Omega-3 y la protección cardiovascular con ácidos grasos

(sábado, 28 de abril de 2007) - Alejandro Uval - Vípez.org

Diversos estudios demuestran la importancia del consumo regular de pescado o de aceite de pescado rico en ácidos grasos poliinsaturados omega-3 para disminuir el riesgo de enfermedad coronaria y de muerte cardíaca súbita. Las propiedades cardioprotectoras de estos ácidos grasos se mencionan por primera vez en 1940 cuando el fisiólogo británico Sinclair sugirió que la deficiencia de algunos ácidos grasos podría explicar el aumento de las enfermedades occidentales, sobretodo las cardiovasculares. En Uruguay el Omega-3 Vipez se elabora con una técnica innovadora a nivel mundial.

Los esquimales de Groenlandia tienen baja mortalidad por enfermedades cardiovasculares a pesar de ingerir mucha grasa, alrededor del 40 % del total de ingesta calórica en su dieta. Esto se conoció como la paradoja Esquimal que llevó a una serie de estudios epidemiológicos en la década del 70 por los investigadores dinamarqueses Bang y Dyerberg, que sugirieron una relación entre la baja incidencia de enfermedades cardiovasculares en los Inuit con el alto consumo de pescado en esta población.

Los ácidos grasos omega-6 y omega-3 son esenciales en todos los mamíferos, es decir que no pueden ser sintetizados por el organismo, estos deben ser ingeridos con los alimentos en sus dos formas básicas: los precursores de cadena corta que se encuentran en los vegetales: ácido linoléico (omega-6) y ácido alfa linolénico (omega-3) o en sus formas finales, los de cadena larga que son: el ácido araquidónico (omega-6) y el ácido docosaexaenoico DHA (omega-3). Estos poliinsaturados ingresan a nuestro organismo con los alimentos, el linoléico omega-6 está presente en las semillas o en los aceites de semilla y el alfa linolénico en las hojas verdes (cloroplastos). Las formas finales: araquidónico y DHA están integrados a los fosfolípidos de las membranas celulares, que es su ubicación definitiva, donde ejercen la mayoría de las
funciones metabólicas, por lo cual se encuentran como recurso alimenticio en los tejidos o sea en la carne.

Estos poli-insaturados que provienen con los alimentos presentan una concentración en las células que guardan una relación directa con la concentración presente en los alimentos ingeridos. Los ácidos grasos se localizan en la membrana celular, allí los omega-6 y omega-3 compiten por un lugar en la misma, lo que significa que si en los alimentos predomina uno de ellos, este va a tener más posibilidades de incorporarse y predominar en la membrana; y lo mismo ocurre a nivel metabólico, si el que predomina es el ácido araquidónico a nivel tisular y sanguíneo predominarán las prostaglandinas y tromboxanos de la serie 2 y leucotrienos de la serie 4, todos pro-inflamatorios, mientras que los provenientes de la serie 3 y 5 (omega-3) disminuyen en consecuencia.

La pregunta es ¿cual es el punto de equilibrio o la relación mas adecuada entre estos dos poli-insaturados omega-6, omega-3? Algunos autores proponen una relación omega-6 / omega-3 de 10:1, otros de 5:1, pero en definitiva la relación natural, es la del hombre en sus orígenes, integrado a la naturaleza; es la relación que presentan todos
los animales silvestres que es muy parecida, y es el alimento primitivo del hombre. Esta relación es 1:1 y ese debe ser el objetivo a la hora de regular la dieta para llegar al equilibrio de estos poli-insaturados en nuestro organismo. Si observamos la composición de nuestros alimentos cotidianos vemos que hay un claro dominio de poli-insaturados omega-6, dado por la alta presencia de aceites de semilla: girasol,
maíz, soja, que tienen niveles de linoléico de 50 a 70%, incluidos en todo tipo de comidas, frituras y mayonesas. Pollos alimentados a granos y residuos de la industria aceitera, con altos niveles de araquidónico en la carne. Esta abundancia de omega-6 ha limitado la casi inexistente presencia de poli-insaturados omega-3, llegando al desequilibrio metabólico y afectando el funcionamiento celular.

El ácido araquidónico dispara el proceso inflamatorio cada vez que se rompen membranas celulares, producto de una agresión, que puede ser física, química, o biológica, etc.. La inflamación en estos casos es un mecanismo activado para controlar la infección y organizar la reparación. ¿Pero que ocurre cuando a raíz de nuestra dieta estamos excedidos en ácido araquidónico en nuestras células?; el proceso inflamatorio se convierte en algo desmedido y exagerado para la causa que lo provocó, o sea que las manifestaciones de dolor, tumoración y edema son mayores (prostaglandina E2), como consecuencia el proceso inflamatorio dura mas tiempo y la reparación se hace mas lenta o no se realiza pasando a una inflamación de tipo crónico (artritis por ejemplo)

El exceso de ácido araquidónico a nivel celular pone al organismo en una situación generalizada de hiper-inflamación, inflamación subclínica o silenciosa, que se puede constatar por elevada concentración de PCR, o elevada velocidad de eritrosedimentación, o altos niveles plasmáticos de citoquinas (IL1, IL6, FNT alfa)

La alta concentración celular de ácido araquidónico supone elevados niveles de sus productos, como es por ejemplo, el caso del leucotrieno B4, que es un potente quimiotáctico activador de monocitos y macrófagos responsables de la producción incrementada de citoquinas por parte de estas células. El problema es que el endotelio vascular se ve también activado por estos eicosanoides induciendo la producción de citoquinas por parte del endotelio y por parte del tejido adiposo. Esto lleva a
producción de niveles elevados de FNT alfa que inducen a nivel de todas las células del organismo disfunción y poptosis.

El trastorno producido por estas citoquinas a nivel del endotelio va a redundar en un incremento de la presión sistólica y diastólica de manera sostenida (hipertensión), debido probablemente al predominio de sustancias vasoconstrictoras o mecanismos vasoconstrictores.

MECANISMOS DE ACCIÓN QUE EXPLICAN LOS EFECTOS CARDIOVASCULARES DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

Los ácidos grasos omega-3 son especialmente efectivos para bajar los triglicéridos. Cuando existe hipertrigliceridemia así como hiperglicemia se produce disfunción endotelial, y esto es un marcador de aterosclerosis. En la disfunción endotelial hay un aumento de dimetilarginina que produce una inhibición de la óxido nítrico sintetasa.

Con el consumo de ácidos grasos omega-3 mejora la disfunción endotelial y con ello la producción de óxido nítrico, y además disminuyen los niveles de PCR, IL-6 y E-selectina y VCAM1 1 y también aumentan el HDL.

El endotelio normal tiene mediadores, activadores, inhibidores y receptores que aseguran las tres propiedades fundamentales que son: antiplaquetaria, anticoagulante, fibrinolítica y producción de óxido nítrico. De ahí la importancia de restablecer la función endotelial como paso primordial para prevenir y tratar las enfermedades del
sistema cardiovascular.

Los mecanismos que explican en la mayoría de los casos la protección cardiovascular primaria y secundaria de los omega-3 son: 2

- Disminuyen eficazmente los triglicéridos
- Disminuyen la producción de quemo-atractantes
- Disminuyen la producción de factores de crecimiento
- Disminuyen la producción de moléculas de adhesión
- Disminuyen la producción de eicosanoides y citoquinas inflamatorias
- Disminuyen la presión arterial.
- Aumentan la producción de ON, la relajación endotelial y la compliance vascular y por lo tanto aumentan la dilatación arterial.
- Disminuyen y previenen la trombosis y arritmias cardíacas.

- Estabilizan e inhiben el crecimiento de las placas de ateromas.
- Acción anti-inflamatoria.

El
efecto anti-trombótico producido por los ácidos grasos omega-3 es
mediado a través de cambios en la generación de eicosanoides del ácido
araquidónico proveniente de los AGO-6. El EPA es incorporado a la
membrana fosfolipidica por la fosfolipasa A2 y también actúa como
substrato de la COX-2. A partir de esta incorporación los productos que
se forman, como el TXA3 y PGI3 son de menor potencia agregatoria que el TXA2 originado a partir del ácido araquidónico.

Los mecanismos mediante los que los ácidos grasos omega-3 disminuyen los triglicéridos son:

- Por reducción de la disponibilidad del sustrato secundario.
- Por disminución de la actividad de las enzimas de síntesis de triglicéridos como la diacilglicerol aciltransferasa (DGAT) y la fosfohidrolasa de ácido fosfatídico (PAP).

- Por aumento de la síntesis de fosfolípidos.

A su vez, a nivel hepático, las enzimas que controlan el metabolismo lipídico están bajo control de transcripción, el cual es regulado por factores de transcripción que son receptores nucleares. Es también mediante la interacción con esos receptores nucleares, que los ácidos grasos omega-3 regulan el metabolismo lipídico, disminuyendo los triglicéridos.

Los receptores de transcripción que los omega-3 estimulan son:

PPAR alfaReceptor X del hígadoFactor nuclear hepático 4 alfa (HNF-4)Elemento de unión a la proteína-1c reguladora de esteroles.A dosis de 3-4 gramos de ácidos grasos omega-3 se logra disminuir eficazmente los triglicéridos. Además en la dislipemia postrasplante renal el uso de omega-3 resulta igualmente eficaz. 3-5.

También existen evidencias que sugieren que los AGO-3 brindan protección contra el stroke, particularmente el stroke isquémico. Los efectos cardioprotectores de los omega 3 también se relacionan con que mejora la presión arterial, la función cardiaca, la compliance arterial y la función vascular, así como mejora el metabolismo lipidico, tiene efectos antiplaquetarios y antinflamatorios.

Una de las evidencias mas fuertes es la de DART y GISSI /P, dos ensayos de prevención secundaria en pacientes con infarto de miocardio previo; ambos ensayos apoyan una reducción de la fibrilación ventricular como mecanismo primario para disminuir la incidencia del infarto de miocardio. Hemodinamicamente el EPA y DHA tienen propiedades diferentes, el DHA es más eficaz para bajar la presión arterial y la frecuencia cardiaca así como para mejorar la función vascular.6-18
En cuanto a la eficacia hipotensora de los ácidos grasos omega-3, tanto EPA como DHA están implicados en la disminución de la presión arterial, pero el DHA es el principal principio activo de los omega-3 para bajar la presión arterial, actuando como antagonista de angiotensina II.
Entre los mecanismos investigados mediante los que el DHA produce disminución de la presión arterial son:

- Mejora la función vasodilatora endotelial por supresión del TXA2 y supresión de endoperoxidos cíclicos.
- Aumenta la compliance vascular
- Estimula la síntesis de ON endotelial.
- Reduce la reactividad vascular a la angiotensina II y norepinefrina.Los mecanismos mediante los que los ácidos grasos omega-3 tienen efectos anti-arrítmicos son:

- Inhibe la sobrecarga miocárdica de Ca
- Inhibe la producción de TX
- Inhibe la acidosis isquémica4.

- Inhibe la isquemia por pérdida de K

Los ácidos grasos poli-insaturados libres y no los ácidos grasos

poli-insaturados de la membrana fosfolipidica tienen un efecto inhibitorio sobre el automatismo y excitabilidad eléctrica del miocardio más que la disminución del Ca citosólico.

La incorporación de omega 3 en la célula muscular lisa mejora la fluidez de la membrana celular modificando de esta manera las propiedades de contracción que incluyen: transporte iónico, actividad del receptor y potencial eléctrico.
El DHA produce una disminución de la presión arterial en relación a su reactividad con la norepinefrina. El mecanismo de acción que explica dicho efecto es:

-actúa a nivel del SRAA disminuyendo la síntesis adrenal de aldosterona. -aumentando el flujo a nivel de CML (cé
muscular lisa) -por activación vascular de los canales ATP-K
En un estudio experimental con ratas espontáneamente hipertensas a las que se suministró a un grupo un suplemento con DHA y a otro grupo un suplemento con aceite de maíz y soja, luego de 6 semanas se observaron los siguientes cambios solo en el grupo que recibió suplemento con DHA:

- Disminución de la presión arterial
- Disminución del espesor de la pared arterial en coronarias y aorta.
- Mejora de la compliance arterial sistémica.
- El DHA promueve la apoptosis a nivel de la CML.
- Disminución de la síntesis de aldosterona a nivel de las células glomerulares adrenales.
- Aumento de la fluidez de las células endoteliales de la aorta.

Los efectos cardiovasculares adversos de la aldosterona como son los efectos protrombóticos, la injuria e inflamación vascular, la fibrosis miocárdica, la retención de Na y pérdida de K y Mg, la potenciación de las catecolaminas, la disfunción endotelial, los efectos hipertensores centrales y arritmias ventriculares; son todos efectos que pueden disminuirse mediante la incorporación de ácidos grasos omega-3, ya que estos, se ha demostrado disminuyen su síntesis.

De ahí surge la importancia cardioprotectora de los omega-3, especialmente de un omega-3 que se caracterice por tener buena concentración de DHA y además que tenga actividad biológica conservada, ya que justamente el principal principio activo de estos poli-insaturados, el DHA es una molécula muy lábil.19
VÍPEZ OMEGA3 Y MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES
Si bien hace más de 20 años los suplementos de omega-3 abundan en el mercado, la mayoría no han mostrado eficacia para el tratamiento de enfermedades crónicas. La ineficacia de esos productos se relaciona con los métodos de obtención de estos delicados ácidos grasos poliinsaturados, que poseen abundantes insaturaciones en su molécula responsables de la forma, posición o estructura en el espacio.

Una de las características químicas del DHA es su alta inestabilidad molecular. Entre las modificaciones estructurales más comunes que sufren estas sustancias al momento de ser concentradas está la rotación molecular, localizada en los dobles enlaces carbono-carbono. Esta rotación le hace perder la forma original sin que se afecte su composición química, pero desde el punto de vista biológico los cambios en la forma de la molécula impiden la actividad enzimática sobre las mismas, necesaria para la incorporación en los fosfolípidos de la membrana celular y la formación de eicosanoides.

En
Uruguay el único producto con omega-3 que se obtiene con un método que mantiene la estabilidad del DHA fue patentado hace pocos años (1997) es mediante gravitación, sin uso de calor ni químicos logrando preservar la actividad biológica de estos ácidos grasos, especialmente del DHA por la importancia que tiene a nivel de su concentración y almacenamiento en los miocardiocitos. Este producto se comercializa con el nombre VIPEZ y está demostrando eficacia gracias a su estabilidad biológica, además de su concentración.

No
existen interacciones importantes con el uso de VIPEZ y medicamentos. Si es conocida la interacción con la indometacina, ya que se ha observado que su uso concomitante con ácidos grasos omega-3 inhibe la acción de estos, algo similar puede ocurrir con el uso de nifedipina, éste medicamento también puede inhibir la acción de algunos omega-3.El uso de betabloqueantes como el propanolol junto con aceite de
pescado tiene mayor acción hipotensora, que el uso aislado de propanolol.

También se ha demostrado que luego de la suplementación con aceite de pescado la formación de norepinefrina y TXB2 se redujo además la actividad renina plasmática. A su vez ocurre una disminución de los triglicéridos, colesterol total y LDL, junto con un aumento del HDL, efectos beneficiosos concomitantes que justifican considerar el uso del aceite de pescado solo o en combinación con drogas Anti-hipertensógenas. 21
REFERENCIAS

Johansen, O. et al. The
effect of supplementation with omega-3 fatty acids on soluble markers
of endothelial function in patients with coronary heart disease.
Arterioscler Thromb Vas Biol. 1999; 19: 1681-1686Calder, P. n–3 Fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored. Clinical Science (2004) 107, 1–11Harris, W. S. Why do omega-3 fatty acids lower serum triglycerides? Curr Opin Lipidol (2006) 17: 387-393Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: Human studies. Am. J. Clin. Nutr. 1997; 65(Suppl.): S1645–54Rodríguez,
A. P. et al. Tratamiento de la dislipemia postrasplante renal: efecto
comparativo de la lovastatina y ácidos grasos poliinsaturados omega-3.
Nefrología. Vol. XVII. Núm. 1: 1997: 49-54Schmidt EB, Arnesen H, de Caterina R, Rasmussen LH, Kristensen SD. Marine n-3 polyunsaturated fatty acids and coronary heart disease. PartI. Background, epidemiology, animal data, effects on risk factors and safety. Thromb. Res. 2005; 115: 163–70Schmidt
EB, Arnesen H, Christensen JH, Rasmussen LH, Kristensen SD, De Caterina
R. Marine n-3 polyunsaturated fatty acids and coronary heart disease:
Part II. ClinicalAppel LJ, Miller III ER, Seidler AJ, Whelton PK. Does supplementation of diet with ‘fish oil’ reduce blood pressure? Arch. Intern. Med. 1993; 153: 1429–38Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. Circulation 1993; 88: 523–33Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: Meta-regression analysis of randomized trials. J. Hypertens. 2002; 20: 1493–9Beilin LJ, Mori TA. Dietary w3 fatty acids. In: Whelton PK, He J, Louis GT (eds). Lifestyle Modification for the Prevention and Treatmentof Hypertension. Marcel Dekker, New York. 2003; 275–300Leaf
A, Kang JX, Xiao YF, Billman GE. Clinical prevention of sudden cardiac
death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of
arrhythmias by n-3 fish oils. Circulation 2003; 107:2646–52McVeigh GE, Brennan GM, Cohn JN, Finkelstein SM, Hayes RJ, Johnston GD. Fish oil improves arterial compliance in non-insulindependent diabetes mellitus. Arterioscler. Thromb. 1994; 14: 1425–9Nestel
P, Shige H, Pomeroy S, Cehun M, Abbey M, Raederstorff D.The n-3 fatty
acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid increase systemic
arterial compliance in humans. Am. J. Clin. Nutr.2002; 76: 326–30Mori TA, Watts GF, Burke V et al. Differential effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on forearm vascular reactivity of the microcirculation in hyperlipidaemic, overweight men. Circulation 2000; 102: 1264–9Chin JP. Marine oils and cardiovascular reactivity. Prostagalndins Leukot. Essent. Fatty Acids 1994; 50: 211–22Mori, Trevor A et al. Docosahexaenoic acid but not eicosapentaenoic acid lowers ambulatory blood pressure and heart rate in humans. Hypertension.1999; 34: 253-260Mori, Trevor A. Omega-3 fatty acids and hypertension in humans. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology (2006) 33, 842–846Engler MM. et al. Effects of Docosahexaenoic Acid on Vascular Pathology and Reactivity in Hypertension.Forsyth

and Carlson: Long-chain polyunsaturated fatty acids in infant
nutrition: effects on infant development. Curr Opin Clin Nutr Metab
Care 2001; 2(marzo): 123-6.Singer, P. Fish oil amplifies the effect of propanolol in mild essential hipertensión.
Hypertension, 1990; 16: 682-691.