

del incremento de la expresión de la XO. La gran importancia de estos dos marcadores en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular se ha demostrado con la administración de inhibidores de la XO, como son el alopurinol y el oxipurinol, los cuales atenúan la disfunción causada por la XO en estados patológicos. Otro hallazgo importante de este estudio es que la actividad del NFκB es significativamente mayor en los pacientes con HLFC y está correlacionada de manera independiente con la XO. Está demostrado que el estrés oxidativo induce la activación del NFκB y que esta activación se inhibe con el pretratamiento con alopurinol de manera dosis dependiente. Los autores también encontraron los niveles de MDA, IL-6 y hsCRP incrementados en los pacientes con HLFC. A partir del plasma de pacientes con enfermedad coronaria estable pertenecientes al estudio «Evaluación prospectiva y aleatorizada de los efectos vasculares del Norvasc» (PREVENT®) se demostró que el incremento de los niveles de MDA aumentaba el riesgo cardiovascular. Por otra parte, otro marcador importante de riesgo cardiovascular, la RI, se encontró correlacionada independientemente con la XO. De acuerdo con resultados previos de este mismo grupo en el que observaron niveles incrementados de marcadores oxidativos en pacientes con HLFC y RI, se podría asumir que la RI y el estrés oxidativo están estrechamente relacionados, aunque se necesitarían estudios adicionales para aclarar si la RI es la causa o la consecuencia del estrés oxidativo en la HLFC. En resumen, los autores demostraron que la actividad de la XO está correlacionada con un proceso inflamatorio importante y con la RI. Por tanto, el incremento de la oxidación, la inflamación o la RI podrían ser factores

importantes en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular en pacientes con dislipidemia primaria. Es importante destacar que la presencia de todos estos factores implicados en la aterosclerosis y en la enfermedad cardiovascular se observó en pacientes no diabéticos, normotensos, no fumadores, sin enfermedades inflamatorias y sin enfermedades coronarias crónicas.

Bibliografía general

- Martínez-Hervas S, Fandos M, Real JT, Espinosa O, Chaves FJ, Sáez GT, et al. Insulin resistance and oxidative stress in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 2008 Aug;199:384-9. Epub 2007 Dec 31.
- Martinet W, Knaapen MW, De Meyer GR, Herman AG, Kockx MM. Elevated levels of oxidative DNA damage and DNA repair enzymes in human atherosclerotic plaques. *Circulation*. 2002;106:927-32.
- Mazor R, Shurtz-Swirski R, Farah R, Kristal B, Shapiro G, Dorlehter F, et al. Primed polymorphonuclear leukocytes constitute a possible link between inflammation and oxidative stress in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis*. 2008;197:937-43.
- De Winter MPJ, Kanter E, Kraal G, Hofker MH. Nuclear factor κB signaling in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:904-14.

Beatriz Martín

*Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina,
Universidad Complutense, Madrid, España
Correo electrónico: bmartinfernandez@med.ucm.es*

doi:10.1016/j.arteri.2010.03.001

Efecto de la dieta mediterránea sobre la expresión de genes proaterogénicos en una población con alto riesgo cardiovascular

Llorente-Cortes V, Estruch R, Mena MP, Ros E, González MA, Fito M, et al. Effects of Mediterranean diet on the expression of pro-atherogenic genes in a population at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2010;208:442-50.

Introducción: Estudios epidemiológicos y experimentales han demostrado los efectos beneficiosos de la dieta tradicional mediterránea (DTM) sobre la incidencia y la progresión de la aterosclerosis. Existen varios genes que juegan un papel importante en la susceptibilidad a padecer aterosclerosis.

Materiales y métodos: Comparamos los efectos a corto plazo de dos tipos de DTM frente a una dieta control sobre la expresión de genes proaterogénicos. Una de las DTM estaba suplementada con aceite de oliva virgen (AOV) (DTM+AOV) y

la otra con frutos secos (FS) (DTM+FS). La expresión génica se llevó a cabo en monocitos de 49 participantes asintomáticos con riesgo cardiovascular alto (23 hombres y 26 mujeres), con edades comprendidas entre 55-80 años. Los monocitos fueron aislados a partir de la sangre recogida antes y 3 meses después de que comenzaran con la dieta. Analizamos la expresión de genes implicados en la inflamación (ciclooxigenasa-1 [COX-1] y ciclooxigenasa-2 [COX-2]) y la proteína quimotáctica de monocitos 1 (MCP-1), de genes implicados en la formación de las células espumosas (LDL relacionados con la proteína 1 [LRP1], el receptor de LDL y el CD36) y de genes implicados en la trombosis (el factor tisular [FT] y el inhibidor de la vía del factor tisular [TFPI]).

Resultados: Encontramos que la DTM+AOV previno un incremento de la COX-2 y el LRP1 y redujo la expresión de MCP-1 comparada con la DTM+FS o con la dieta control. La DTM+FS incrementó específicamente la expresión de CD36 y TFPI comparada con la DTM+AOV y con la dieta control.

Conclusiones: Nuestros resultados demostraron que la DTM influye en la expresión de genes clave implicados en inflamación vascular, la formación de células espumosas y la trombosis. La administración de la dieta puede modular activamente la expresión de genes proaterotrombóticos, incluso en poblaciones de alto riesgo.

Comentario

Este trabajo es un subestudio del estudio «Prevención con dieta mediterránea» (PREDIMED), en el cual se observó que la ingesta de polifenoles estaba asociada negativamente con la presión arterial y la prevalencia de hipertensión en una población anciana mediterránea y con riesgo cardiovascular elevado. Los polifenoles son compuestos químicos caracterizados por la presencia de más de un grupo fenol por molécula y que se encuentran principalmente en frutas y bebidas (zumo de frutas, vino, té, café, chocolate y cerveza) y, en menor medida, en vegetales, legumbres y cereales. Estos compuestos son cuantitativamente la principal fuente de antioxidantes en la dieta. La base fundamental del estudio PREDIMED es que la ingesta de polifenoles se valoró analizando la cantidad total de polifenoles excretados en la orina, lo cual permite una correlación más precisa con variables biológicas que los datos obtenidos a partir del cuestionario de comidas frecuentes. En otro estudio PREDIMED se observó que el AOV reguló a la baja los niveles plasmáticos de uno de los principales marcadores de inflamación: la proteína C reactiva. En el presente subestudio se valoraron los efectos de dos dietas mediterráneas, una de ellas suplementada con AOV (DTM+AOV) y la otra con FS (DTM+FS) en la expresión génica de genes proaterogénicos. Se ha observado en varios estudios clínicos que la ingesta de AOV reduce la presión arterial, mejora el perfil lipídico y disminuye los niveles del factor von Willebrandt, el TFPI y el inhibidor del activador tisular de plasminógeno tipo 1. Todos estos beneficios son atribuidos parcialmente a las acciones antiinflamatorias del AOV, como ya se observó previamente al comprobar que el oleocantal (compuesto del AOV) mimetiza las acciones farmacológicas del ibuprofeno al inhibir la actividad de la COX-1 y la COX-2. Asimismo, la suplementación con FS también es típica de las TDM, ya que son ricos en componentes bioactivos, como fibra, fitoesteros, ácido fólico y antioxidantes, que podrían influir beneficiosamente disminuyendo el riesgo de enfermedad coronaria. En este trabajo, los resultados mostraron un incremento significativo de la COX-2 en el grupo control de pacientes con riesgo cardiovascular elevado, pero se observó que el AOV prevenía el incremento tanto de COX-2 como de MCP-1 en el grupo DTM+AOV. Este dato es de gran interés dado que, en las lesiones ateroscleróticas, el MCP-1 es un regulador muy potente del tráfico leucocitario y la inhibición del reclutamiento de leucocitos parece ser crucial en el tratamiento de la inflamación asociada a los infartos de miocardio. Otro factor disminuido en el grupo DTM+AOV es el LRP1. Los autores de este estudio ya demostraron previamente que el LRP1 es un receptor clave para la transformación protrombótica de la pared vascular y la capacidad migratoria de las células vasculares. Sin embargo, no encuentran una correlación positiva entre LRP1 y los niveles de cLDL. El conjunto de estos datos indicaría que el AOV debería estar

afectando a alguno de los mecanismos más importantes implicados en el proceso aterogénico y no es debido a una disminución de los niveles de colesterol plasmático. En cuanto al tratamiento con frutos secos, no observaron cambios en la expresión de LRP1 pero sí hubo una disminución de la presión arterial. Como posible explicación a este hecho se postula que la gran cantidad de ácidos grasos poliinsaturados presentes en los frutos secos estarían sobreexpresando el LRP1 a través de una secuencia del elemento de respuesta proliferador de peroxisomas localizado en el promotor del LRP1. Por tanto, la disminución en la expresión del LRP1 a través de la bajada de la presión arterial se vería compensada por el efecto estimulante de los ácidos grasos poliinsaturados en el grupo DTM+FS. En cuanto a otros marcadores de riesgo cardiovascular, como son la concentración plasmática de glucosa y el perímetro de cintura, los resultados reflejan una disminución en ambos grupos tratados. Este subestudio corrobora y completa los estudios previos PREDIMED, demostrando que una DTM enriquecida con AOV o con FS regula beneficiosamente la presión arterial, disminuye la concentración plasmática de glucosa y de cLDL y modula la expresión de genes proaterogénicos en una población con riesgo cardiovascular alto. Asimismo, junto con el hecho de disminuir el perímetro abdominal, este estudio apoya los efectos beneficiosos del AOV y los FS sobre la prevalencia del síndrome metabólico.

Bibliografía general

- Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;145:1–11.
- Perona JS, Cañizares J, Montero E, Sánchez-Domínguez JM, Catalá A, Ruiz-Gutiérrez V. Virgin olive oil reduces blood pressure in hypertensive elderly subjects. *Clin Nutr.* 2004;23:1113–21.
- Medina-Remón A, Zamora-Ros R, Rotchés-Ribalta M, Andrés-Lacueva C, Martínez-González MA, Covas MI, et al. on behalf of the PREDIMED Study Investigators. Total polyphenol excretion and blood pressure in subjects at high cardiovascular risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010.
- Perona JS, Cañizares J, Montero E, Sánchez-Domínguez JM, Catalá A, Ruiz-Gutiérrez V. Virgin olive oil reduces blood pressure in hypertensive elderly subjects. *Clin Nutr.* 2004;23:1113–21.
- Beauchamp GK, Keast RS, Morel D, Lin J, Pika J, Han Q, et al. Phytochemistry: Ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. *Nature.* 2005;437:45–6.

Beatriz Martín

*Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina,
Universidad Complutense, Madrid, España
Correo electrónico: bmartinfernandez@med.ucm.es*