

## COMENTARIO

Por sus características físicas, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son retenidas en el interior de la íntima arterial donde se modificarán por procesos de oxidación, glicación, desialización, etc., adquieren una mayor carga negativa y se convierten en partículas biológicamente activas y con actividad aterogénica y proinflamatoria. Sin embargo, en los últimos años distintos grupos, incluidos los autores, han conseguido separar del plasma, mediante cromatografía de intercambio iónico (FPLC), una subfracción de LDL cargada negativamente y llamada LDL electronegativa (LDL<sup>-</sup>). Esta partícula tiene actividad proinflamatoria (induce la síntesis de quimiocinas [como IL-8 y MCP-1] en la célula endotelial) y por ésta y otras de sus características fisicoquímicas se ha postulado que la LDL<sup>-</sup> se asemejaría a las LDL mínimamente modificadas por oxidación y que además tienen una actividad de la PAF acetilhidrolasa baja<sup>1</sup>. Sin embargo, existe mucha controversia sobre el origen, su posible papel *in vivo* y la presencia y distribución de estas partículas electronegativas en el plasma. Además, la actividad biológica de la LDL no sólo dependería de su grado de oxidación sino también de su tamaño y su distribución. Por ejemplo, se conoce que las LDL pequeñas y densas (fenotipo B) son más aterogénicas, y su aumento se asocia con un mayor riesgo cardiovascular. Este fenotipo se asocia también con la hipertrigliceridemia (HTG). En un estudio previo los autores habían demostrado que la proporción de LDL<sup>-</sup> del plasma estaba incrementada en pacientes diabéticos y en pacientes con hipercolesterolemia familiar (FH). Sin embargo, no se conocía si existe asociación entre la carga negativa de la LDL<sup>-</sup> y una mayor o menor densidad de las mismas y si esto puede afectar su actividad biológica. En el presente trabajo los autores han respondido de forma descriptiva a la primera pregunta después de seleccionar mediante ultracentrifugación en gradiente de densidad individuos normolipémicos y FH con predominio de LDL grandes y ligeras (fenotipo A) e individuos hipertrigliceridémicos (HTG) con LDL pequeñas y densas (fenotipo B) y analizar 6 subclases de LDL (LDL<sub>1-6</sub>). Los resultados aportados por el presente estudio indican que la composición de la LDL total fue la característica y esperada para cada grupo de pacientes. Sin embargo, las características de las distintas subclases de LDL fueron muy similares en los distintos grupos. Por ejemplo, el contenido en proteína se incrementó cuando la densidad aumenta, mientras que el colesterol total y libre disminuyó. El contenido en triglicéridos ha sido mayor en las fracciones más ligeras (LDL<sub>1,2</sub>) y más densas (LDL<sub>5,6</sub>) que en las intermedias (LDL<sub>3,4</sub>). Estos resultados concuerdan con que una partícula con un elevado contenido en triglicéridos, como es la LDL<sup>-</sup>, se encuentre distribuida mayoritariamente en dichas fracciones. Los autores muestran que en los individuos normolipémicos la mayor parte de la LDL<sup>-</sup> se encuentra en las subclases más densas (LDL<sub>4,6</sub>) y potencialmente más aterogénicas, mientras que, en el caso de los FH, más de un 85% de la LDL<sup>-</sup> se encuentra en las fracciones menos densas (LDL<sub>1,3</sub>) y en proporción relativa muy superior a los

individuos normolipémicos. Además, como ya habían descrito los autores, en los FH la proporción relativa de LDL<sup>-</sup> disminuye después del tratamiento con estatinas. Sin embargo, en los individuos con HTG la mitad de la LDL<sup>-</sup> se encuentra en las fracciones más densas (LDL<sub>4,6</sub>), como ocurre en los normolipémicos, pero su concentración relativa fue también alta en las fracciones menos densas LDL<sub>1,2</sub>. Estos resultados indican que los pacientes con HTG presentan los dos subtipos de LDL<sup>-</sup>, densas y ligeras, mientras que la mayor parte de las partículas son pequeñas y densas en los individuos normolipémicos y la mayoría de LDL<sup>-</sup> es grande y ligera en los pacientes con FH. En resumen, los resultados que se obtienen eran los esperados e indican que la LDL<sup>-</sup> está constituida por un grupo heterogéneo de partículas que tienen en común un aumento de carga negativa, pero sus características fisicoquímicas, y quizás su origen sea distinto. Falta conocer su relevancia fisiológica y si son compatibles con los estudios que demuestran que las fracciones con LDL pequeñas y densas son más aterogénicas o si realmente en este fenotipo la mayor aterogenicidad está asociada a la LDL total pequeña y densa pero no necesariamente a la LDL<sup>-</sup> plasmática. Los autores ya indican que desconocen si las LDL<sup>-</sup> más grandes y ligeras (fenotipo A) aisladas de individuos con dislipemias tendrán los mismos efectos proinflamatorios en las células endoteliales humanas que en las LDL<sup>-</sup> totales aisladas de individuos normolipémicos, tal como se había visto previamente con la fracción de LDL<sup>-</sup> total.

C. de Castellarnau

## Bibliografía

1. Lee C; Sigari F; Segrado T, Hozkko S, Hama S, Subbaiah PV, et al. All apoB-containing lipoproteins induce monocyte chemotaxis and adhesion when minimally modified. Modulation of lipoprotein bioactivity by platelet activating factor acetylhydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19: 1437-6.

## Sunflower, virgin-olive and fish oils differentially affect the progression of aortic lesions in rabbits with experimental atherosclerosis

Los aceites de girasol, de oliva virgen y de pescado afectan a la progresión de las lesiones aórticas en conejos con aterosclerosis experimental

C.M. Aguilera, M.C. Ramírez-Tortosa, M.D. Mesa, C.L. Ramírez-Tortosa y A. Gil

*Atherosclerosis* 2002;162:335

En el presente estudio se describen los efectos del aceite de girasol, de oliva virgen y de pescado en la progresión de las lesiones aórticas. Un total de 24 conejos macho,

raza New Zealand (seis por grupo) fueron alimentados durante 50 días con una dieta arterogénica que contenía 3% de manteca de cerdo y 1,3% de colesterol. Un grupo control aterogénico (grupo A) fue sacrificado después de dicho período y tres grupos fueron alimentados durante 30 días más con una dieta compuesta de (1,75 g de un aceite suplementario y 98,25 de dieta estándar): aceite de girasol (grupo S), aceite virgen de oliva (grupo O) y aceite de pescado (grupo F). Un grupo control ( $n = 6$ ) fue alimentado durante 80 días con una dieta estándar. Se efectuó un análisis de la composición lipídica de las LDL e histología de las lesiones arterioscleróticas de la aorta. La dieta aterogénica provocó un enriquecimiento significativo en colesterol de las LDL y de las lesiones aórticas. Se observó un incremento significativo del contenido en ésteres de colesterol en el cayado aórtico de los grupos S, O y F. Se detectaron estrías grasas en todas las muestras estudiadas, aunque sólo el grupo S comparado con el A mostró un progresión significativa de las lesiones. En conclusión, la sustitución de una dieta rica en colesterol y grasa saturada por otra rica en colesterol y grasa insaturada en el conejo no se acompaña de regresión de la arteriosclerosis. Sin embargo, mientras que el aceite de girasol produce una progresión de las lesiones, el aceite de oliva y en menor grado el aceite de pescado, frena dicha progresión.

## COMENTARIO

Existen numerosos estudios que demuestran que el tipo de ácidos grasos contenidos en la dieta constituye uno de los principales factores ambientales o de estilo de vida relacionados con la incidencia de enfermedad y accidentes cardiovasculares. Son numerosos los estudios que señalan que en los países donde se consume la llamada dieta mediterránea existe una incidencia de enfermedad coronaria arteriosclerótica inferior a la de los países de áreas geográficas cercanas, que no consumen en la dieta este tipo de grasas, y en concreto aceite de oliva virgen, es decir, obtenido sólo por procedimientos físicos o sin refinar. Sin embargo, a pesar de estos antecedentes y evidencias, existen pocos datos sobre el efecto del contenido en ácidos grasos de los aceites utilizados para consumo humano sobre el desarrollo de la lesión arteriosclerótica. En este artículo de Aguilera et al se comparan los efectos de la sustitución de una dieta rica en colesterol y ácidos grasos saturados por ácidos grasos mono y poliinsaturados sobre la composición y el desarrollo de la lesión arteriosclerótica inducida en conejos por la dieta de grasa saturada y colesterol. Para ello los autores de este estudio han comparado los efectos de los aceites de girasol, oliva virgen y aceite de pescado.

Hay que destacar, en primer lugar, que los resultados del estudio indican que la sustitución de los ácidos grasos saturados y colesterol por aceites de oliva virgen, girasol o pescado no son capaces de producir regresión o involución de la lesión arteriosclerótica una vez ésta se ha formado. Este efecto podría ser debido al tiempo de administración de dichos aceites ricos en ácidos grasos

insaturados. Los conejos están con dieta aterogénica durante 50 días y solamente 30 días con la sustitución de ácidos grasos mono y poliinsaturados. Es posible que la administración de estos aceites durante un período al menos similar o superior al período de dieta aterogénica pudiera tener otros efectos, que incluso podrían producir regresión o modificación de la lesión.

El resultado más interesante del presente estudio es que la sustitución por aceite de oliva virgen, y en menor medida por aceite de pescado, de la dieta aterogénica es capaz de frenar el desarrollo de la lesión arteriosclerótica, mientras que la dieta con aceite de girasol favorece dicho desarrollo. Los efectos beneficiosos del aceite de oliva no parecen estar relacionados con cambios en la composición de los ácidos grasos, sino probablemente con características adicionales en la composición de dicho aceite.

Concretamente, se ha propuesto que la presencia de sustancias antioxidantes, como derivados fenólicos y tocoferoles, podría contribuir de manera importante a estos efectos. Es bien conocida la importancia de los procesos de oxidación en el desarrollo arteriosclerótico. El aumento de la producción de especies oxidantes favorece, en primer lugar, la oxidación de las LDL, paso clave en las fases iniciales de la arteriosclerosis. Recientemente los autores de este artículo han demostrado que la susceptibilidad a la oxidación de las LDL es menor en individuos con enfermedad vascular periférica, cuya dieta contenía aceite de oliva virgen, que en aquellos que tomaban aceite de oliva refinado.

Además, las especies oxidantes, y en concreto los aniones superóxido, son responsables principales de la disfunción endotelial. Dichos aniones se unen al óxido nítrico para dar lugar a otra especie oxidante, el peroxinitrito, de manera que en una situación de exceso de superóxido disminuye la disponibilidad de óxido nítrico y con ella sus efectos protectores vasculares. En esta situación, la acumulación de LDL oxidadas favorece la adhesión de monocitos y linfocitos a las células endoteliales, su infiltración al espacio subendotelial y la progresión de la lesión arteriosclerótica. Además, hay que destacar que el aceite de oliva y los ácidos grasos poliinsaturados son capaces de disminuir la expresión de moléculas de adhesión de monocitos como la VCAM-1, que ejerce un papel fundamental en la adhesión de leucocitos a las células endoteliales.

Otros posibles mecanismos que podrían estar potencialmente involucrados en los efectos beneficiosos del aceite de oliva sobre la progresión de la lesión son el aumento de  $\text{PGI}_2$  y la disminución de  $\text{TXA}_2$  y de ET-1 que algunos estudios han descrito. Sin embargo, estos mecanismos son todavía una hipótesis.

Los efectos adversos del aceite de girasol observados en el presente estudio podrían a su vez estar relacionados con ciertas propiedades proinflamatorias de los ácidos grasos poliinsaturados  $n-6$ , que son capaces de estimular la expresión de citocinas y con ello la progresión de la lesión arteriosclerótica. Estos resultados contrastan con aquellos estudios previos que sugieren una protección vascular con aceites que contienen este tipo de ácidos grasos. Sin

*embargo, los efectos de protección vascular de los ácidos grasos poliinsaturados n-3 estarían relacionados con los efectos sobre la composición de las lipoproteínas y por su capacidad de inhibir la activación endotelial. Por ello, los resultados del presente estudio crean cierta duda sobre los beneficios de los ácidos grasos poliinsaturados y en concreto del aceite de girasol sobre el desarrollo arteriosclerótico y la progresión de la enfermedad cardiovascular. En conclusión, los resultados del presente artículo apoyan aquellos estudios de población que demuestran los efectos beneficiosos del aceite de oliva virgen en la prevención del desarrollo y las complicaciones de las enfermedades cardiovasculares, mediante una inhibición de la progresión de la lesión arteriosclerótica. En posteriores estudios sería interesante investigar sobre los posibles efectos diferenciales de dietas similares a las del estudio*

*presente sobre la composición celular de las lesiones desarrolladas, así como expresión de factores trombogénicos, que son los últimos responsables de la aparición de un accidente trombótico.*

V. Lahera

### Bibliografía

1. Aguilera CM, Ramírez-Tortosa MC, Mesa MD, Ramírez-Tortosa CL, Gil A. Sunflower, virgin-olive and fish Oilz differentially affect the progresión of aortic lesions in rabbits with experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2002;162:335-44.
2. Ramírez-Tortosa MC, Urbano G, Lopez Jurado M. Extravirgin more than refined olive oil increases the resistanse of LDL to oxidation in free-living men with peripheral vascular disease. *J Nutr* 1999;129:2177-83.