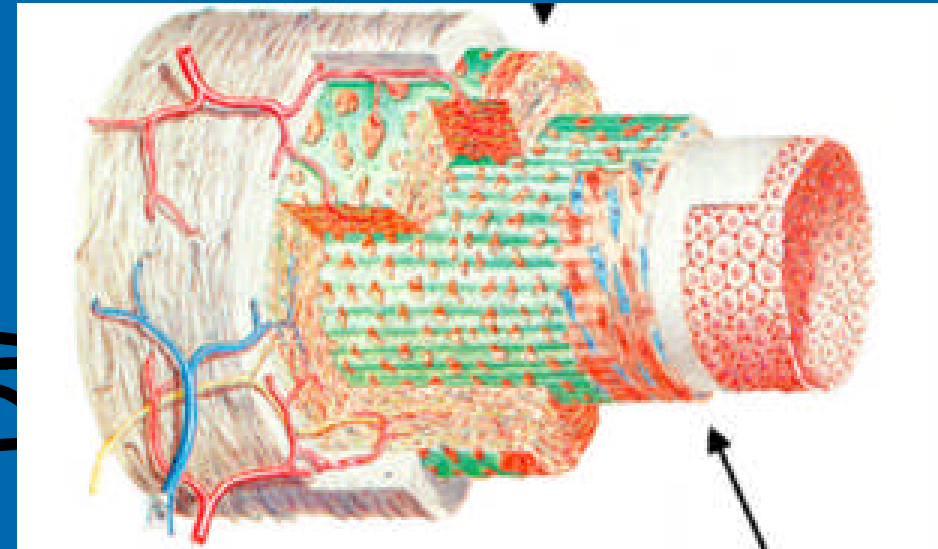
Elastina
Colágeno



fragmentación



calcificación

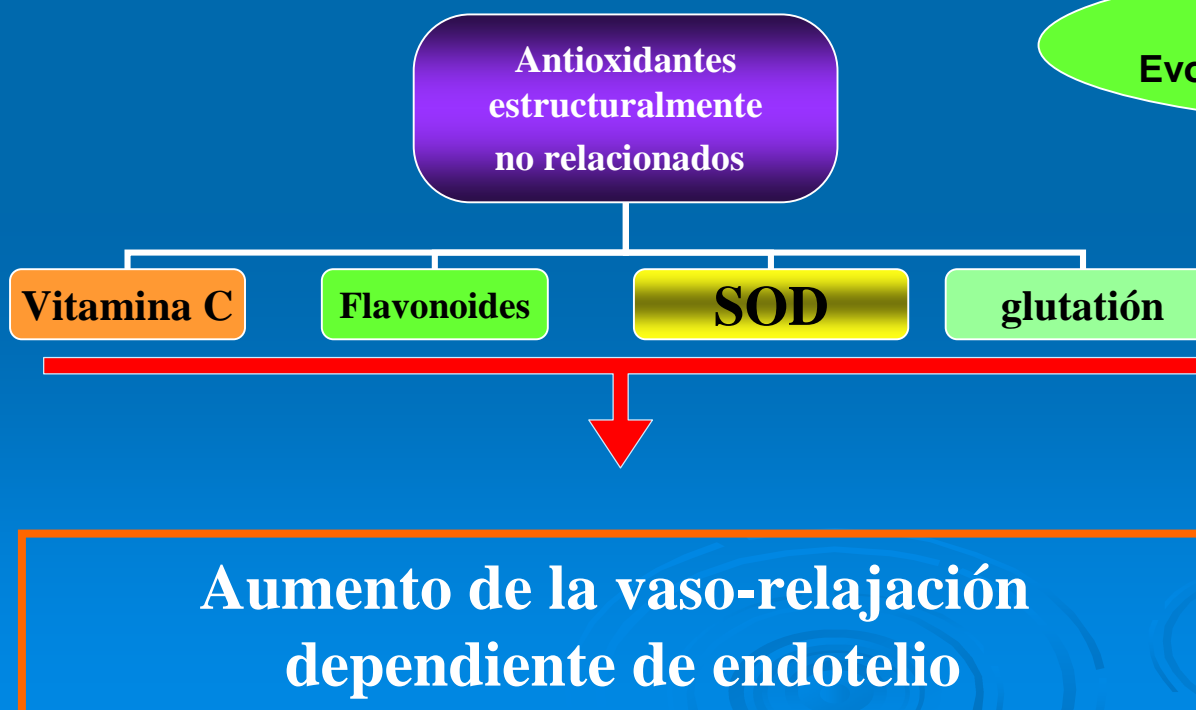


Disfunción y envejecimiento vascular
en las grandes arterias

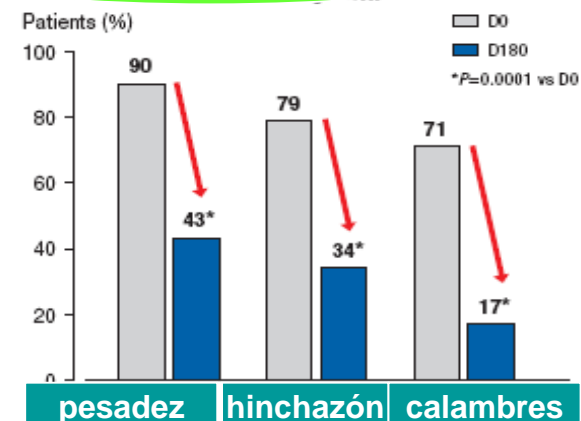
⚙️ **Estrés oxidativo**, modula la actividad de BMP (proteína morfogénica del hueso) que favorece la calcificación y la transición osteogénica de células musculares lisas.

Antioxidantes: efectos venotónicos.

- Estabilización de las fibras de colágeno al unirse a los glucosaminoglicanos, disminuyendo la permeabilidad vascular
- Inhiben enzimas: elastasa, colagenasa y hialuronidasa (responsables del aumento de permeabilidad y edema en la insuficiencia venosa)



Flavonoides: Evolución en 6 meses de tratamiento



Reducción del estado/nivel de CVI (insuficiencia venosa crónica) Con la ingesta de flavonoides

Intake of hesperidin improves blood flow

Improvement of blood flow results in change of hand temperature distribution.
Intake of arufa-glucosyl-hesperidin (α G-hesperidin) improved hand temperature distribution.
This result indicates Hesperidin improves blood flow.

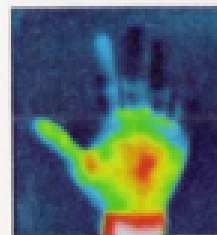
◆ Placebo



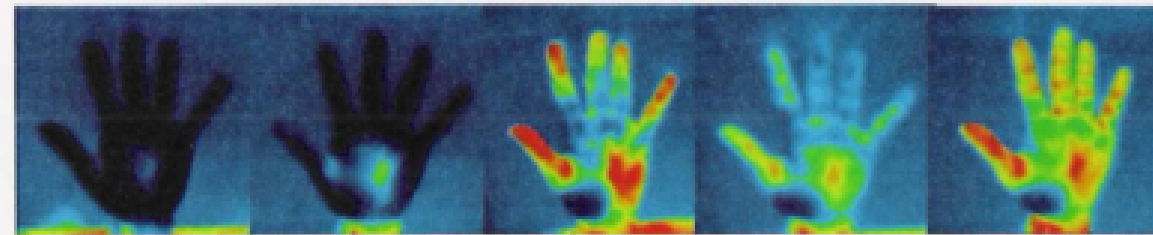
Cooling of left hand after intake a placebo sample.



◆ α G-Hesperidin



Cooling of left hand after intake a sample.



Before samples intake

1

10

20

30

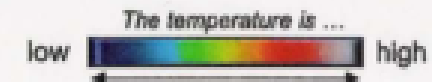
40

Time after cooling (min)

◆ Method

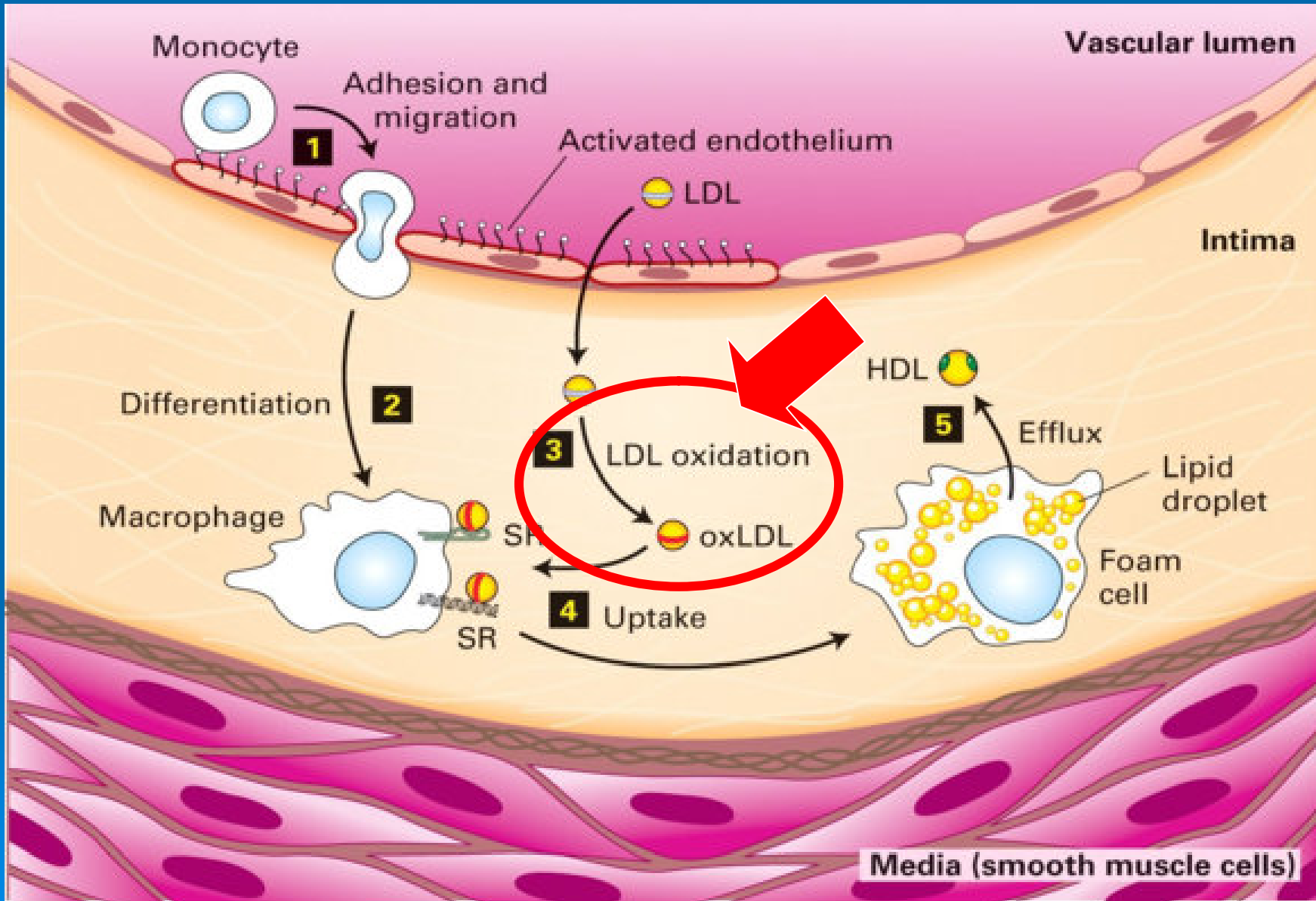
After 40 min from intake 1g of each samples, a left hand was cooled in $15 \pm 1^\circ\text{C}$ water for 1min. (This time, a right hand was not treated.)

After cooling, we checked temperature distribution of the left hand in thermographic pictures.



TOYO SUGAR REFINING CO.,LTD.

ATHEROSCLEROSIS



(a)

RELACIÓN ENTRE INSUFICIENCIA CARDIACA Y ESTRÉS OXIDATIVO

INSUFICIENCIA CARDIACA



DISFUNCIÓN
ENDOTELIAL

DISFUNCIÓN
DE LOS
CARDIOMIOCITOS
Y APOPTOSIS



ESTRÉS OXIDATIVO

Philip A. McCarthy, Ajay M. Shah, Oxidative stress and heart failure, Coronary Artery Disease 2003, 14: 109 – 113.

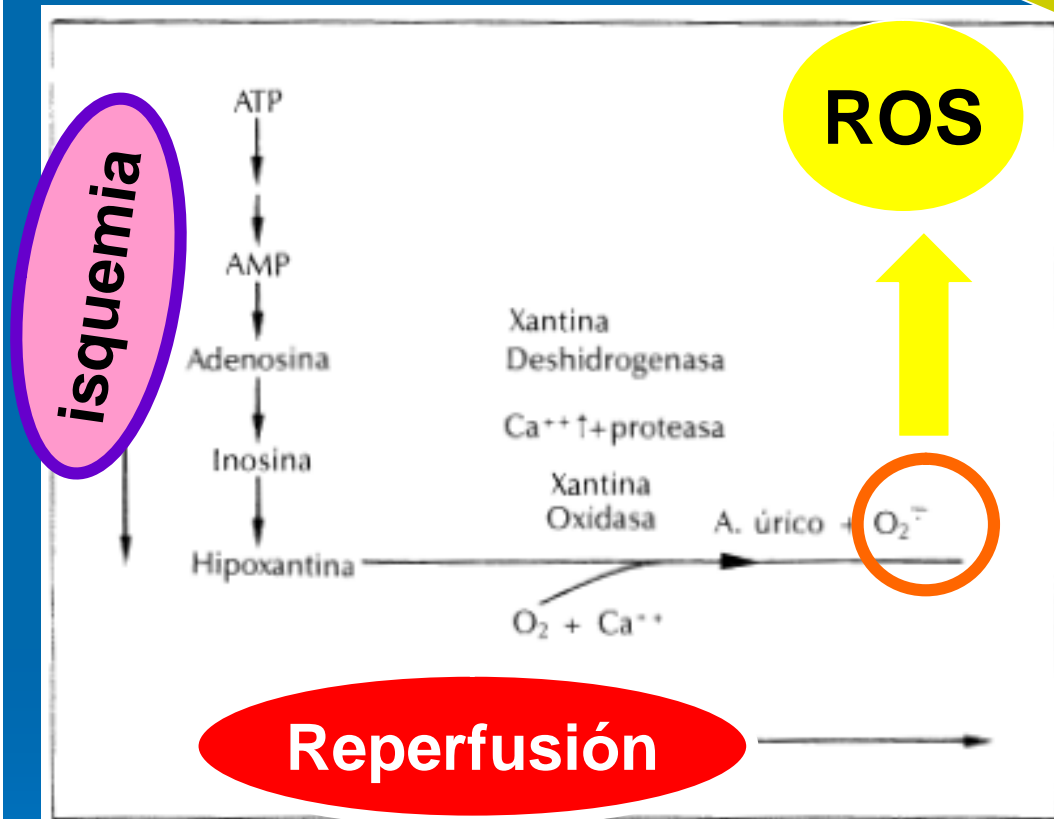
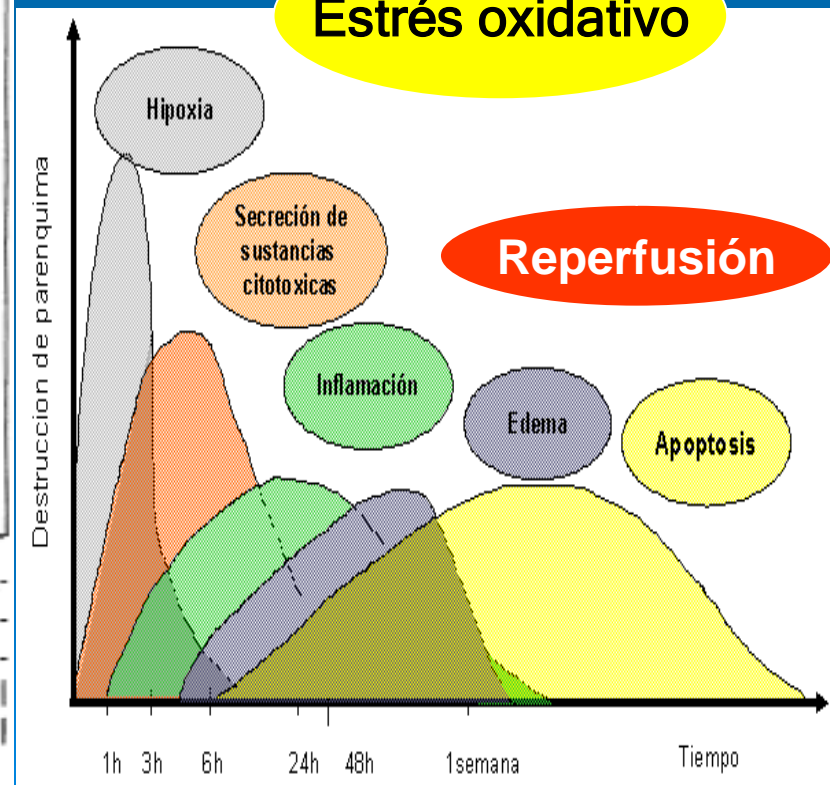
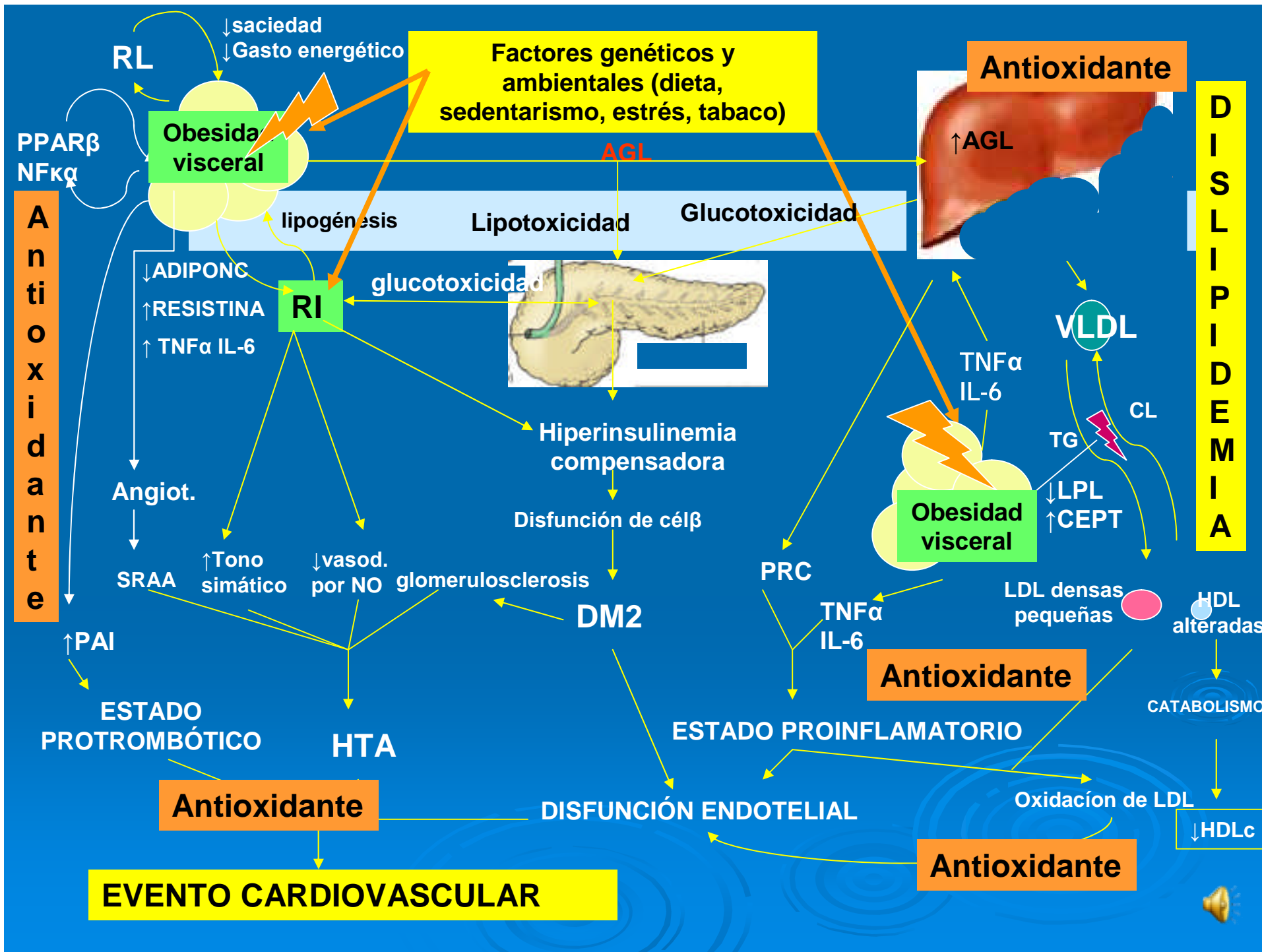
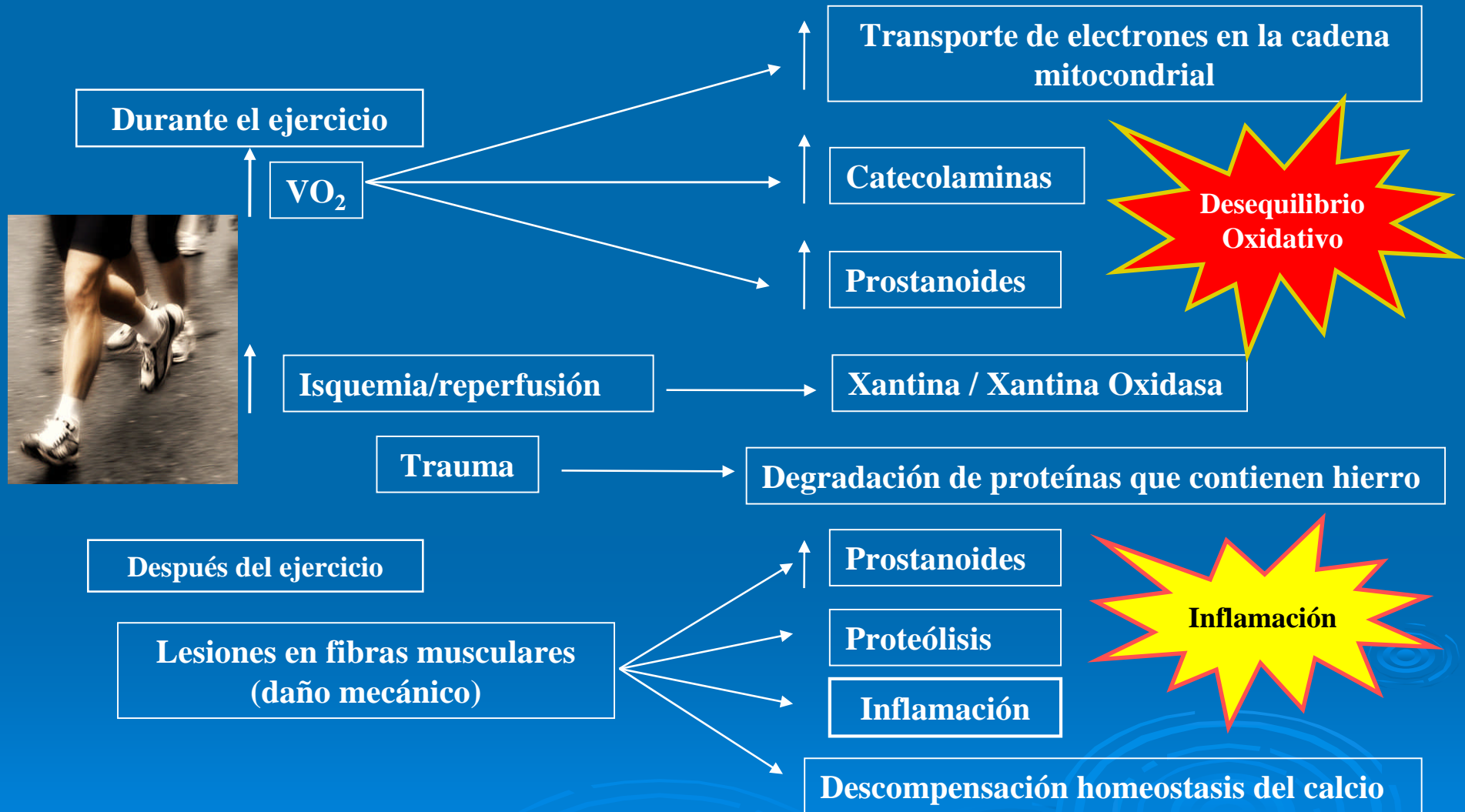


Figura 6.1.—Esquema de los acontecimientos en la isquemia-reperfusion. Durante la isquemia el ATP pasa a hipoxantina/xantina, el Ca⁺⁺ aumenta y queda secuestrado y junto con una proteasa transforma la xantina deshidrogenasa en xantina oxidasa; al sobrevenir la reperfusion se producen ácido úrico más O₂⁻, el cual inicia la cascada de producción de RL.





Ejercicio físico – Producción de ERON



ESTRÉS OXIDATIVO Y NEURODEGENERACIÓN. ALZHEIMER y otras demencias



Relación entre estrés oxidativo y enfermedades neurodegenerativas

Elevada tasa de metabolismo cerebral

- (oxígeno ---- especies radicales)

Vulnerabilidad neuronal: escasa "protección"

Neurotoxicidad: incremento peroxidación de los lípidos de la membrana neuronal

Incremento en la generación de gran número de factores neuro-inflamatorios

¿Qué provoca la atrofia cerebral y la pérdida de comunicación entre neuronas?

CAMBIOS EN EL INTERIOR DE LAS NEURONAS

¡¡ ya estamos !!!

ESTRÉS OXIDATIVO

Radicales libres

- Daño ADN
- Daño Proteínas
- Daño Lípidos

MUERTE NEURONAL

PÉRDIDA DE COMUNICACIÓN NEURONAL

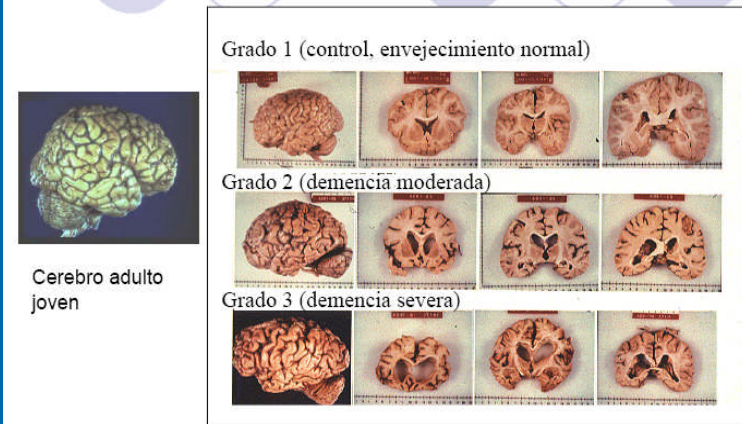
ENVEJECIMIENTO CEREBRAL

demencias

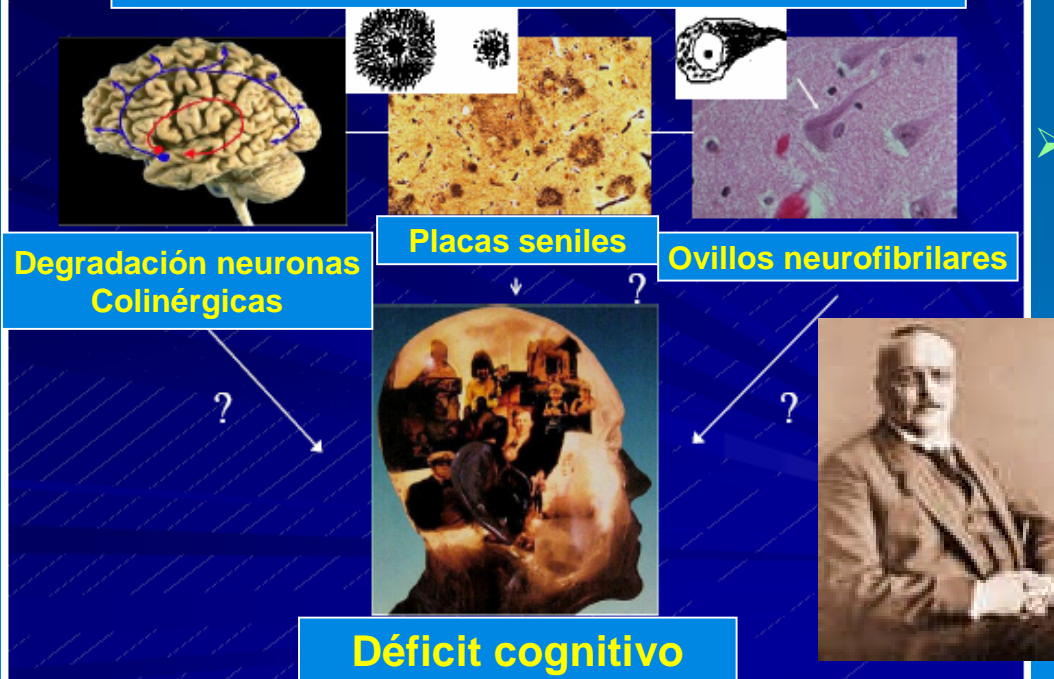
Principales causas del Alzheimer

Factores **fisiológicos** neurodegenerativos.
Factores relacionados con **patologías** dadas.
Factores **ambientales y metabólicos**.
Factores **genéticos** (originales y/o mutados).

CAMBIOS EN ESTRUCTURA: Atrofia Cerebral



Aspectos característicos del Alzheimer



➤ Degeneración de las “neuronas colinérgicas” (bloqueo de la transmisión neuronal)

Formación de “placas” de proteína β -amiloide

Formación de “ovillos” neurofibrilares de proteínas tau hiperfosforiladas

Nos encontramos ante un proceso fisiológico de pérdida de la función cognitiva, progresiva neurodegeneración y demencias

Estrategias

Compuestos neuroprotectores

Tratamientos relacionados con los receptores de acetilcolina

Tratamientos dirigidos al control de la acumulación de proteína Beta-Amiloide

Tratamientos dirigidos al control de la acumulación de Ovillos neurofibrilares de proteínas Tau

Tratamientos hormonales

Estrategias antioxidantes y antiinflamatorias

Otros



Además de la acumulación generalizada de péptidos amiloides (PLACAS) y de proteínas tau (OVILLOS), sucede algo trascendental.....



Aβ

glucosa

proteína lisina arginina proteína

Bases de Schiff

oxidación días

Compuestos de Amadori

Semanas, meses,....

AGEs

AGE RAGE Varias etapas

Activación NADPH oxidasa

Generación de anión superóxido

$O_2^{\cdot-}$

Cascada de estrés oxidativo

Proteína IκB-P

TRX (tioredoxin)

citósol

Activación del factor NF-κB

núcleo

Activación del factor NF-κB

Inducción de la expresión de citoquinas Y otros elementos pro-inflamatorios

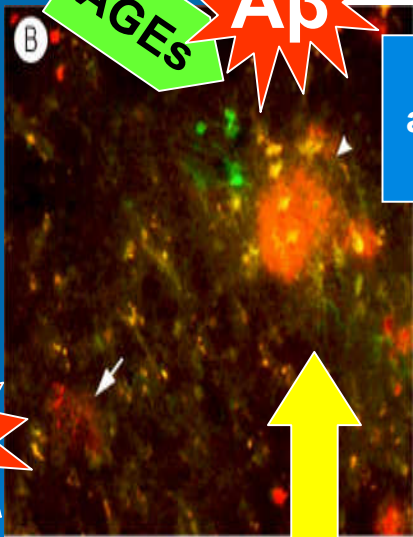
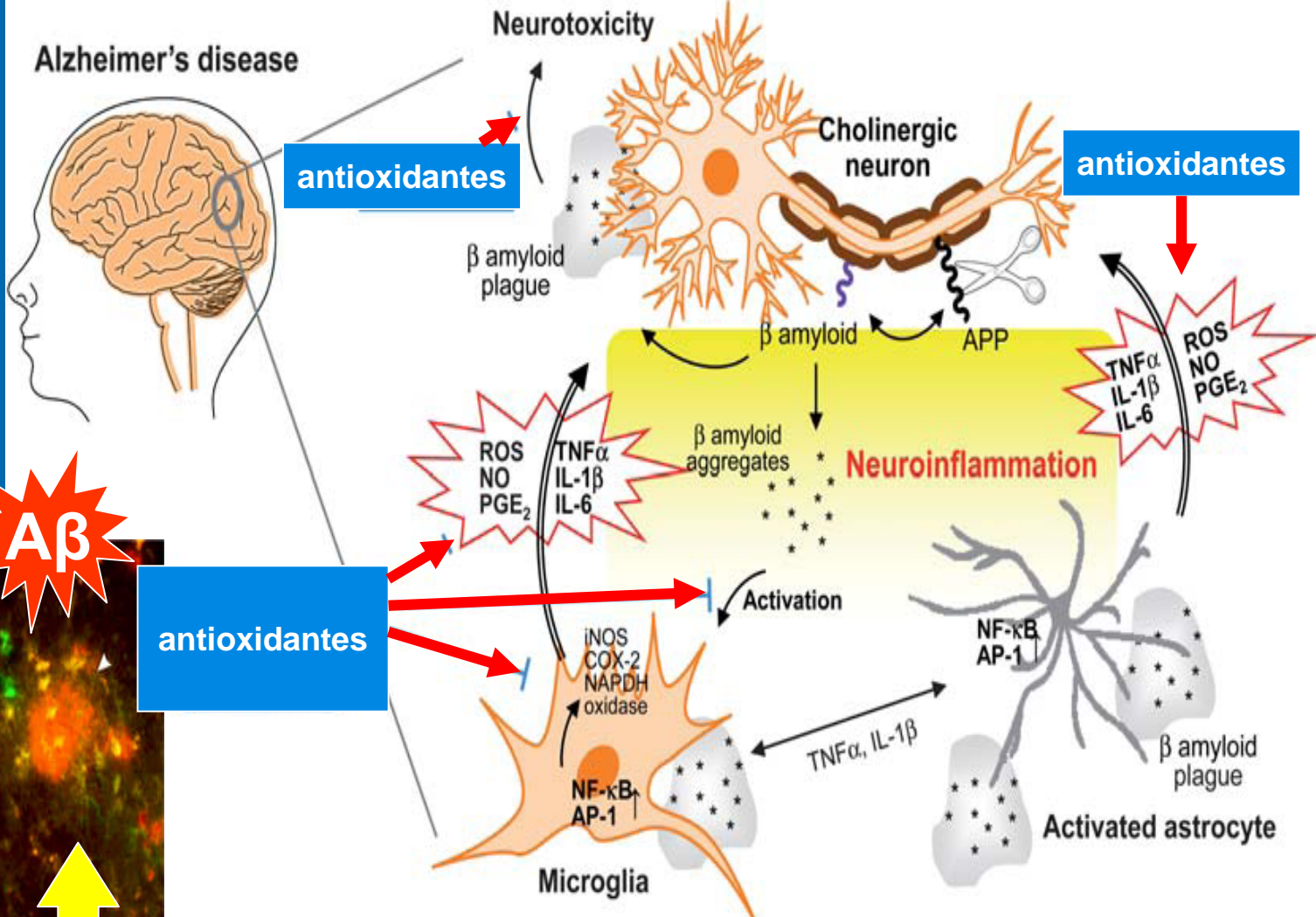
- Interleukinas:
 - IL 1α, IL 1β, IL 6, IL 8, IL 12
- TNF- α
- MCSF-1
- VCAM-1
- COX-2
- iNOS
- Activación de macrófagos, neutrófilos...
- Activación de microglía, neuronas, astrocitos..

Círculo pro-inflamatorio

!!! incremento estrés oxidativo!!!

$O_2^{\cdot-}$, OH^{\cdot} , ROO^{\cdot} , $ONOO^{\cdot}$

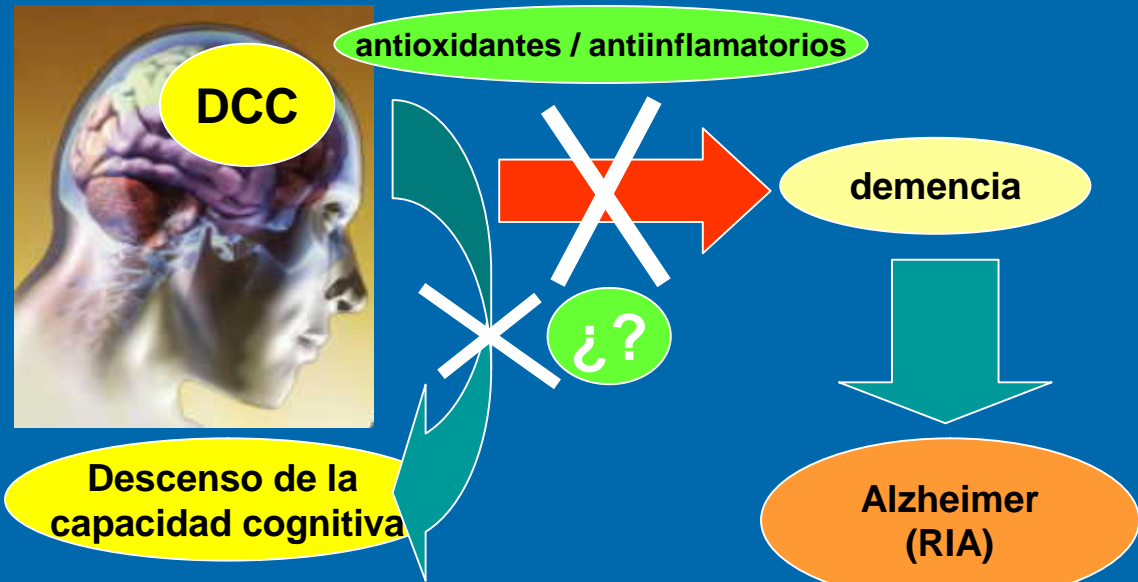
Alzheimer's disease



Aβ

Microglía activada

... ¿hay evidencias epidemiológicas significativas?



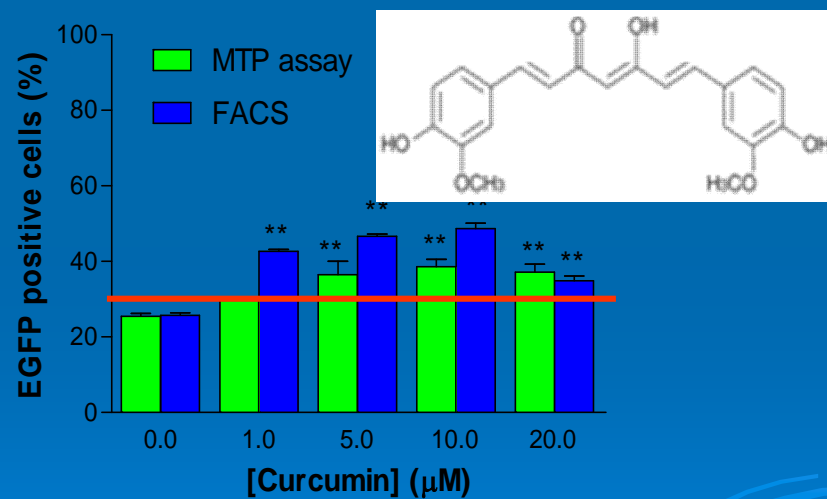
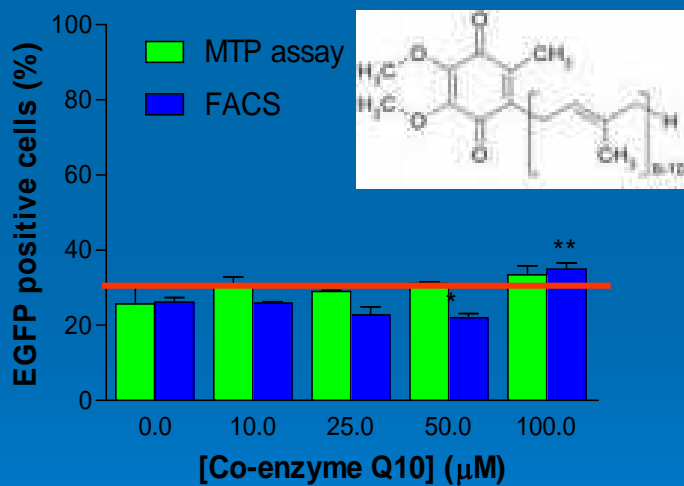
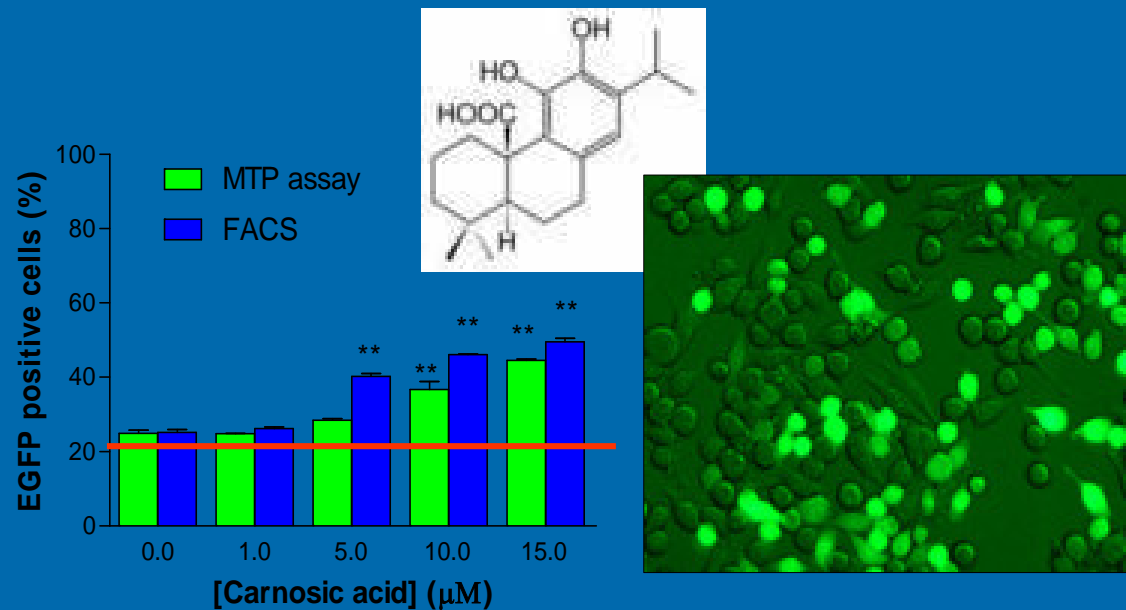
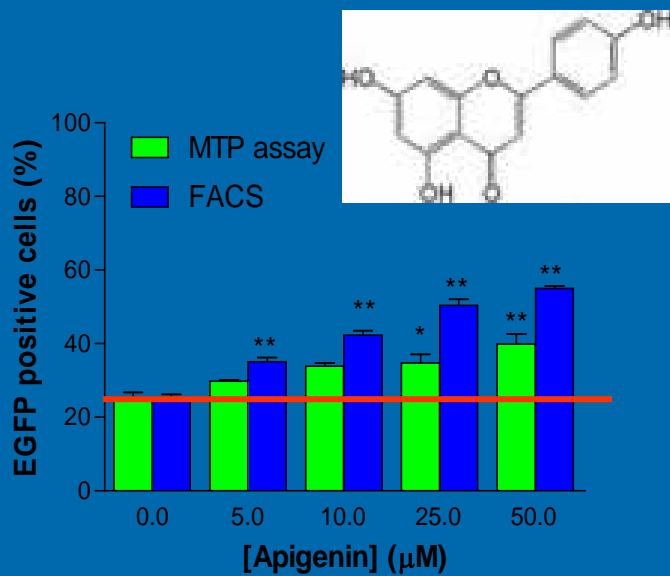
- Estudio PAQUID: envejecimiento fisiológico y funcional.
- Población > 65 años (> 5.000 individuos)
- Tiempo del proyecto: 1990-2003 (controles cada 2 años)
- Capacidad cognitiva: MMSE, BVRT, IST...
- Ingesta controlada de antioxidantes y flavonoides a través de la dieta: cítricos, kiwis, frutas en general, remolacha, col, espinacas, espárragos, pimientos, avena, chocolate, té, café, zumos de fruta..
- Principales flavonoides ingeridos (evaluado según Hertog et al., 1993): quercetina, kaempferol, miricetina, y luteolina.

Flavonoides Ingesta mg/día	Índice MMSE (desde 28.4)	% Reducción MMSE
0-10.5	26.2	- 7.7
10.5-13.6	26.7	- 6.0
13.6-17.7	27.1	- 4.6
17.7-36.9	27.5	- 3.1

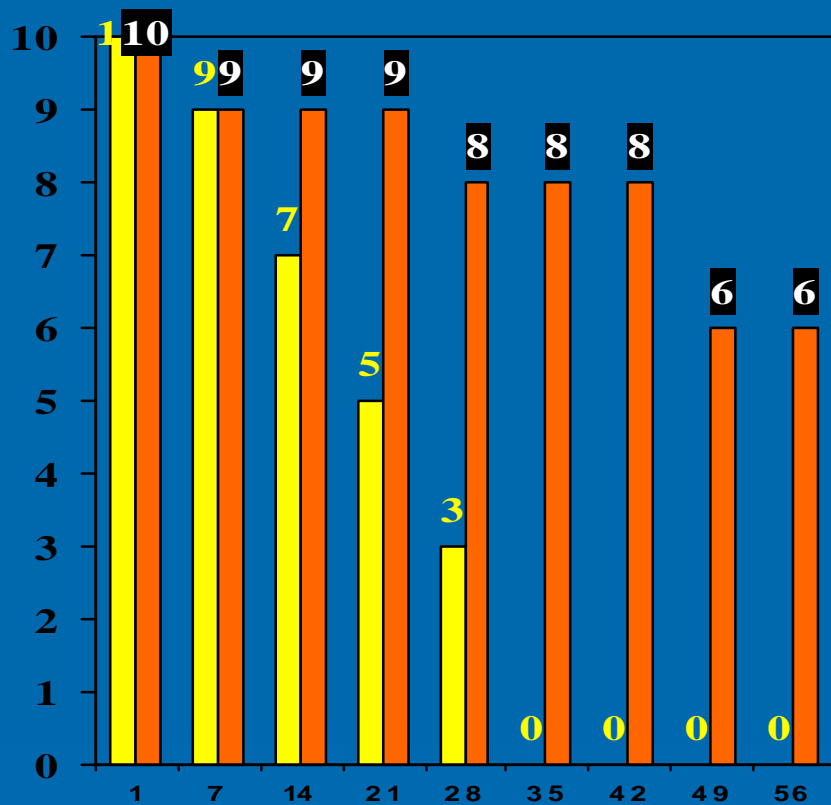
- **Concentraciones** en plasma “insuficientes” respecto dosis-respuesta.
- **Procesos metabólicos**: modificación estructural.
- Incremento de las actividades antioxidante y antiinflamatoria en plasma, sería solo resultado de **ingesta continuada** de un heterogéneo conjunto de micro y macronutrientes biológicamente activos.
- Consideración de que **no es uno solo el mecanismo**
- **Ensayos clínicos “correctamente planificados y verificados”**

¿Y, además, para que un antioxidante sirva

- Deben ser capaces de atravesar la barrera hematoencefálica (BBB) y proteger a las células cerebrales de los radicales libres.
- Deben inhibir la iNOS, reduciendo los niveles de peroxinitrito y la formación de AGEs.
- Deben ser capaces de reducir la respuesta inflamatoria.



Estudio dosis-respuesta del efecto de diversos compuestos antioxidantes sobre la muerte neuronal inducida por IFN- γ y LPS en co-cultivos de neuronas-EGFP y células de microglía N-11, después de 48 horas.



■ Control
■ ApigeninK

Estimulación "memoria"



Grupo/ días	1day	Day 7	Day 14	Day 21	Day 28	Day 35	Day 42	Day 49	Day 56
Salino	10/10	9/10	7/10	5/10	3/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Apigenina	10/10	9/10	9/10	9/10	8/10	8/10	8/10	6/10	6/10



¡¡Buscamos marcadores de prevención!!!!

A versatile high throughput screening system for the simultaneous identification of anti-inflammatory and neuroprotective compounds.

Hansen E, Krautwald M, Maczurek AE, Stuchbury G, Fromm P, Steele M, Schulz O, Garcia OB, Castillo J, Körner H, Münch G.

J Alzheimers Dis. 2010 Jan; 19(2):451-64.

Y ahora, ¿qué?

Mol. Nutr. Food Res. 2008, 52, 000–000 DOI 10.1002/mnfr.200700180

Plant-derived polyphenols attenuate lipopolysaccharide-induced nitric oxide and tumour necrosis factor production in murine microglia and macrophages

Kirubakaran Shanmugam¹, Lina Holmquist¹, Megan Steele¹, Grant Stuchbury¹, Katrin Berbaum¹, Oliver Schulz², Obdulio Benavente García³, Julián Castillo², Jim Burnell¹, Vernon Garcia Rivas¹, Geoff Dobson⁴ and Gerald Münch¹

¹ Biochemistry and Molecular Biology, James Cook University, Townsville, Australia

² Eurochem Feinchemie, Groebenzell, Germany

³ Furfural Español-Nutrafur, Alcantarilla, Spain

⁴ Tropical & Veterinary Sciences, James Cook University, Townsville, Australia

Mol Nutr Food Res. 2008
Apr;52(4):427-38.

¿Cómo saber cuando prevenir?

Frontiers in Medicinal Chemistry, 2010, 5, 000-000

Novel Neuroprotective Therapies for Alzheimer's and Parkinson's Disease

Kirubakaran Shanmugam¹, Annette E. Maczurek¹, Megan L. Steele¹, Obdulio Benavente-García², Julián Castillo² and Gerald Münch^{1,*}

¹Dept. of Pharmacology, School of Medicine, and Molecular Medicine Research Group, University of Western Sydney, Campbelltown, Australia; ²Furfural Español-Nutrafur, Alcantarilla, Murcia, Spain

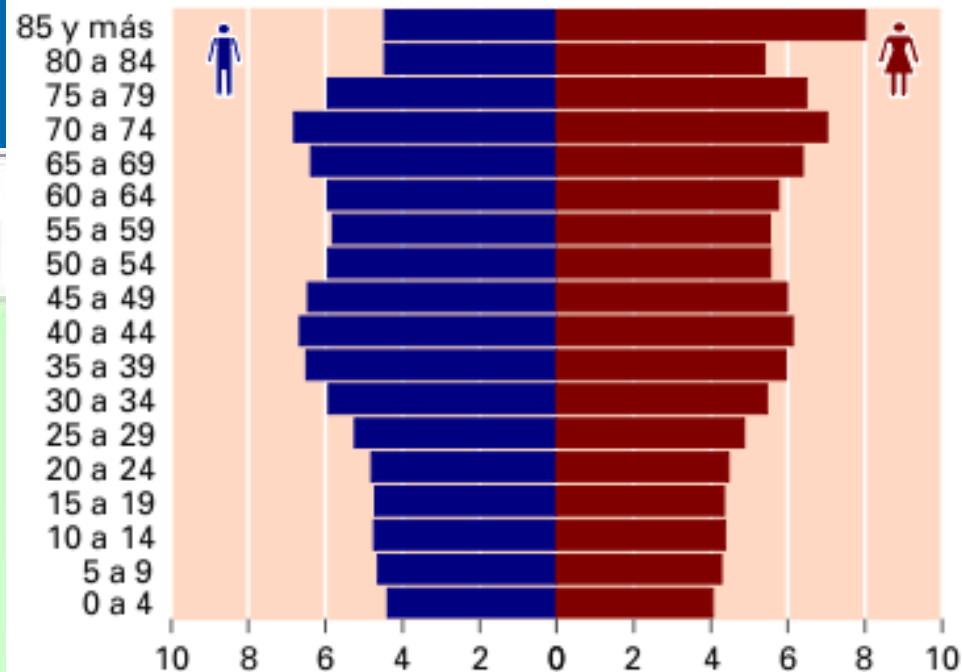
Antioxidantes, nutrición y envejecimiento



- Incremento esperanza de vida.
- Caída en la tasa de natalidad.

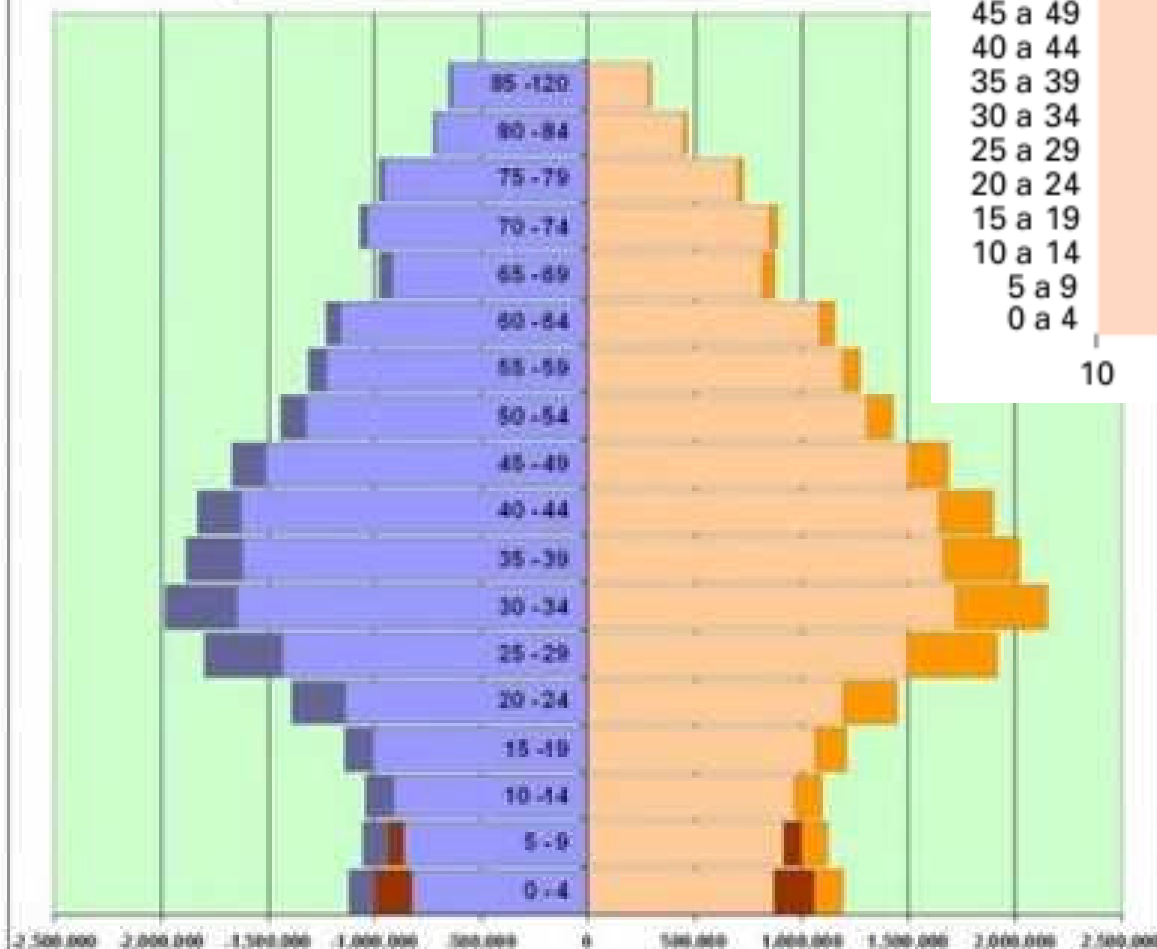
Gráfico 4. Pirámide de población. 2050

Edad (años)



Pirámide de Población (Ene 2008)

■ Mujeres Ex. ■ Mujeres Nat. ■ Varones Nat. ■ Varones Ex.
 ■ Nacidos en España de madre extranjera.



- Modificación del perfil demográfico.
- Inversión de la pirámide de población.

ENVEJECIMIENTO DE LA POBLACIÓN ESPAÑOLA (2005)

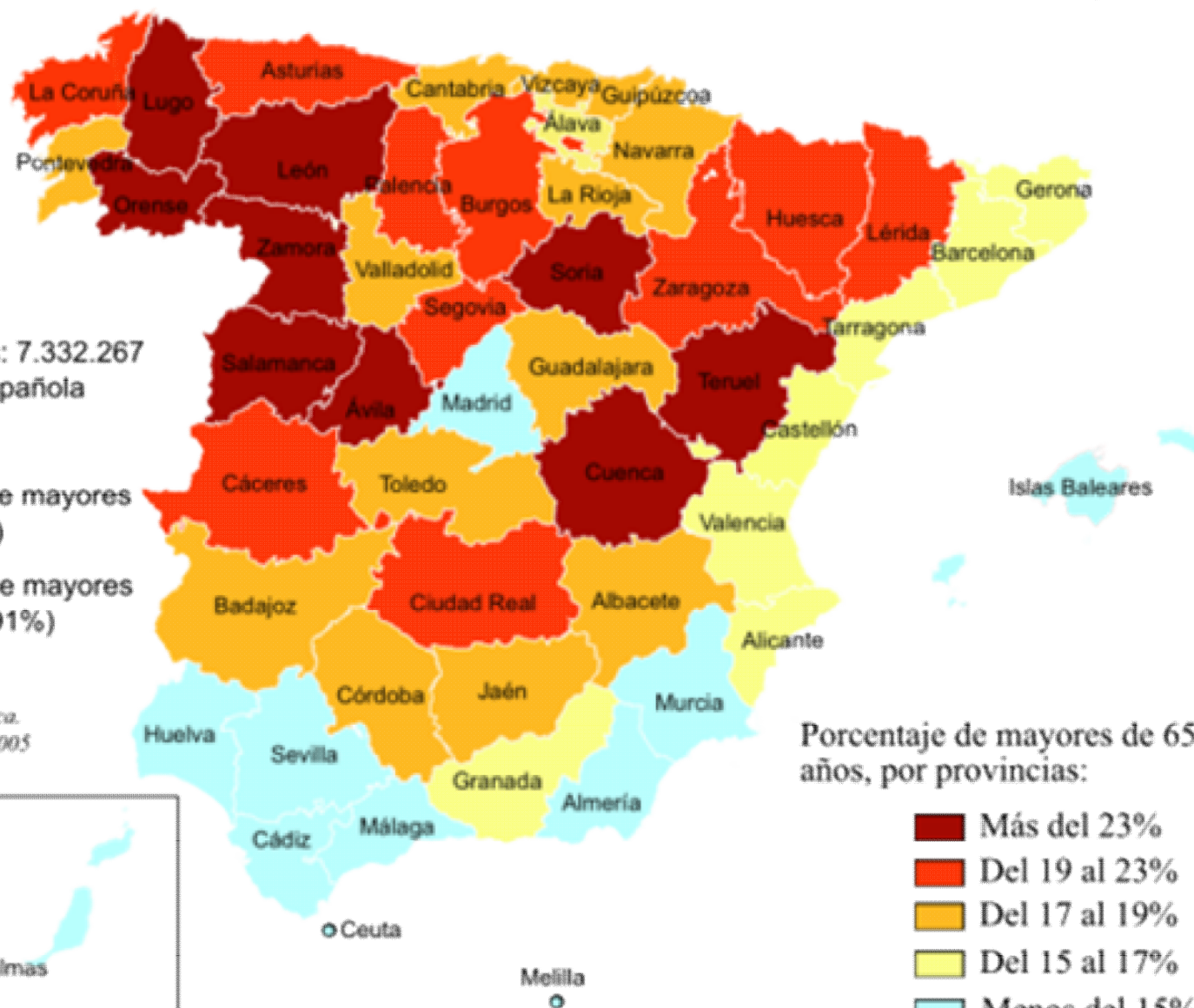
España. Año 2005

Población de más de 65 años: 7.332.267
 Porcentaje de la población española de más de 65 años: 16,62%

Mayor porcentaje provincial de mayores de 65 años: Zamora (28,35%)

Menor porcentaje provincial de mayores de 65 años: Las Palmas (10,91%)

Fuente: Instituto Nacional de Estadística.
 Datos según el censo a 1 de enero de 2005



- Consecuencias del envejecimiento en los aspectos sociales, económicos y médicos.
- Proceso “armónico” de envejecimiento ó...
- Patología del envejecimiento: aspecto fundamental, patologías asociadas.
- Cuidado salud personas mayores; estrategias preventivas en:
 - Sistema cardiocirculatorio
 - Sistema respiratorio
 - Sistema osteoarticular
 - Sistema nervioso-neuronal
 - Órganos de los sentidos



Posibles interacciones de la nutrición con el proceso de envejecimiento

- Pérdida de tejidos y funciones corporales.
- Implicación en la etiología de enfermedades crónicas degenerativas.
- Adecuado aporte de energía y nutrientes.
- Regulación del menor rendimiento metabólico
- Regulación del apetito.
- Distinción clara entre anciano sano (prevención de potenciales carencias) y anciano enfermo (caída de reservas y fragilidad).

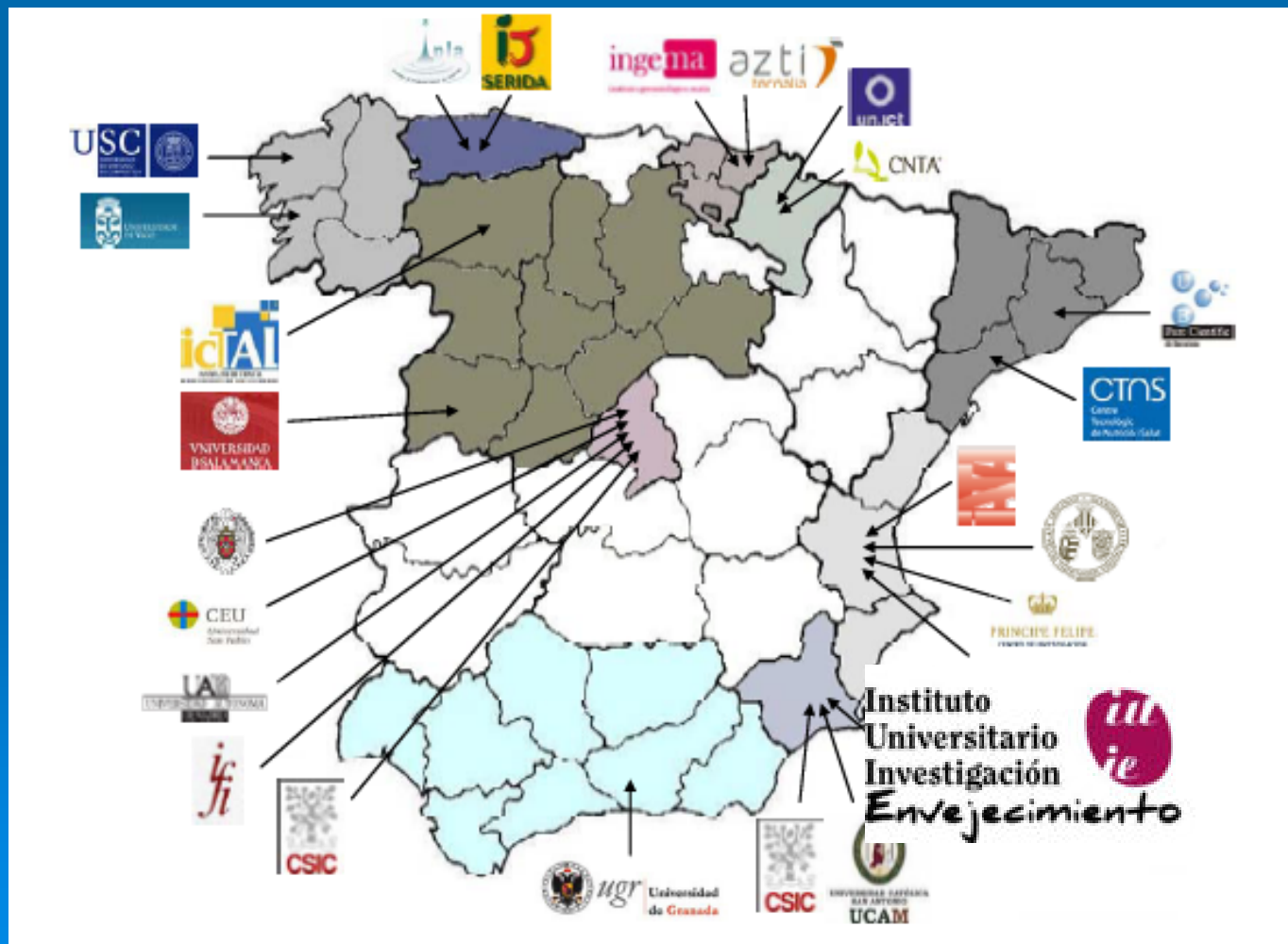


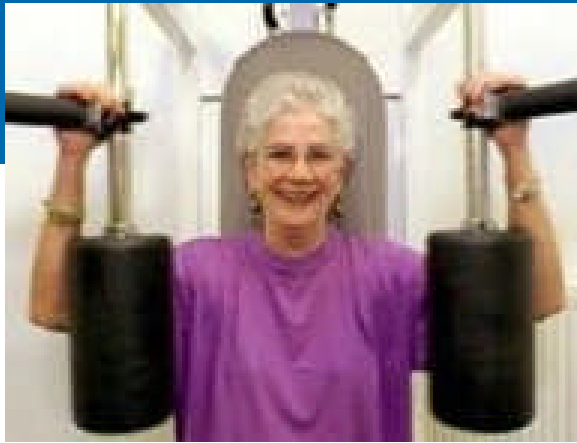
- “Potenciales” soluciones: falta de base científica sólida.
- No olvidemos de que fisiología hablamos.
- Recordemos la pérdida de capacidad y/o eficacia de los sistemas endógenos de protección.
- Necesidad de soluciones específicas para personas mayores:
 - Cantidad y tipo de nutrientes
 - Ingredientes funcionales eficaces (biodisponibilidad)
 - Base científico-tecnológica
- **Desafío: fijar las condiciones dietéticas y de estilo de vida que preserven las funciones corporales y minimicen las enfermedades crónicas en las personas de edad avanzada.**



Proyecto SENIFOOD

INVESTIGACIÓN INDUSTRIAL DE DIETAS Y ALIMENTOS CON CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS PARA LAS PERSONAS MAYORES





¡¡ MUCHAS GRACIAS !!

PLEMENTO ALIMENTICIO

stop  **aging**

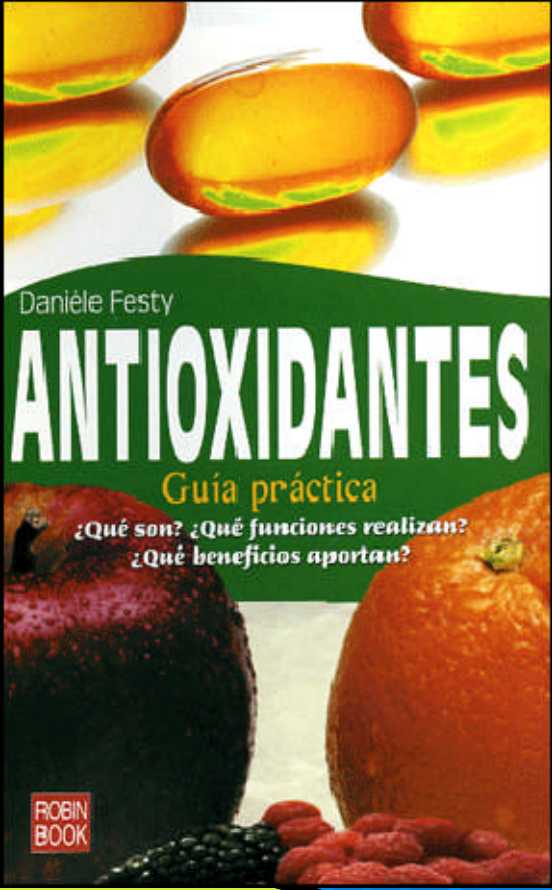
ANTIOXIDANTES



ayuda a neutralizar el efecto del paso del tiempo en el hombre



ayuda a contrarrestar los procesos de oxidación interna



**¡¡pero hagamos las cosas bien!!
sin “humos”, ni pócmias milagrosas, ni píldoras de la eterna juventud**