MARCADORES EN SANGRE DE LA CALIDAD DE LA GRASA DE LA DIETA E INCIDENCIA DE ICTUS ISQUÉMICO EN UNA POBLACIÓN MEDITERRÁNEA

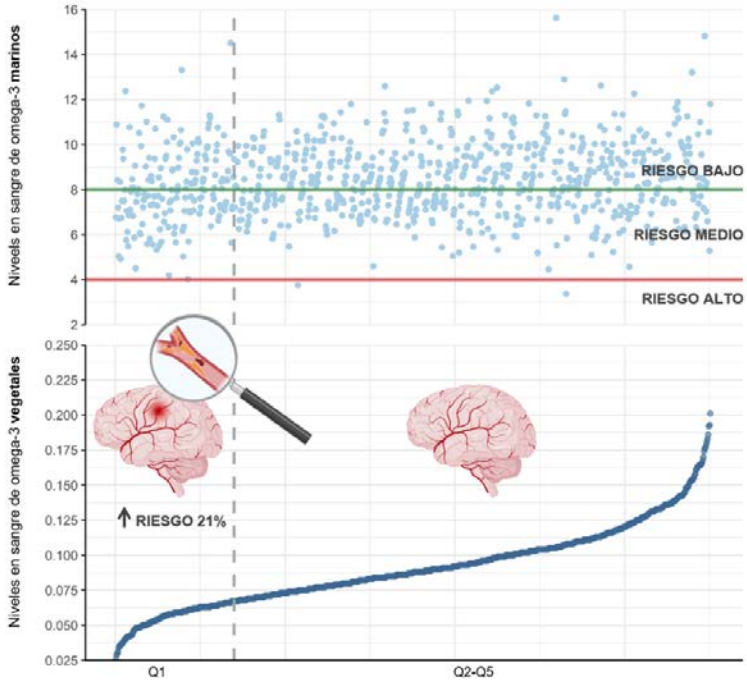
Dr. Aleix Sala Vila

Barcelona Beta Brain Research Center

1. Resumen

Uno de los elementos de la dieta más estudiados en relación con el ictus isquémico son los omega-3 de origen marino, que nos llegan a través del pescado azul (sardina, boquerón, salmón, atún, etc.). No obstante, la escasez de recursos marinos, la contaminación de los mares y el creciente auge del vegetarianismo y del veganismo han puesto el foco de atención en los omega-3 de origen vegetal, como el ácido alfa-linolénico (ALA). Hasta hace poco, se consideraba que este omega-3, presente en nueces o soja, aportaba un beneficio moderado en la salud del cerebro, y siempre mucho menor que los omega-3 marinos. Por ello solo se le adscribía un efecto beneficioso en aquellas poblaciones con un consumo bajo de pescado azul. España es un país en el que el consumo de pescado azul aún es elevado (en especial en población de edad más avanzada). Por lo tanto, es un escenario ideal para investigar si los omega-3 marinos y los vegetales pueden trabajar sinérgicamente para reducir el riesgo de ictus isquémico. Para ello hemos utilizado datos y muestras de la cohorte EPIC-Spain, que incluye más de 40.000 participantes sanos seguidos durante años (en muchos casos, décadas). Se seleccionaron 438 participantes que durante el seguimiento sufrieron un ictus isquémico (casos). Para cada uno de los casos buscamos un participante (control) de características similares (igual sexo, misma edad en el momento de entrar en el estudio, mismo nodo y época de reclutamiento). Por lo tanto, disponíamos de 438 parejas de casos y controles. Una de las novedades de nuestro estudio recae en que no se preguntó acerca de los hábitos alimentarios (como aún se hace en muchos estudios), ya que esto genera datos imprecisos y poco exactos. Optamos por determinar los niveles de omega-3 (marinos y vegetales) en muestras de sangre (membrana del eritrocito) que teníamos de los participantes en el momento de entrar en el estudio. Esto nos proporcionó una idea objetiva y no sesgada de la ingesta regular de estos omega-3 por parte de los participantes. Los dos resultados del estudio se muestran en el *Resumen gráfico*. Primero, constatamos que la población estudiada era una gran consumidora de pescado azul y, por tanto, ya estaba muy protegida por los omega-3 marinos. Tradicionalmente se ha considerado que los omega-3 marinos confieren la máxima protección cuando sus niveles en sangre son superiores al 8% (riesgo bajo, línea verde). Por el contrario, cuando los niveles son inferiores al 4% estamos frente a un estado de desprotección (alto riesgo, línea roja). Observando los niveles en sangre de omega-3 marinos (puntos celestes, parte superior del gráfico), los participantes se repartían entre las zonas de riesgo bajo y medio, ya

que casi ningún participante estaba por debajo del 4%. El segundo resultado, y más importante, hace referencia a los omega-3 vegetales (puntos azul oscuro, parte inferior del gráfico). Aquellos participantes con niveles bajos de ALA (Q1, a la izquierda de la línea discontinua gris), a pesar de tener unos niveles notables de omega-3 marinos (en muchos casos superiores al 8%), tenían un 21% más de riesgo de sufrir un ictus isquémico que los participantes que consumían más omega-3 vegetal (Q2-Q5, a la derecha de la línea gris).



2. Resultados

El proyecto se ha traducido en un artículo científico. A continuación, exponemos los resultados que constituyen el eje vertebrador de este artículo.

En primer lugar, observamos la distribución de los niveles de ácidos grasos omega-3 de la población (n = 876, distribuidos entre 438 casos y 438 controles apareados). Tal como hemos comentado anteriormente, la población estudiada presenta una alta ingesta de ácidos grasos omega-3 de origen marino (traducido en una gran acumulación de estas moléculas en las membranas de los eritrocitos). Cabe destacar que más de la mitad de la población de nuestro estudio (59%) presenta un índice omega-3 (definido como la suma de los porcentajes en eritrocitos de los dos ácidos grasos marinos más abundantes) superior al 8% (franja verde, Figura 1), que es un

umbral considerado como "protector frente al riesgo cardiovascular". Por el contrario, solamente dos participantes (el 0,2% del total) presentan un índice omega-3 inferior al 4% (franja roja), considerado como "riesgo alto". El resto de la población (41%) se encuentra entre el 4 y el 8%, es decir, "riesgo medio". Por lo tanto, se refuerza la idea de que, si hay una asociación beneficiosa de los omega-3 vegetales, será a pesar de la protección (ya por sí sola muy alta) que confieren los omega-3 marinos.

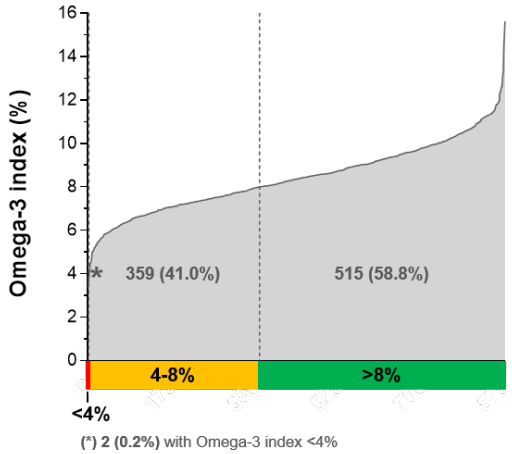


Figura 1 – Distribución del índice omega-3 (suma del contenido en eritrocitos de los dos principales omega-3 marinos) en la población estudiada.

Seguidamente, nos centramos en explorar la distribución de los niveles de ALA en eritrocitos de la población de nuestro estudio. En la siguiente figura podemos observar los porcentajes de ALA respecto al total de ácidos grasos cuantificados en las membranas de los eritrocitos de nuestra población. Las líneas horizontales rojas indican los puntos de corte que determinan la división de nuestra población en quintiles (Q1 = 0-20%; Q2 = 20-40%; Q3 = 40-60; Q4 =60-80; Q5 = 80-100%).

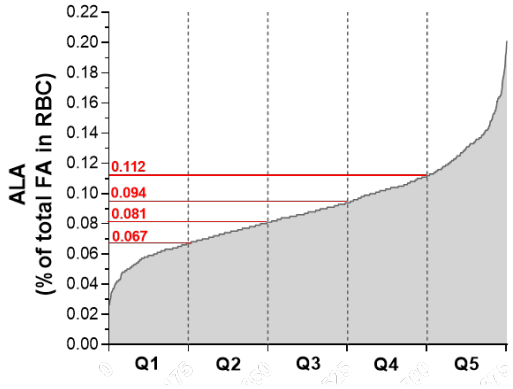


Figura 2 – Distribución de la proporción de ALA (ácido alfa-linolénico – principal omega-3 vegetal) en eritrocitos en la población estudiada.

Tabla 1 – Distribución de las variables demográficas, clínicas y de estilo de vida de la población estudiada, dividida según los quintiles de la proporción de ácido linolénico (ALA) en la membrana del eritrocito.

Variable	Quintiles de ALA en eritrocito					P
	Q1 (<0.067%; mediana, 0.059%) n = 175	**Q2 (0.067 a 0.081%; mediana, 0.074%) n = 175**	**Q3 (0.081 a 0.094%; mediana, 0.088%) n = 176**	**Q4 (0.094 a 0.112%; mediana, 0.103%) n = 175**	**Q5 (>0.112%; mediana, 0.103%) n = 175**	
Edad, años	53.8 ± 7.4	54.8 ± 7.4	55.7 ± 6.9	56.0 ± 6.9	55.8 ± 7.1	0.026
Mujeres, N (%)	81 (46.3)	71 (40.6)	84 (47.7)	85 (48.6)	89 (50.9)	0.382
Centro						<0.001
Granada, N (%)	20 (11.4)	30 (17.1)	17 (9.7)	27 (13.7)	23 (13.1)	-
Murcia, N (%)	39 (22.3)	43 (24.6)	65 (36.9)	64 (36.6)	79 (45.1)	-
Navarra, N (%)	116 (66.3)	102 (58.3)	94 (53.4)	87 (49.7)	73 (41.7)	-
Índice de masa corporal, kg/m^2	29.6 ± 4.4	29.5 ± 3.6	29.2 ± 3.9	29.1 ± 3.9	29.2 ± 4.1	0.628
Diabetes, N (%)	14 (8.0)	15 (8.6)	15 (8.5)	24 (13.7)	21 (12.0)	0.291
Hipertensión, N (%)	64 (36.6)	51 (29.1)	58 (33.0)	72 (41.1)	73 (41.7)	0.068
Fumador						0.011
Nunca, N (%)	88 (50.3)	91 (52.0)	96 (54.5)	107 (61.1)	108 (61.7)	-
Actualmente, N (%)	22 (12.6)	34 (19.4)	35 (19.9)	26 (14.9)	34 (19.4)	-
Exfumador, N (%)	65 (37.1)	50 (28.6)	45 (25.6)	42 (24.0)	33 (18.9)	-
Datos dietéticos - consumo						
Frutas y verduras, g/d	597.4 ± 283.1	597.5 ± 339.0	612.8 ± 270.5	631.0 ± 280.4	639.5 ± 306.2	0.276
Carne roja, g/d	50.6 ± 41.64	49.9 ± 39.8	38.7 ± 32.7	38.1 ± 38.2	33.5 ± 33.0	<0.001
Lácticos y derivados, g/d	256.1 ± 166.8	249.8 ± 149.6	227.9 ± 161.8	281.3 ± 178.8	273.1 ± 167.7	0.039
Fibra, g/d	25.6 ± 8.0	25.6 ± 9.2	25.7 ± 8.5	26.2 ± 8.6	26.4 ± 9.5	0.868
Omega-3 marinos en eritrocitos						
EPA, %	0.80 ± 0.35	0.87 ± 0.31	0.93 ± 0.36	0.99 ± 0.42	1.05 ± 0.41	<0.001
DHA, %	7.32 ± 1.46	7.54 ± 1.19	7.45 ± 1.23	7.59 ± 1.41	7.53 ± 1.37	0.360
Índice omega-3, %*	8.12 ± 1.74	8.41 ± 1.42	8.38 ± 1.49	8.59 ± 1.73	8.58 ± 1.69	0.044

P obtenido per ji cuadrado (variables categóricas) o por análisis de la varianza (1-way ANOVA; variables continuas, con transformación de rango previa por aquellas con distribución no normal).
EPA, ácido eicosapentaenoico; DHA, ácido docosahexaenoico.
*Definido como la suma de las proporciones de EPA y DHA.

Seguidamente, investigamos el riesgo asociado a tener ictus isquémico para cada uno de los quintiles de ALA, estableciendo como referencia el primer quintil. Para ello desarrollamos modelos de regresión de Cox, en los que la variable dependiente era el ictus isquémico (ictus/control) y la variable independiente era el quintil de ALA en eritrocito. Se crearon diferentes modelos: el Modelo 1 no incluye ajustes por otras variables. El Modelo 2 se ajusta por las variables de aparejamiento de casos y controles (es decir, centro de reclutamiento [Navarra, Murcia, Granada], sexo [hombre, mujer] y edad en el momento de entrar en el estudio [años]). En el Modelo 3, además se incluyen variables que confieren riesgo cardiovascular, tales como el índice de masa corporal (kg/m^2), diagnóstico basal de diabetes (sí, no), diagnóstico basal de hipertensión (sí, no), tabaquismo en estado basal (nunca fumador, actualmente fumador, exfumador). En el Modelo 4, además se incluyen variables dietéticas (frutas y verduras, carne roja, lácteos y derivados, fibra), el consumo de las cuales puede aumentar o reducir el riesgo de ictus isquémico. Finalmente, en el Modelo 5 se incluye el índice omega-3. Los datos están representados en la siguiente tabla.

Tabla 2 – Riesgo de incidencia de ictus isquémico (cociente de riesgos instantáneos, 95% de intervalo de confianza) para los quintiles de la proporción de ácido alfa-linolénico (ALA) en el eritrocito.

	Quintiles de ALA en eritrocito					
	Q1 n = 175	**Q2** n = 175	**Q3** n = 176	**Q4** n = 175	**Q5** n = 175	**P**
Casos de ictus	104	80	85	77	92	
Modelo 1	1.00 (Ref)	0.74 (0.55; 0.98)*	0.76 (0.57; 1.02)	0.73 (0.55; 0.98)*	0.95 (0.72; 1.26)	0.081
Modelo 2	1.00 (Ref)	0.69 (0.51; 0.92)*	0.73 (0.54; 0.97)*	0.67 (0.50; 0.90)*	0.85 (0.64; 1.13)	0.036
Modelo 3	1.00 (Ref)	0.76 (0.57; 1.02)	0.78 (0.58; 1.04)	0.70 (0.52; 0.95)*	0.92 (0.69; 1.24)	0.106
Modelo 4	1.00 (Ref)	0.75 (0.56; 1.01)	0.78 (0.58; 1.04)	0.72 (0.53; 0.98)*	0.95 (0.71; 1.28)	0.104
Modelo 5	1.00 (Ref)	0.75 (0.56; 1.01)	0.78 (0.58; 1.04)	0.72 (0.53; 0.98)*	0.95 (0.71; 1.28)	0.106

De esa tabla podemos extraer un par de comentarios. En primer lugar, en comparación con el primer quintil (Q1-referencia), todos los demás tienen cocientes de riesgos instantáneos inferiores a 1 (y, por tanto, existe reducción de riesgo, aunque solo es estadísticamente significativa en aquellos marcados con "*"). La adición sucesiva de variables de ajuste no modifica las asociaciones observadas en cuanto al sentido de estas. Sí que existe una ligera atenuación de la fuerza de las asociaciones conforme se van incorporando las variables de ajuste. En segundo lugar, el comportamiento no es homogéneo entre quintiles.

Esta aparente disonancia se debe al hecho de que, como mínimo para el riesgo de ictus isquémico en relación con los niveles de ALA en eritrocitos, no se observa una relación lineal. Este hecho nos condujo a explorar otro tipo de asociaciones no lineales. En la siguiente figura podemos observar lo que se conoce como *spline*, que consiste en la representación gráfica de cómo se comporta la asociación en un modelo no lineal, incluidas las variables de ajuste descritas para el Modelo 5 de la tabla anterior. La curva roja representa el riesgo de ictus isquémico, mientras que las curvas discontinuas son los intervalos de confianza del 95%. Las líneas verticales discontinuas marcan los cinco quintiles. El resultado más interesante aquí es que se observa un punto de corte que separa muy bien los participantes con un riesgo más alto de los participantes con un riesgo menor. Este punto de corte, que coincide con el punto que determina el quintil inferior (Q1), está representado con una línea verde.

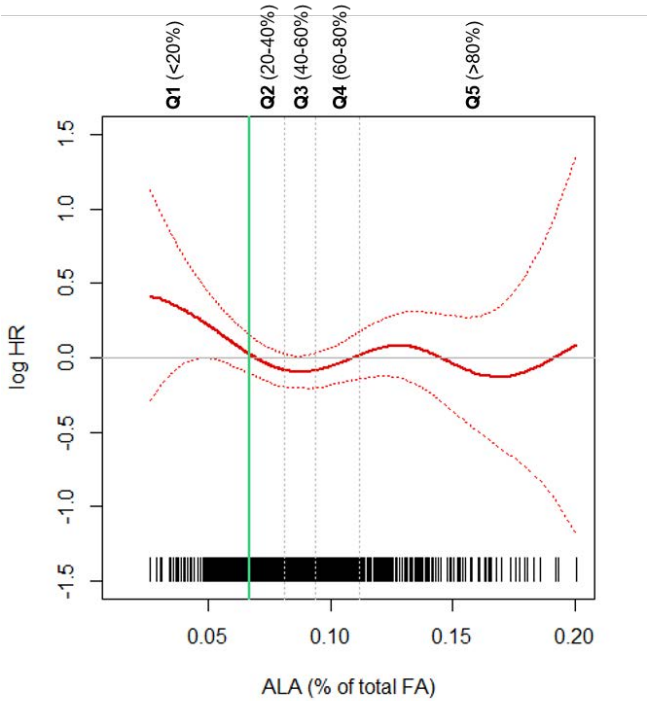


Figura 3 – Spline de la distribución de la proporción de ALA (ácido alfa-linolénico) en eritrocitos y la prevalencia de ictus isquémico en la población estudiada.

Por lo tanto, esta gráfica apunta a que la presencia de ictus isquémico es superior en aquellos que se encuentran en el quintil inferior de ALA en eritrocitos (es decir, por debajo del 0,067% del total de ácidos grasos identificados) que en el resto de quintiles (los que tienen un ALA en eritrocitos superior). Esto nos condujo a repetir los modelos de regresión de Cox, pero no comparando los cinco quintiles, sino comparando el

quintil inferior (por debajo del 0,067% de ALA, a la izquierda de la línea verde) con los otros cuatro quintiles superiores de manera conjunta (a partir de 0,067% de ALA, a la derecha de la línea verde). Los resultados se pueden ver en la siguiente tabla.

Tabla 3 – Riesgo de incidencia de ictus isquémico (cociente de riesgos instantáneos, 95% de intervalo de confianza) para los quintiles Q2-Q5 de la proporción de ácido alfa-linolénico (ALA) en eritrocito.

	Q1 (<0.067%; mediana, 0.059%) n = 175	**Q2-Q5** (≥0.067%; mediana, 0.094%) n = 701	P
Casos de ictus	104	334	
Modelo 1	1.00 (Ref)	0.79 (0.63; 0.99)	0.037
Modelo 2	1.00 (Ref)	0.73 (0.58; 0.91)	0.036
Modelo 3	1.00 (Ref)	0.79 (0.63; 0.98)	0.036
Modelo 4	1.00 (Ref)	0.79 (0.63; 0.99)	0.045
Modelo 5	1.00 (Ref)	0.79 (0.63; 1.00)	0.046

Lo que podemos concluir es lo siguiente: comparado con estar en el quintil inferior (ALA <0,067%), tener unos niveles de ALA en eritrocitos superiores se asocia con una reducción del riesgo de incidencia de ictus isquémico del 21% (cociente de riesgos instantáneos, 0,79), que es estadísticamente significativa en todos los modelos.

3. Relevancia y posibles implicaciones futuras

Consideramos que la relevancia de los resultados se basa en dos aspectos:

- Hemos identificado un punto de corte para la concentración de ALA en sangre que discrimina un mayor riesgo de sufrir ictus isquémico. Este hecho nos permite dos cosas. En primer lugar, en investigaciones futuras, valorar el uso clínico que se puede hacer de este punto de corte. Es decir: ¿podremos tratar desde un punto de vista clínico de alguna manera diferente a las personas que sabemos que están por debajo de este umbral? En segundo lugar, y ligado al concepto de *nutrición personalizada*, cada vez hay más evidencias de que hay poblaciones que pueden recibir más beneficios de las intervenciones centradas en el estilo de vida. Por lo tanto, y ya pensando en intervenciones centradas en suplementos en forma de ALA (o a base de alimentos ricos en ALA, como las nueces o el aceite de linaza), ¿tiene sentido tratar a toda la población, o podría ser mejor centrarse exclusivamente en identificar e incluir

en estos estudios únicamente el 20% de población que tiene niveles de ALA más bajos?

- En cuanto al mecanismo, hemos visto que puede haber asociaciones beneficiosas para el ALA (ácido graso omega-3 vegetal), incluso en un contexto de abundancia de omega-3 marinos. Estos últimos han sido ampliamente estudiados en relación con su efecto protector contra el ictus isquémico. Hasta el momento, se había sugerido que los niveles elevados de ALA solo se podrían asociar con un menor riesgo, pero solo en aquellas poblaciones que consumen poco pescado y que, por lo tanto, tienen niveles bajos de omega-3 marinos (estos, al ser más potentes, siempre habrían enmascarado la protección que pueda aportar el ALA). Nosotros refutamos esta creencia, demostrando que los omega-3 vegetales y marinos no son competidores o antagonistas.

4. Bibliografía científica generada

El proyecto se ha traducido en un artículo científico, que ya está escrito y a punto de ser distribuido entre los coautores. Se prevé su envío a finales de la primavera de 2022 a una revista específica en el campo (*Stroke*), de primer decil en su categoría.