

### **Comparación en pacientes hemodializados de los efectos de la suplementación dietética con zumo de uva negra y vitamina E en la producción de superóxido por la NADPH oxidasa presente en los neutrófilos circulantes**

*Comparative effects of dietary supplementation with red grape juice and vitamin E on production of superoxide by circulating neutrophil NADPH oxidase in hemodialysis patients*

**Castilla P, Dávalos A, Teruel JL, Cerrato F, Fernández-Lucas M, Merino JL, Sánchez-Martín CC, Ortúño J, Lasunción MA**

*Am J Clin Nutr. 2008;87:1053-61.*

**Antecedentes.** La enfermedad cardiovascular aterosclerótica es la causa de muerte más común entre los pacientes hemodializados. Esta situación se atribuye al incremento en el estrés oxidativo, la dislipemia, la malnutrición y la inflamación crónica. La activación de neutrófilos es una característica bien reconocida en los pacientes dializados, la producción del anión superóxido por parte de la nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa de los neutrófilos puede contribuir significativamente al estrés oxidativo.

**Objetivo.** El objeto del estudio fue comparar los efectos en pacientes hemodializados de la suplementación de la dieta con un concentrado de zumo de uva negra (ZUN), una fuente de polifenoles, y la vitamina E, en la actividad NADPH oxidasa de los neutrófilos y otros factores de riesgo cardiovascular.

**Diseño.** Se seleccionó a 32 pacientes sometidos a hemodiálisis, a los que se asignó de forma aleatorizada a grupos que recibieron ZUN, vitamina E, ambos productos, o una situación control o placebo sin ningún tipo de suplemento. Se obtuvieron muestras de sangre en condición basal y a los 7 y 14 días de tratamiento.

**Resultados.** El consumo de ZUN, pero no de vitamina E, redujo las concentraciones plasmáticas de colesterol total y apolipoproteína B, e incrementó la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. Tanto el ZUN como la vitamina E redujeron las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidada y la actividad NADPH oxidasa ex vivo. Estos efectos se vieron intensificados cuando ambos suplementos se usaron en combinación, y en esa situación se observaron reducciones en las concentraciones de los biomarcadores de inflamación molécula de adhesión intercelular 1 y proteína quimioatrayente de monocitos.

**Conclusiones.** La ingestión regular de concentrado de ZUN por pacientes hemodializados reduce la actividad NADPH oxidasa de los neutrófilos, la concentración plasmática de LDL oxidada y los biomarcadores de in-

flamación de forma más intensa que la vitamina E. Este efecto del consumo de ZUN puede favorecer la reducción del riesgo cardiovascular.

#### **COMENTARIO**

*En el artículo publicado por Castilla et al<sup>1</sup> en American Journal of Clinical Nutrition se demuestra que la administración de un concentrado de uva negra, enriquecido en sustancias polifenólicas, a pacientes sometidos a hemodiálisis, reduce la actividad de la NADPH oxidasa de los neutrófilos, las concentraciones plasmáticas de biomarcadores de inflamación, las lipoproteínas de baja densidad oxidadas, el colesterol total y la apolipoproteína B, e incrementa las concentraciones plasmáticas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. Estos efectos pueden favorecer la reducción del riesgo cardiovascular en este tipo de pacientes. Tal como los mismos autores indican en la introducción de su artículo, la aterosclerosis y sus complicaciones cardiovasculares son la principal causa de morbilidad en los pacientes con enfermedad renal terminal<sup>2</sup>. Por tanto, es evidente la relevancia de los resultados presentados por Castilla et al<sup>1</sup> para el tratamiento clínico de los pacientes hemodializados.*

*La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial en la que influyen de manera determinante el estilo de vida de cada individuo y, en particular, sus hábitos dietéticos. Está perfectamente demostrado que el consumo de dietas ricas en productos animales y pobres en hortalizas y frutas, especialmente en un contexto de un aporte calórico excesivo, es uno de los factores determinantes en la aparición y la progresión de la aterosclerosis. Por ello, las recomendaciones de todas las sociedades médicas implicadas en la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis indican explícitamente la modificación de los hábitos dietéticos, y específicamente el incremento en el consumo de cereales, frutas y hortalizas, como una de las medidas necesarias para reducir la progresión de la aterosclerosis y sus manifestaciones cardiovasculares<sup>3</sup>. Por ello, es de especial interés resaltar literalmente una de las frases que aparece en el apartado de "Sujetos y diseño del estudio", dentro de la sección "Sujetos y métodos" del artículo publicado por Castilla et al<sup>1</sup>. En concreto, la frase indica lo siguiente: "To limit the intake of potassium, patients were instructed to avoid foods with high potassium content, such as green leaf vegetables and dried fruit, and to restrict the consumption of fruit and vegetables in general". Estamos delante de una de las paradojas o contradicciones que, de tanto en tanto, se producen en la práctica médica; una intervención necesaria para el control adecuado de un determinado tipo de paciente, en este caso el paciente hemodializado, de hecho es absolutamente contraproducente para el pronóstico de una enfermedad asociada, como es el caso de la reducción del consumo de frutas y verduras en un paciente hemodializado con riesgo aterosclerótico alto. En el contexto de esta paradoja es donde cobra especial relevancia la línea de investigación desarrollada por el grupo de investigación del Dr. Lasunción. Aunque en un principio no es recomendable la susti-*

tución de alimentos naturales por productos elaborados o concentrados de éstos, en este caso la utilización de un preparado con un alto contenido en productos polifenólicos antioxidianos, el concentrado de zumo de uva negra, parece ser un sustituto adecuado, al menos desde el punto de vista de modificación de factores de riesgo cardiovascular, a la ingesta de frutas y verduras, sin aportar la carga de potasio de éstas.

### Juan Carlos Laguna

#### Bibliografía

1. Castilla P, Dávalos A, Teruel JL, Cerrato F, Fernández-Lucas M, Merino JL, et al. Comparative effects of dietary supplementation with red grape juice and vitamin E on production of superoxide by circulating neutrophil NADPH oxidase in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1053-61.
2. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:S16-23.
3. Brotons C, Royo-Bordonad MA, Álvarez-Sala L, Armario P, Artigao R, Conthe P, et al. Adaptación española de la guía de prevención cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl.* 2005;17:19-33.

### **La expresión del ARN mensajero del PPAR-γ se reduce en las células mononucleares de sangre periférica de pacientes con síndrome metabólico tras una sobrecarga de grasa**

*PPARgamma mRNA expression is reduced in peripheral blood mononuclear cells after fat overload in patients with metabolic syndrome*

**Macías-González M, Cardona F, Queipo-Ortuño M, Bernal R, Martín M, Tinahones FJ**

*J Nutr.* 2008;138:903-7.

El receptor activado por proliferadores peroxisómicos tipo gamma (PPAR-γ) es un regulador transcripcional del metabolismo; su actividad puede modularse por unión directa de lípidos de la dieta. La variante génica del PPAR-γ más común en humanos, Ala12, se asocia con hipertrigliceridemia posprandial en pacientes con síndrome metabólico, aunque está aún por determinar el mecanismo por el cual este polimorfismo afecta a la homeostasis lipídica. Mediante la utilización de células mononucleares de sangre periférica (PBMC), estudiamos el efecto de los polimorfismos Pro12 y Ala12 en la expresión de los genes PPAR-γ y factor nuclear kappa B antes y a las 3 y 4 h de una sobrecarga de grasa. También estudiamos diversas variables bioquímicas y de estrés oxidativo. La mayoría de indicadores de estrés oxidativo fueron superiores, antes y después de la sobrecarga de grasa, en los pacientes con síndrome me-

tabólico que en los individuos sanos. Los pacientes también difirieron, dependiendo de si presentaban la variante Pro12 o Ala12 en las PBMC; la expresión de PPAR-γ fue menor en los individuos sanos en comparación con los pacientes. Después de la sobrecarga de grasa, se estableció una correlación positiva entre los triglicéridos circulantes y la expresión de PPAR-γ (cociente = 0,617;  $p < 0,05$ ), y se detectó una tendencia a la existencia de una correlación negativa entre la expresión de PPAR-γ y las concentraciones de 2 marcadores importantes de estrés oxidativo: la peroxidación lipídica plasmática (cociente = -0,224;  $p < 0,1$ ) y las proteínas carboniladas (PCo) (cociente = -0,340;  $p < 0,1$ ). Además encontramos diferencias entre los pacientes Pro12 y Ala12 en varios indicadores de estrés oxidativo, incluido un incremento en las PCo plasmáticas antes y después de la sobrecarga de grasa en los pacientes Ala12, pero no en los pacientes Pro12. Estos datos proporcionan evidencias de que la variante de secuencia Ala12 se asocia con un perfil metabólico peor que la Pro12, que se relaciona con diferencias en la expresión de PPAR-γ y al desequilibrio oxidativo tras la sobrecarga de grasa.

#### COMENTARIO

*El receptor activado por proliferadores peroxisómicos PPAR-γ (del inglés peroxisome proliferator-activated receptor) desempeña un papel determinante en el control del metabolismo energético, dirigiendo los procesos de adipogenia y la utilización metabólica de la glucosa en los tejidos sensibles a la insulina. De hecho, hoy día utilizamos ligandos de PPAR-γ, las tizolidindionas o glitazonas (rosiglitazona y pioglitazona), en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 por vía oral, como fármacos que incrementan la sensibilidad de los órganos diana a los efectos de la insulina<sup>1</sup>.*

*La variante genética humana más común del PPAR-γ es el polimorfismo Pro12Ala, con una frecuencia poblacional que oscila entre el 2 y el 23%, dependiendo del origen étnico de la población estudiada. In vitro, el polimorfismo Pro12Ala presenta una capacidad menor de unión al ADN, con la consecuente reducción en la actividad transcripcional. En un metaanálisis relativamente reciente<sup>2</sup> se ha confirmado un incremento modesto (25%), pero significativo ( $p = 0,002$ ), en el riesgo de diabetes en los portadores del alelo Pro, de forma que si la población humana presentara en su totalidad el alelo Ala, la prevalencia global de diabetes melitus tipo 2 se reduciría en un 25%. Esta asociación se ha ido confirmando en la mayoría de los estudios posteriores. En contraposición, hay numerosos estudios que indican la asociación del alelo Ala con un índice de masa corporal (IMC) mayor, especialmente para valores superiores a 27 de IMC, y una sensibilidad mayor a la influencia de factores dietéticos y al ejercicio aeróbico, de forma que en presencia de hábitos de vida poco saludables los portadores del alelo Ala presentarían un perfil metabólico peor<sup>3</sup>.*

*El artículo de Macías-González et al<sup>4</sup>, publicado en Journal of Nutrition, incide en esta problemática, y demuestra*