

El aceite de girasol no protege contra la oxidación de la lipoproteína de baja densidad en comparación con el aceite de oliva en pacientes con enfermedad vascular periférica

Sunflower oil does not protect against LDL oxidation as virgin olive oil does in patients with peripheral vascular disease

Aguilera CM, Mesa MD, Ramírez-Tortosa MC, Nestares MT, Ros E y Gil A

Clinical Nutrition. 2004;23:673-81.

Antecedentes y objetivos. El objetivo de este estudio fue comparar los efectos *in vivo* de una dieta rica en aceite virgen de oliva con los de una dieta rica en aceite de girasol, sobre el perfil lipídico y la susceptibilidad de la lipoproteína de baja densidad (LDL) a modificación oxidativa, en pacientes varones ambulatorios españoles con enfermedad vascular periférica.

Métodos. Un total de 20 varones españoles a los que se había diagnosticado enfermedad vascular periférica se dividieron aleatoriamente en 2 grupos (n = 10) y recibieron 2 suplementos distintos, aceite de oliva virgen y aceite de girasol, durante 4 meses.

Resultados. Quedó demostrada la adaptación de los pacientes a los suplementos experimentales, puesto que el plasma y la composición de los ácidos grasos LDL reflejaron ácidos grasos procedentes de la dieta. No se constataron diferencias entre los grupos de pacientes en cuanto a triglicéridos, colesterol total, colesterol unido a LDL (cLDL) y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL). Se observó una susceptibilidad de la LDL a la oxidación significativamente mayor tras la ingesta de aceite de girasol que tras el consumo de aceite de oliva, a pesar de un aumento de la concentración de alfa-tocoferol LDL en el grupo que tomó aceite de girasol.

Conclusiones. Los resultados del estudio aportan pruebas de que una dieta enriquecida con aceite de girasol no protege la LDL frente a la oxidación tanto como el consumo de aceite de oliva en pacientes con enfermedad vascular periférica.

© 2003 Elsevier Ltd. Reservados todos los derechos.

COMENTARIO

La incidencia de enfermedades cardiovasculares se relaciona estrechamente con la alimentación, principalmente con la composición grasa. Está bien establecido que la sustitución de la grasa saturada de la alimenta-

ción por grasa monoinsaturada o por grasa poliinsaturada puede disminuir de forma significativa los valores plasmáticos de colesterol total y de cLDL, contribuyendo de esa manera a disminuir el riesgo cardiovascular. Por otro lado, existen evidencias de que las LDL pueden sufrir modificaciones oxidativas in vivo, hecho que puede ser crítico en el inicio y en la evolución de la arteriosclerosis. Además el tipo de grasa puede modular la oxidabilidad de las LDL, ya que el enriquecimiento con ácidos grasos omega-6 la aumenta, mientras que se reduce con los monoinsaturados^{1,2}. Con estos argumentos, Aguilera et al, han desarrollado un trabajo de intervención dietética en pacientes con arteriopatía periférica para conocer si se produce un mayor beneficio sobre los lípidos plasmáticos y sobre la oxidabilidad de las LDL en ellos tras la ingesta de una dieta rica en aceite de oliva virgen en comparación con la ingesta de una dieta rica en aceite de girasol. A la vista de los resultados que han obtenido, hay que hacer varias consideraciones.

En primer lugar, llama sobremanera la atención los resultados del perfil lipídico obtenidos tras los períodos de dieta, objetivo principal del estudio, ya que tras el período de aceite de oliva virgen, se obtienen mayores valores de cLDL al final del mismo (170 mg/dl frente al basal 148 mg/dl) y menores de cHDL (46,8 mg/dl al final frente al basal 54 mg/dl), sin correspondencia con los valores de apo AI (153 mg/dl al final frente a 130 mg/dl del basal), respecto al final de la dieta rica en aceite de girasol (LDL 147 mg/dl, HDL 46 mg/dl y apo AI 144 mg/dl). Los autores no dan una explicación lógica a estos resultados y son numerosas las evidencias, en estudios de intervención controlados ya clásicos, donde se demuestra que la sustitución en una alimentación de la grasa saturada por grasa monoinsaturada reduce el cLDL pero sin influir de forma negativa sobre el cHDL³. Probablemente el resultado obtenido se haya debido al diseño utilizado para el estudio, donde no se ha incluido ninguna dieta de homogenización previa y se ha seguido un diseño paralelo, en vez del clásico diseño aleatorizado y cruzado. Además, se han utilizado como fuentes suplementarias para administrar los alimentos del estudio, preparados lácteos en polvo para disolución, cuando lo verdaderamente trascendente desde el punto de vista clínico práctico hubiera sido utilizar aceites comerciales como fuente de una y otra grasa y poder reproducir la situación real de los pacientes, para poder extraer conclusiones de aplicabilidad práctica.

En relación con los resultados secundarios del trabajo sobre la oxidación de las LDL, queda de manifiesto una vez más, lo que comentábamos al principio, la grasa poliinsaturada omega 6 (ácido linoleico), cuya fuente de administración principal en este estudio ha sido el

aceite de girasol, induce una mayor susceptibilidad a la oxidación en las LDL, mientras que la grasa monoinsaturada del aceite de oliva virgen protege a las LDL de esta oxidación. El mecanismo intrínseco de por qué esto es así no es del todo conocido, aunque se postula que este efecto no sólo es dependiente de la mayor cantidad de monoinsaturados presentes en las LDL, sino que otros componentes predominantes en el aceite de oliva virgen, como los polifenoles o la misma vitamina E, pueden favorecer este efecto. En este sentido, recientes aportaciones han redundado en esta afirmación sobre el efecto antioxidante del aceite de oliva virgen^{4,5}.

En resumen, los resultados de este trabajo vienen a resaltar el papel protagonista que en la alimentación mediterránea tiene el aceite de oliva virgen, cuyo conjunto de efectos saludables sobre el riesgo cardiovascular van más allá de su conocido efecto sobre el colesterol.

F.J. Fuentes-Jiménez

Bibliografía

1. Bonanome A, Pagnan A, Biffanti S, Oportuno A, Sorgato A, Dorella M, et al. Effect of dietary monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on the susceptibility of plasma low density lipoproteins to oxidative modification. *Arterioscler Thromb*. 1992;12:529-33.
2. Kratz M, Cullen P, Kannenberg F. Effects of dietary fatty acids on the composition and oxidizability of low-density lipoprotein. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56:72-81.
3. Mensink RP, Katan MB. Effect of a diet enriched with monounsaturated or polyunsaturated fatty acids on levels of low-density and high-density lipoprotein cholesterol in healthy women and men. *N Engl J Med*. 1989;321:436-41.
4. Moreno JA, López-Miranda J, Gómez P, Benkhalti F, El Boustani ES, Pérez-Jiménez F. Efecto de los compuestos fenólicos del aceite de oliva virgen sobre la resistencia de las lipoproteínas de baja densidad a la oxidación. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:128-31.
5. Marrugat J, Covas MI, Fito M, Schroder H, Miro-Casas E, Gimeno E, et al. Effects of differing phenolic content in dietary olive oils on lipids and LDL oxidation-a randomized controlled trial. *Eur J Nutr*. 2004;43:140-7.

Rosiglitazona regula al alza la expresión de caveolina-1 en células THP-1 mediante un mecanismo dependiente de PPAR

Rosiglitazone upregulates caveolin-1 expression in THP-1 cells through a PPAR-dependent mechanism

Llaverias G, Vázquez-Carrera M, Sánchez RM, Noé V, Ciudad CJ, Laguna JC, Alegret M.

J Lipid Res. 2004;45:2015-24.

La activación o sobreexpresión del receptor activado por proliferadores peroxisómicos gamma

(PPAR γ) induce la expresión de caveolina-1 (cav-1) en diversos tipos celulares. El objetivo de este estudio fue investigar si los agonistas de PPAR pueden regular también el gen de la cav-1 en macrófagos e investigar los posibles mecanismos implicados. Nuestros experimentos han demostrado que la rosiglitazona incrementa en forma dependiente del tiempo y la concentración el ARN mensajero y la proteína cav-1 en macrófagos THP-1. Esta inducción no se observó en presencia de inhibidores de la transcripción y de la síntesis *de novo* de proteínas. Además, hemos mostrado que el incremento de cav-1 producido por rosiglitazona no se relacionó con la diferenciación de los macrófagos ni con la apoptosis celular. El efecto inductor parece ser dependiente de la activación de PPAR, ya que es anulado por el antagonista de PPAR GW9662. La activación del receptor X hepático (LXR) con 22(R)-hidroxicolessterol también incrementó el ARN mensajero de cav-1, mientras que el isómero (S) inactivo no fue capaz. Finalmente, identificamos un elemento de respuesta a proliferadores peroxisómicos funcional en el promotor de cav-1 que fue activado por el tratamiento de macrófagos THP-1 con rosiglitazona.

COMENTARIO

Los macrófagos desempeñan un papel crucial en el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas, en gran parte dictado por su implicación en la captación masiva a través de los receptores scavenger del colesterol de las lipoproteínas presentes en el espacio subendotelial. En este contexto, la eliminación del colesterol captado por los macrófagos incrementa su viabilidad y su actividad antiaterogénica, por lo que el esclarecimiento de las bases moleculares que dictan los procesos que regulan la captación y eliminación de colesterol (eflujo) en los macrófagos podría sentar las bases para el uso de terapias racionales dirigidas a prevenir o disminuir la formación de lesiones de ateroma.

Las caveolas constituyen microdominios organizados en la membrana plasmática que se visualizan como invaginaciones en ella. Son estructuras dinámicas implicadas en el transporte intracelular y se caracterizan por su alto contenido en colesterol y esfingolípidos, así como por una composición selectiva de determinadas proteínas, muchas de las cuales están implicadas en la señalización intracelular a estímulos externos. La cav-1 es un componente estructural esencial para la biogénesis, la composición y la interacción de las caveolas con el citoesqueleto de la actina. La interacción de la cav-1 con colesterol permite relacionarla con la regulación de la homeostasis celular del colesterol a través del transporte de éste entre distintos compartimientos subcelulares y la membrana plasmática. Además, el colesterol estimula la transcripción del gen que codifica para cav-1, mientras que los oxisteroles reprimen su transcripción. El incremento en los niveles de expresión de cav-1 en macrófagos se acompaña, mediante mecanismos moleculares aún

no esclarecidos, de un aumento en el eflujo de colesterol y de una reducción en la captación de ésteres de colesterol mediado a través de las lipoproteínas de alta densidad; ambos efectos son significativamente antiaterogénicos¹. Sin embargo, los ratones deficientes en *cav-1* y en *apo E*, aunque manifiestan un perfil lipídico proaterogénico, son más resistentes al desarrollo de lesiones ateroscleróticas que los *apo E* $-/-$. Esta aparente contradicción podría explicarse por la reducción concomitante en los ratones *cav-1* $-/-$ *apo E* $-/-$ en los valores de expresión de las moléculas proaterogénicas CD36 (implicada en la captación de lipoproteínas) y VCAM-1 (implicada en la migración de los monocitos al espacio subendotelial)². La participación de la *cav-1* en el control de procesos de señalización intracelular podría ofrecer explicaciones alternativas o aditivas para explicar el fenotipo antiaterogénico observado en los ratones deficientes en *cav-1*.

En el presente manuscrito los autores muestran que la rosiglitazona, una tiazolidinediona con potencial uso en terapia antiaterogénica, incrementa a través de su efecto agonista sobre el receptor nuclear PPAR- γ e indirectamente sobre el receptor LXR, la transcripción del gen que codifica para la *cav-1* en líneas celulares mieloides. En un futuro inmediato sería deseable comprobar que la inducción de *cav-1* también tiene lugar en macrófagos generados a partir de monocitos aislados de sangre periférica, así como demostrar la funcionalidad del sitio PPRE predicho en la región promotora del gen de la *cav-1* mediante mutagénesis dirigida y ensayos de actividad promotora.

In vivo, diversos productos derivados del metabolismo lipídico o ingeridos a través de la dieta regulan la actividad funcional de los receptores nucleares PPAR- γ y LXR, los cuales a su vez modulan, además del gen de la *cav-1*, otros muchos genes implicados en la aterogénesis³. Así por ejemplo el receptor PPAR- γ desempeña un papel fundamental en la homeostasis de la glucosa y de los ácidos grasos, en la inhibición de la inducción de genes proinflamatorios y en la inducción de la expresión de los genes de CD36 (proaterogénico) y de ABCG1 (antiaterogénico). En macrófagos, el receptor nuclear LXR induce la transcripción de genes cuyos productos median el eflujo de colesterol intracelular a través de HDL (ABCA1, ABCG1 y ABCG4) e inhibe la inducción de genes tales como el iNOS, COX-2 y MCP-1, cuyos productos están directamente implicados en la respuesta proinflamatoria. Es de esperar que la elucidación de los mecanismos moleculares que regulan la expresión del gen de la *cav-1* facilite investigar su función en macrófagos, y ayude a comprender el papel de los factores de transcripción PPAR- γ y LXR en el desarrollo de la aterosclerosis.

M.A. Vega

Bibliografía

1. Gargalovic P, Ladislav D. Caveolins and macrophage lipid metabolism. *J. Lipid Res.* 2003;44:11-21.
2. Frank PG, Lee H, Park DS, Tandon NN, Scherer PE, Lisanti MP. Genetic ablation of caveolin-1 confers protection against atherosclerosis. *Arterio Thrombo Vasc Biol.* 2004;24:4-6.
3. Li AC, Gass CK. PPAR and LXR-dependent pathways controlling lipid metabolism and the development of atherosclerosis. *J Lipid Res.* 2004;45:2161-73.

El agua mineral carbonatada reduce el riesgo cardiovascular en mujeres posmenopáusicas

A Sodium-Rich Carbonated Mineral Water Reduces Cardiovascular Risk in Postmenopausal women

Schoppen S, Pérez-Granados AM, Carvajal A, Oubina P, Sánchez-Mumiz FJ, Gómez-gerique JA, Vaquero MP.

J Nutr. 2004;134:1058-63.

El objetivo de este estudio fue investigar los posibles efectos beneficiosos de un agua mineral carbonatada rica en sodio sobre el metabolismo de las lipoproteínas, y determinar si el consumo de este agua influye sobre la disfunción endotelial (DE) en mujeres posmenopáusicas. Las participantes en el estudio eran amenorreicas (> 1 año), estaban sanas y no eran obesas (índice de masa corporal [IMC] < 30 kg/m²). No seguían ninguna terapia de sustitución de estrógenos ni tomaban suplementos de vitaminas, minerales o fitoestrógenos, ni ningún otro medicamento con un efecto conocido sobre el metabolismo óseo y lipídico. El estudio consistió en 2 períodos de intervención de 2 meses cada uno: las mujeres bebieron 1 l/día de un agua mineral de control (de baja mineralización) durante 2 meses y posteriormente, durante otros 2 meses, el agua mineral carbonatada rica en sodio, bicarbonato y cloruro. Se midieron el peso, la estatura y la presión sanguínea de las mujeres y se calculó su IMC. Se les extrajeron y analizaron muestras de sangre en ayunas para determinar los valores de colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), triacilglicerol, apolipoproteína A-I (apo A-I), apolipoproteína B (apo B), molécula de adhesión intercelular 1 soluble (sICAM-1), molécula de adhesión vascular 1 soluble (sVCAM-1) y glucosa. Los valores de la presión sanguínea no variaron durante el estudio. La ingesta de agua carbonatada redujo los valores de colesterol total y cLDL en un 6,8% ($p = 0,001$) y un 14,8% ($p < 0,0001$), respectivamente, mientras que la concentración de cHDL aumentó en un 8,7% ($p = 0,018$), en comparación con el período de control. Por tanto, los índices de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) (colesterol total/cHDL y cLDL/cHDL) se redujeron notablemente (en ambos casos; $p < 0,0001$). Los valores de sICAM-1 y sVCAM-1 disminuyeron en un 8,4% ($p = 0,007$) y un 14,8% ($p = 0,015$), respectivamente. La concentración de glucosa en sangre en ayunas disminuyó en

un 6,7% ($p < 0,0001$). Los valores de triacilglicerol no variaron. El consumo del agua carbonatada rica en sodio puede tener un papel beneficioso en la prevención de la ECV y el síndrome metabólico.

COMENTARIO

La relación entre la dieta y la salud fue reconocida por la medicina china hacia el año 1000 a. de C.; Hipócrates, hace casi 2500 años, afirmó: "deja que la alimentación sea tu medicina y que la medicina sea tu alimentación". Actualmente existe una renovada atención en este campo. Las tendencias mundiales de la alimentación en los últimos años indican un interés acentuado de los consumidores hacia ciertos alimentos, que además de valor nutritivo aporten beneficios a las funciones fisiológicas del organismo humano. En opinión de los expertos, muchas de las enfermedades crónicas que afligen a la sociedad de un modo particular (cáncer, obesidad, hipertensión, trastornos cardiovasculares) se relacionan de un modo muy estrecho con la dieta alimentaria.

Las técnicas de investigación en el campo de la epidemiología y la dietética permiten establecer ciertas relaciones entre los estilos de vida y los hábitos alimentarios. Algunos trabajos científicos han puesto de relieve que ciertos ingredientes naturales de los alimentos proporcionan beneficios y resultan extraordinariamente útiles para la prevención de enfermedades e incluso para su tratamiento terapéutico. Estas variaciones en los patrones de alimentación generan una nueva área de desarrollo en las ciencias de los alimentos y de la nutrición que corresponde a la de los alimentos funcionales.

En Europa se define alimento funcional a "aquel que satisfactoriamente ha demostrado afectar benéficamente una o más funciones específicas en el cuerpo, más allá de los efectos nutricionales adecuados en una forma que resulta relevante para el estado de bienestar y salud o la reducción de riesgo de una enfermedad".

En la actualidad los alimentos funcionales tienen una gran notoriedad en la nutrición. La mejoría de las concentraciones de los lípidos sanguíneos ha sido uno de los primeros efectos beneficiosos descritos de los mismos.

Una de las dificultades que plantean los ensayos con alimentos es la sustitución o corrección calórica en el grupo control cuando se introduce el alimento a evaluar. La compleja composición de cualquier alimento hace muy difícil obtener resultados válidos.

Schoppen et al realizan un interesante estudio que implica menor dificultad en la comparación, pues solamente se ensaya agua de bajo contenido mineral con agua bicarbonatada con alto contenido en minerales. El objetivo del estudio es tratar de obtener argumentos para convertir al agua bicarbonatada en alimento funcional.

Dieciocho mujeres menopáusicas incluidas en un programa de prevención en la comunidad, participaron en el estudio. Fueron sometidas a 4 meses de ensayo controlado, 2 con agua pobre en minerales y posteriormente otros 2 con agua bicarbonatada rica en los mismos. Aunque sería preferible un diseño caso-control cruzado para evitar sesgos, los resultados que obtienen son llamativos y demuestran que bebiendo 1 l de agua bicarbonatada durante 2 meses mejora el patrón lipoproteico y los índices de riesgo cardiovascular.

El aumento de la ingesta de sodio del agua bicarbonatada, 1.116 mmol/l frente a 9 mmol/l del agua control, no parece afectar a la presión arterial. La restricción de sodio es práctica habitual de las medidas higiénico-dietéticas para el tratamiento de la presión arterial. En este estudio también se recomendaba no ingerir alimentos ricos en sal durante los dos períodos. No se ha evaluado el agua bicarbonatada en hipertensos, pero la recomendación general es utilizar agua de mineralización débil.

Los autores realizan una atractiva hipótesis. Afirman que, en ocasiones, las recomendaciones que mejoran un factor de riesgo cardiovascular pueden empeorar otro. Algunos estudios han demostrado cómo al disminuir la sal de la dieta se incrementan los valores de colesterol (alrededor de un 6%).

Los efectos beneficiosos del agua bicarbonatada sobre el colesterol podrían estar mediados por la modificación de la absorción intestinal de éste y sobre todo por el incremento del funcionamiento biliar: síntesis y excreción de colesterol y sales biliares por la bilis (vía 7-alfa-hidroxilasa). Los autores explican los llamativos efectos sobre el HDL por la influencia del agua bicarbonatada en la actividad de la proteína ABC1 al modificar la carga iónica de las células duodenales y conseguir aumentar la movilización de colesterol de los tejidos.

Sería muy interesante analizar la morbilidad y mortalidad cardiovascular (enfermedad coronaria e ictus) en regiones o poblaciones donde hay un alto consumo de agua bicarbonatada.

El beneficio de la alimentación en el riesgo cardiovascular debe seguir siendo estudiado. Recientemente Franco et al (BMJ, 2004) introducen el término de polialimentación para la prevención cardiovascular, imitando al término polipíldora, que lograría según la suma de diversos ensayos controlados, disminuir el riesgo cardiovascular más de un 75%.

J. Puzo

Bibliografía

1. Franco OH, Bonneux L, de Let C, Peeters A, Steyerberg EW, Mackenbach JP. the Polymeal: a more natural, safer, and probably tastier (than Polypill) strategy to reduce cardiovascular disease by more than 75%. BMJ. 2004;329:1447-50