

## Susceptibilidad de las lipoproteínas de baja densidad a la oxidación y dieta mediterránea

Emilio Ros

Sección de Lípidos. Servicio de Nutrición y Dietética. IDIBAPS.  
Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.

### Lipoproteínas de baja densidad (LDL). Oxidación; Dieta mediterránea

El oxígeno atmosférico, que permite una vida aeróbica y un metabolismo de alta eficacia energética en los organismos pluricelulares, es un arma de doble filo, pues su reactividad es causa de numerosos procesos oxidativos, que están en la base de fenómenos fisiológicos (como la destrucción de microorganismos patógenos por las células fagocíticas), pero también de numerosos procesos citotóxicos para el propio organismo y que se consideran esenciales en la iniciación y desarrollo de enfermedades degenerativas, procesos inflamatorios crónicos, cáncer, aterosclerosis y envejecimiento en general, es decir, las principales enfermedades que afectan a la humanidad<sup>1,2</sup>. El organismo humano está expuesto a especies reactivas de oxígeno que proceden tanto de los efectos de la radiación natural o industrial sobre las moléculas de agua, generando radicales hidroxilo ( $\text{OH}^{\cdot}$ ), como del metabolismo aeróbico celular, pero todos los sistemas biológicos disponen de mecanismos de protección: los antioxidantes (moléculas que se oponen a la acción del oxígeno) y los rastillos de radicales libres (en inglés, *free radical scavengers*), especies químicas que destruyen directamente a los radicales libres, si bien vulgarmente ambos tipos de moléculas se denominan «antioxidantes»<sup>1,2</sup>. Existen defensas antioxidantes celulares, los sistemas enzimáticos superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa y paroxonasa, aparte de diversas enzimas reparativas del ADN, y extracelulares (proteínas de transporte como la transferrina, ceruloplasmina, hemopexina y la propia albúmina, o enzimas hidrolíticas de moléculas oxidadas, como la paraoxonasa circulante)<sup>2,3</sup>. Además, los productos vegetales de la dieta proporcionan potentes antioxidantes exógenos, como las vitaminas E y C, betacarotenos y carotenoides relacionados, y los flavonoides y otros compuestos fenólicos<sup>2</sup>. Cuando hay un desequilibrio entre la oxidación y la antioxidación, en el sentido de predominar la primera, se dice que existe un estrés oxidativo, lesivo para macromoléculas biológicas tan importantes como los lípidos, las proteínas y los ácidos nucleicos. Las causas de este desequilibrio son ubicuas en nuestra atmósfera de oxígeno: traumatismos, lesiones térmicas, ejercicio intenso, radiación, infección, toxinas e isquemia-reperfusión<sup>2</sup>.

Como en otras enfermedades crónicas, en la última década se ha consolidado la teoría oxidativa de la aterosclerosis<sup>4</sup>, considerándose que la lesión arterial inicial, la estria grasa y su progresión a placa de ateroma están íntimamente asociadas a la acumulación en macrófagos de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) que han sufrido una modifica-

ción oxidativa. Además, numerosos estudios han demostrado que las LDL oxidadas se involucran en varios pasos del complejo proceso aterosclerótico, incluyendo lesión y disfunción endotelial, quimiotaxis de monocitos y síntesis de factores de crecimiento<sup>5</sup>. También intervienen en la patogenia de la aterosclerosis otros fenómenos oxidativos celulares independientes de las LDL, que van desde la activación o represión de genes relacionados con la proliferación o la apoptosis celular a la capacidad de generar óxido nítrico por el endotelio, la adhesión leucocitaria o la activación plaquetaria<sup>6</sup>. Sin embargo, la disponibilidad de una técnica de laboratorio relativamente sencilla para evaluar la oxidabilidad *in vitro* de las LDL, junto con el conocimiento de los determinantes de su susceptibilidad a la oxidación<sup>7</sup>, ha motivado en los últimos años una pléyada de estudios sobre la resistencia a la oxidación de las LDL obtenidas *ex vivo* de humanos y animales de experimentación en diversas condiciones fisiológicas y patológicas, y tras variadas manipulaciones ambientales, dietéticas o farmacológicas. Subyace en estos estudios la asunción de que el grado de resistencia de las LDL al estrés oxidativo se correlaciona con el riesgo de enfermedad aterosclerótica, una hipótesis atractiva pero que no está firmemente comprobada. En efecto, algunos autores dudan de la relevancia biológica de la medición de la resistencia de las LDL a la oxidación *ex vivo*, al comprobar que este parámetro no predice la capacidad de algunos tratamientos antioxidantes de inhibir la aterosclerosis<sup>6,8</sup>.

Ya que la oxidación de las LDL se inicia por la formación de lipoperóxidos a partir de los ácidos grasos poliinsaturados que están esterificados en sus lípidos constitutivos (fosfolípidos, ésteres de colesterol y triglicéridos), y que el principal mecanismo de protección frente a la oxidación de estas partículas es su contenido en vitamina E<sup>7</sup>, la manipulación dietética de la composición de ácidos grasos y de la concentración de vitamina E de las LDL ha sido objeto de numerosos estudios. La composición de ácidos grasos de las LDL, como la de otras lipoproteínas, membranas celulares y grasa de depósito, varía con la clase de grasa que predomina en la dieta, de modo que el enriquecimiento temporal de la dieta habitual en ácidos grasos saturados (AGS), monoinsaturados (AGM) o poliinsaturados (AGP) se traduce rápidamente en cambios proporcionales en la composición grasa de los tejidos y lipoproteínas circulantes. Por tener un solo doble enlace, los AGM son más resistentes a la oxidación que los AGP, que poseen dos o más, y varios estudios han demostrado que las LDL de individuos que consumen una dieta rica en AGM (utilizando como grasa culinaria el aceite de oliva u otros aceites ricos en ácido oleico, como el canola) son menos oxidables que cuando su dieta abunda en AGP (aceites de semillas ricos en ácido linoleico como grasa principal)<sup>5</sup>. En todo caso, la mayor susceptibilidad de las LDL a la oxidación en las dietas ricas en AGP choca con la observación, ya antigua, de que estas dietas son antiaterogénicas cuando se sustituyen por dietas ricas en AGS; la resolución de esta aparente paradoja radica, probablemente, en que los AGP reducen la concentración y el número de partículas circulantes de LDL, lo que contrarresta sus posibles efectos nocivos sobre la oxidabilidad de las mismas.

En este número de la Revista, López-Miranda et al<sup>9</sup> describen que las LDL obtenidas de voluntarios que siguen una dieta de tipo mediterráneo con aceite de oliva virgen (por tanto, rica en AGM) son más resistentes a la oxidación que cuando consumen una dieta de tipo occidental, rica en AGS, o una dieta baja en grasa total y rica en hidratos de carbono, similar a la recomendada para la prevención cardiovascular en países anglosajones. La concentración en las LDL del isómero más activo de la vitamina E, el alfa-tocofo-

Correspondencia: Dr. E. Ros.

Sección de Lípidos.

Servicio de Nutrición y Dietética.

Hospital Clínic i Provincial.

Villarroel, 170. 08036 Barcelona.

recibido el 14-6-2000; aceptado para su publicación el 18-7-2000

Med Clin (Barc) 2000; 115: 379-380

rol, no justifica estos cambios, porque fue similar con las tres dietas. La menor oxidación de las LDL con la dieta de aceite de oliva frente a la dieta rica en AGS, que en principio son aún más resistentes a la oxidación por carecer de dobles enlaces, tendría una explicación similar a la ya apuntada para los AGP, puesto que los AGM reducen el colesterol LDL de modo similar a los AGP cuando se sustituyen por AGS. Sin embargo, el enriquecimiento de las LDL en AGM no parece explicar de modo satisfactorio su aumento de resistencia a la oxidación frente a la dieta baja en grasa. Aunque empleando una metodología menos sensible que la de López-Miranda et al para evaluar la resistencia de las LDL a la oxidación, Berry et al<sup>10</sup> ya habían observado un efecto similar al comparar una dieta rica en ácido oleico de procedencia mixta (aceite de oliva y almendras) con una dieta baja en grasa. Si en el estudio de Berry et al<sup>10</sup>, en el que no se determinaron concentraciones de vitamina E, el alto contenido en alfa-tocoferol de las almendras podía explicar la menor susceptibilidad de las LDL a la oxidación con la dieta AGM, en el estudio de López-Miranda et al<sup>9</sup> esto podría ser debido a la riqueza de la dieta mediterránea en otros antioxidantes más difícilmente mensurables, los flavonoides y compuestos polifenólicos relacionados, abundantes en los vegetales<sup>11</sup>, y cuyo consumo se ha asociado inversamente con el riesgo cardiovascular en algunos estudios epidemiológicos, aunque no en todos<sup>12</sup>.

Si bien todavía existen dudas sobre la biodisponibilidad de algunos polifenoles, el extracto fenólico del aceite de oliva virgen inhibe la oxidación de las LDL en estudios *in vitro*<sup>13</sup>. También se ha demostrado este efecto con diversos compuestos fenólicos procedentes de la uva y presentes en el vino tinto<sup>14</sup>, cuyo consumo, con moderación, también forma parte de la presuntamente antiaterogénica dieta mediterránea. En estudios recientes, la administración a voluntarios de extractos fenólicos del vino tinto<sup>15</sup> y del té<sup>16</sup> o directamente del jugo de granada<sup>17</sup>, otros vegetales ricos en flavonoides, ha demostrado una notable protección de las LDL ante el estrés oxidativo, junto con efectos antiaterogénicos adicionales sobre los macrófagos arteriales y las plaquetas. La riqueza en antioxidantes fitoquímicos de los frutos secos explica probablemente por qué, en un estudio reciente de nuestro grupo comparando una dieta mediterránea (rica en AGM) con una dieta de nueces (rica en AGP), y en ausencia de cambios en el contenido de alfa-tocoferol de las LDL, no se objetivó el predecible aumento de la susceptibilidad de las LDL a la oxidación con la dieta de nueces<sup>18</sup>.

En todo caso, sea o no debido a antioxidantes fenólicos el efecto de mejorar la resistencia a la oxidación de las LDL de los vegetales, vino tinto y aceite de oliva, alimentos paradigmáticos de la dieta mediterránea, está claro por numerosos estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales que los beneficios de este tipo de alimentación van más allá de estas observaciones un tanto alejadas de la realidad derivadas de aislar las LDL *ex vivo* y someterlas a un intenso estrés oxidativo *in vitro*. El estudio de López-Miranda et al<sup>9</sup> es una

evidencia más junto a las numerosas ya existentes, y a las que van apareciendo, de que la dieta mediterránea en general y el alto consumo de productos vegetales en particular tienen una clara funcionalidad cardiovascular. Con respecto a los AGM, hasta los norteamericanos están empezando a considerar que el consumo de aceites ricos en AGM en sustitución de los AGS o de una dieta muy baja en grasa puede ser beneficioso para la salud cardiovascular<sup>19</sup>.

### Agradecimiento

Trabajo financiado en parte por CICYT (beca OLI 96/2132) y Fundació Privada Catalana de Nutrició i Lípids.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ballester M. Antioxidantes, radicales libres y salud. Un enfoque químico-físico. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 509-515.
2. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause or consequence? *Lancet* 1994; 344: 721-724.
3. Roche E, Romero-Alvira D. Alteraciones del ADN inducidas por el estrés oxidativo. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 144-153.
4. Witzum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994; 344: 793-795.
5. Reaven PD, Witzum JL. Oxidized low density lipoproteins in atherogenesis: role of dietary modification. *Ann Rev Nutr* 1996; 16: 51-71.
6. Díaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 408-416.
7. Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jürgens G. The role of lipid peroxides and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Rad Biol Med* 1992; 13: 341-362.
8. Heinecke JW. Oxidants and antioxidants in the pathogenesis of atherosclerosis: implications for the oxidized low density lipoprotein hypothesis. *Atherosclerosis* 1998; 141: 1-15.
9. López-Miranda J, Gómez P, Castro P, Marín C, Paz E, Bravo MD et al. La dieta mediterránea mejora la resistencia a la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 361-365.
10. Berry EM, Eisenberg S, Friedlander Y, Harats D, Kaufmann NA, Norman Y et al. Effects of diets rich in monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins – the Jerusalem Nutrition Study. II. Monounsaturated fatty acids vs carbohydrates. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 394-403.
11. Ros E, Fisac C, Pérez-Heras A. ¿Por qué la dieta mediterránea? (I). Fundamentos científicos. *Clin Invest Arterioscler* 1998; 10: 258-270.
12. Katan MB. Flavonoids and heart disease. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1542-1543.
13. Visioli F, Galli C. Natural antioxidants and prevention of coronary heart disease: the potential role of olive oil and its minor constituents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1995; 5: 306-314.
14. Álvarez-Sala L, Valderrama M, Rodríguez Gorostiza FJ, Torres F, Millán J. El consumo de alcohol en la dieta mediterránea. Su papel cardioprotector. *Clin Invest Arterioscler* 2000; 12 (Supl 2): 49-58.
15. Nidigkar SV, Williams NR, Griffin BA, Howard AN. Consumption of red wine polyphenols reduces the susceptibility of low-density lipoproteins to oxidation *in vivo*. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 258-265.
16. Yang TTC, Kao MWL. Inhibitory effect of Chinese green tea on endothelial cell-induced LDL oxidation. *Atherosclerosis* 2000; 148: 67-73.
17. Aviram M, Dornfeld L, Rosenblat M, Volkova N, Kaplan M, Coleman R et al. Pomegranate juice reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1062-1076.
18. Zambón D, Sabaté J, Muñoz S, Campero B, Casals E, Merlos M et al. Substituting walnuts for monounsaturated fat improves the serum lipid profile of hypercholesterolemic men and women. A randomized crossover trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 538-546.
19. Kris-Etherton PM, for the Nutrition Committee. Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease (AHA Statement). *Circulation* 1999; 100: 1253-1258.