

Papel de la dieta en la enfermedad cardiovascular

EVA GIMENO CREUS

Doctora en Farmacia.



Las enfermedades cardiovasculares son actualmente la principal causa de mortalidad en la población adulta de los países desarrollados. Entre los factores de riesgo modificables destaca el tipo de alimentación porque, teniendo en cuenta la patogenia multifactorial de la aterosclerosis, la dieta, además de tener una relación directa, ejerce influencia sobre otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, la obesidad o la diabetes.

En la actualidad está ampliamente demostrado el papel fundamental de la dieta en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares (ECV) considerando que algunos componentes de la dieta son protectores respecto a la patología cardiovascular, mientras que otros son perjudiciales y favorecen la progresión de la aterosclerosis (tabla 1).

La Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SNEC) ha formulado en nuestro país unas recomendaciones y objetivos nutricio-

nales para la población general dirigidos a disminuir la incidencia de enfermedades cardiovasculares. Estos objetivos comprenden una ingesta de grasa total inferior al 30% del aporte energético (35% en el caso de consumo habitual de aceite de oliva), una ingesta de ácidos grasos saturados inferior al 10% del total de energía de la dieta y de colesterol inferior a 300 mg/día.

Se sabe desde hace tiempo que los niveles elevados de colesterol, sobre todo el unido a las lipoprote-

ínas de baja densidad (LDL), son un factor de riesgo cardiovascular. Pero lo más aceptado actualmente es que la etapa más importante en la patogénesis de la aterosclerosis es la oxidación de éstas LDL, más que sus niveles circulantes. La LDL oxidada es muy aterogénica y actúa a distintos niveles (tabla 2). Así, además del papel que tiene la dieta sobre el perfil lipídico y la composición de las lipoproteínas, debemos considerar el efecto que tienen otros componentes menores de la dieta sobre la génesis de la placa

de aterosclerosis: sobre la oxidación de las LDL, la presión arterial, la trombogénesis etc.

Grasa dietética

Una ingesta elevada de grasa, independientemente de cuál sea su composición en ácidos grasos, tiene un efecto negativo sobre la enfermedad cardiovascular ya que conduce fácilmente a la obesidad y aumenta las concentraciones plasmáticas de colesterol. En cuanto al efecto de los distintos ácidos grasos de la dieta sobre las concentraciones plasmáticas de lípidos, muchas veces los resultados son contradictorios. Esto es debido a que los diseños no son comparables. Por ejemplo, el efecto de añadir un ácido graso (AG) en la dieta tendrá un efecto diferente según si éste sustituye a los hidratos de carbono o sustituye a otro AG. Normalmente, al dar un suplemento siempre debe eliminarse otro nutriente de la dieta para que no varíen las kilocalorías totales y evitar así un aumento de peso de los sujetos que participan en el estudio³. Otro aspecto a tener en cuenta es la diferente susceptibilidad a la oxidación que tiene cada ácido graso⁴.

Ácidos grasos saturados (AGS)

La ingesta de AGS se considera el factor dietético más relacionado con las concentraciones plasmáticas de colesterol y con la enfermedad cardiovascular⁵.

No todos los AGS afectan de igual forma: Mientras que los AGS mirístico (C14:0) > palmítico (C16:0) > láurico (C12:0) tienen un efecto muy potente, los AG de cadena corta (< 12 carbonos) y el ácido esteárico (C18:0) tienen poco efecto sobre el colesterol plasmático⁶.

Ácidos grasos monoinsaturados (AGMI)

Los AGMI tienen un efecto favorable sobre el reparto del colesterol entre las lipoproteínas plasmáticas. Así se ha observado que la sustitución del 1% de los hidratos de carbono de la dieta por AGMI conlleva a un descenso de las LDL y un aumento de las lipoproteínas de alta densidad (HDL)³. Además, otro aspecto favorable de los

Tabla 1. Factores dietéticos que influyen sobre la enfermedad cardiovascular¹

Factores dietéticos adversos
Colesterol
Grasa saturada
Ácidos grasos <i>trans</i>
Grasa animal
Factores dietéticos protectores
Grasa poliinsaturada
Aceites vegetales ricos en AGPI n-6
AGPI n-3 derivados del pescado o de aceites de pescado
Grasa monoinsaturada
Frutas, verduras, legumbres
Antioxidantes (vitamina E)

AGMI es su efecto preventivo sobre la oxidación de las LDL: puesto que son menos susceptibles que los AGPI a oxidarse, dan lugar a unas LDL menos aterogénicas⁷. También se ha demostrado que las dietas ricas en AGMI producen una menor adhesión de los monocitos a las células endoteliales⁸ y una menor proliferación de las células del músculo liso⁹ en comparación con otras dietas.

Ácidos grasos poliinsaturados (AGPI)
Algunos estudios han demostrado que la ingesta de AGPI n-6 tiene un efecto hipocolesterolémico con relación a la ingesta de grasa saturada o carbohidratos³. Los posibles mecanismos del efecto hipocolesterolémico de los AGPI n-6 son la disminución de la síntesis hepática de apo B y el aumento indirecto de la actividad del receptor LDL. Sin embargo, una ingesta continua de ácido linoleico sin suplementación con antioxidantes puede aumentar el riesgo de aterosclerosis debido a un

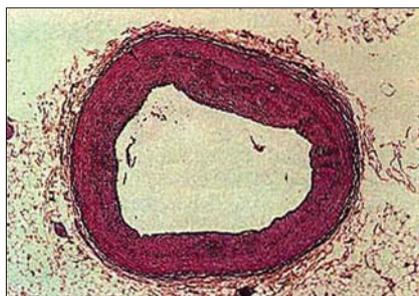
aumento de la susceptibilidad de oxidación de las LDL¹⁰.

En cuanto a los AGPI n-3, Dyerberg y Bang¹¹ realizaron un estudio sobre la población esquimal de Groenlandia mostrando una relación inversa entre el consumo de pescado rico en AGPI n-3 y la mortalidad causada por enfermedades cardiovasculares. Estudios posteriores han demostrado que la sustitución de AGS por AGPI n-3 en la dieta reduce los niveles de colesterol LDL. Además, los AGPI n-3 tienen otros efectos beneficiosos en la prevención y tratamiento de las CVD, tales como la disminución de los TG plasmáticos, la reducción de la agregación plaquetaria, y la disminución de la tensión sanguínea¹². Sin embargo, al igual que con los AGPI n-6, una ingesta elevada de éstos contribuye a un mayor riesgo de oxidación para las LDL¹³.

Asimismo, el equilibrio de los AGPI n-6 i n-3 es muy importante porque son precursores de una serie de compuestos, los eicosanoi-

Tabla 2. Propiedades aterogénicas de las LDL oxidadas²

- Incrementan su captación por los macrófagos dando lugar a la formación de células espumosas
- Ejercen un efecto quimiotáctico sobre los monocitos circulantes
- Inhiben la migración de los macrófagos tisulares a la circulación
- Inducen la diferenciación de los monocitos a macrófagos
- Ejercen un efecto quimiotáctico sobre los linfocitos T
- Son citotóxicas para las células de la pared arterial
- Alteran la expresión genética de las células vecinas
- Son inmunogénicas y pueden promover la formación de autoanticuerpos
- Inhiben la vasodilatación producida por el óxido nítrico
- Promueven los procesos de coagulación
- Incrementan la activación plaquetaria
- Estimulan la proliferación de las células musculares lisas



Arteria sana.

des, que incluyen prostaglandinas, prostacilinas, tromboxanos, leucotrienos e hidroxiácidos, los cuales poseen una importante actividad biológica. Todos estos compuestos tienen una función homeostática al regular las interacciones de las plaquetas con el endotelio vascular, así como el comportamiento de monocitos y macrófagos, lo que es de gran importancia en el inicio y desarrollo de la aterosclerosis⁴.

En resumen, tanto los AGMI como los AGPI disminuyen las concentraciones plasmáticas de colesterol total y LDL. Pero mientras dietas ricas en AGPI disminuyen también el nivel de HDL, las ricas en AGMI lo mantienen o aumentan, considerándose por ello mejores en la prevención de la aterosclerosis¹⁵.

Ácidos grasos trans

Son isómeros geométricos de los AG insaturados, que normalmente tienen los dobles enlaces en configuración *cis*. Se encuentran en gran variedad de alimentos pero sólo constituyen entre un 4-12% del total de la grasa de la dieta (2-4% del total de energía).

Los ácidos grasos *trans* se forman por hidrogenación parcial de aceites vegetales para convertirlos de un estado líquido a un estado semisólido que se asemeje a las grasas animales con el fin de aumentar su aceptación por el consumidor o para reducir el riesgo de oxidación. Los ácidos grasos *trans* que acostumbran a estar más presentes en la dieta son el ácido eláidico (C18:1 n-9 *trans*) y sus isómeros. También los aceites de pescado parcialmente hidrogenados (AG de 20 a 22 átomos de carbono) son una fuente importante de ácidos grasos *trans* en países como Holanda, Noruega, el Reino Unido y Sudáfrica. El mecanismo de acción

de los AG *trans* podría ser similar al de los AGS, ya que al hidrogenarlos los AG toman una conformación parecida¹⁶.

Colesterol dietético

Aunque existen grandes diferencias interindividuales, en general la ingesta de colesterol eleva la colesterolemia, aumentando las concentraciones de c-HDL y sobre todo las de c-LDL. Todo esto va asociado a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular: aunque el colesterol de la dieta inhibe la síntesis endógena de colesterol, también inhibe al receptor hepático de las LDL por lo que, al igual que ocurre con los AGS, se produce un incremento circulante de estas lipoproteínas¹⁵.

Un aspecto a destacar es que los esteroides de las plantas, los fitoesteroides, son compuestos análogos al colesterol, pero difieren en la configuración de su cadena lateral o de sus grupos polares, por lo que compiten con él en el organismo. Así, actúan disminuyendo la absorción intestinal de colesterol y, por tanto, disminuyendo su concentración plasmática¹⁷.

Grasas oxidadas

Estudios hechos en ratas alimentadas con colesterol oxidado demuestran que éste acelera la lesión aterosclerótica. También una ingesta elevada y continuada de grasas oxidadas da lugar a un aumento de AG oxidados en las lipoproteínas plasmáticas, lo que hace progresar el proceso aterosclerótico¹⁸.

Fibra dietética

La fibra puede reducir el colesterol plasmático por dos mecanismos: por un lado, como acelera el tránsito intestinal, reduce la absorción de colesterol; por otro, es capaz de absorber ácidos biliares, promover su eliminación fecal y, de ese modo, estimular el catabolismo del colesterol. Sin embargo, estos efectos sólo han sido demostrados en alimentos que contienen elevada fibra soluble (gomas y pectinas) como las frutas, verduras y las legumbres ingeridos en alta cantidad, y no en alimentos ricos en fibras insolubles¹⁹.



Arteria ateromatosa.

Antioxidantes

Puesto que la oxidación de las LDL es un paso clave en el desarrollo de la aterosclerosis, parece razonable pensar que aquellas estrategias que actúen aumentando la resistencia de las LDL frente a la oxidación tendrán un efecto beneficioso en la prevención o retraso de la aterosclerosis²⁰.

Vitamina E

Los alimentos ricos en vitamina E son los frutos secos, el germen de trigo o de maíz y los aceites vegetales, especialmente los que contienen muchos AGPI.

Bajo la denominación común de vitamina E se incluyen varios compuestos relacionados químicamente: cuatro tocoferoles y cuatro tocotrienoles. La diferencia entre ambos grupos reside en su estructura química y su grado de actividad biológica. El alfatocoferol es el principal antioxidante biológico soluble en los lípidos del organismo y representa aproximadamente el 87% del total de vitamina E plasmática. Se transporta mayoritariamente por el plasma dentro de las lipoproteínas, sobre todo LDL y HDL, proporcionándoles resistencia a la oxidación⁷. El efecto antiaterogénico del alfatocoferol se atribuye a que previene la formación de LDL oxidada y también a otros posibles efectos como la inhibición de la agregación plaquetaria y de la proliferación de células musculares lisas²⁰. Además, su efecto se amplifica gracias a la acción de otros reductores presentes en el plasma, principalmente la vitamina C. Precisamente, el estudio ASAP (*Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention*)²¹ concluyó que la suplementación combinada con dosis elevadas de vitamina E y C durante 3 años

retrasa la progresión de la aterosclerosis carotídea en hombres.

En la actualidad, las recomendaciones realizadas por la FDA de Estados Unidos en 2001 consideran que se debe ingerir unos 15 mg/día de vitamina E tanto para hombres como para mujeres, aunque hay que considerar que sus requerimientos aumentan si incrementa la ingesta de sustratos con tendencia a oxidarse, como los AGPI, o que favorezcan la oxidación, como el hierro o el cobre. Un aspecto importante a la hora de dar suplementos es que el alfatocoferol que encontramos en la naturaleza está en un estereoisómero simple, el RRR-alfatocoferol, y en cambio la vitamina E sintética es una mezcla de estereoisómeros (all-rac-alfatocoferol), que tiene la mitad de biodisponibilidad que la forma natural²².

Vitamina C (ácido ascórbico)

Sus fuentes son las frutas cítricas y las verduras de hoja verde.

Algunos estudios epidemiológicos han observado una relación inversa entre la ingesta de ácido ascórbico y la incidencia de enfermedades cardiovasculares. También se ha observado que grupos con riesgo elevado de CVD, como los fumadores y los diabéticos, tienen bajas concentraciones plasmáticas de vitamina C. Estudios de intervención han demostrado que un aumento de las concentraciones plasmáticas de ácido ascórbico produce un aumento de la capacidad antioxidante del plasma, una disminución de la presión sanguínea y una mejora del perfil lipídico²³. Lo que se conoce desde hace tiempo es que la vitamina C actúa regenerando la vitamina E, incrementando su efectividad.

Betacaroteno

Se halla, sobre todo, en los frutos y hortalizas de color anaranjado oscuro, como nísperos, mandarinas, zanahorias, calabaza y boniato. Las verduras de color verde oscuro como las espinacas o las acelgas también los contienen en cantidades importantes, pero en este caso el verde de la clorofila oculta el color anaranjado del caroteno.

Los carotenoides parece que tienen una menor influencia sobre la



enfermedad cardiovascular que las vitaminas E y C. Dentro de los carotenoides se engloban la luteína (zeaxantina), criptoxantinas, licopenos y carotenos. De todos ellos, el betacaroteno es el que ha demostrado tener más propiedades antioxidantes *in vitro*²⁴. Sin embargo, otros estudios de intervención no mostraron ningún efecto beneficioso al suplementar con betacaroteno, además de poner en duda la seguridad de la suplementación en poblaciones de alto riesgo como los fumadores, en los que se ha visto que puede aumentar el riesgo de cáncer de pulmón²⁵. Parece ser que actúa de forma sinérgica con el alfatocoferol, pero su mecanismo de acción tiene que ser mejor estudiado.

Compuestos fenólicos

Este término engloba a un grupo de sustancias que poseen una o varias funciones fenol (nombre popular del hidroxibenceno), unidas a estructuras aromáticas o alifáticas. Los compuestos fenólicos de la dieta han demostrado tener un efecto protector frente a la CVD y sus propiedades antioxidantes han sido probadas en estudios en animales y en humanos. Estas sustancias influyen en la calidad, aceptabilidad y estabilidad de los alimentos ya que actúan como colorantes, antioxidantes y proporcionan sabor. Son alimentos ricos en compuestos fenólicos: cebolla, té, vino tinto, cacao y aceite de oliva virgen, entre otros.

Actualmente hay un interés creciente en los compuestos fenólicos

debido a su capacidad antioxidante, tanto como captadores de radicales libres como quelantes de metales, y sus posibles implicaciones en la salud humana, como en la prevención del cáncer y las enfermedades cardiovasculares²⁶.

El grupo de los flavonoides es el más extendido en la naturaleza; entre ellos, los flavonoles son los que poseen una mayor actividad antioxidante²⁷. Éstos disminuyen las tasas de colesterol y de LDL oxidada debido a sus propiedades antioxidantes y pueden controlar, en parte, la reacción inflamatoria de la placa de ateroma. Además, algunos fenoles también actúan inhibiendo la agregación plaquetaria y estabilizando las fibras de colágeno de la pared arterial²⁸.

Por último, cabe destacar que dos subclases de compuestos fenólicos, las isoflavonas y los lignanos, tienen una estructura muy similar a los estrógenos, por lo que se engloban dentro del grupo de los fitoestrógenos. Estos compuestos son metabolizados por las bacterias intestinales, dando lugar a sustancias como la enterolactona, que tienen la propiedad de unirse a los receptores estrogénicos y mimetizar su acción. Así, se ha observado que los fitoestrógenos pueden disminuir el riesgo de CVD y algunos cánceres por vías hormono-dependientes²⁹.

Selenio

Otros factores dietéticos, como los elementos traza selenio, cinc y manganeso, también tienen un papel en la prevención de la oxidación. Algunos son cofactores de enzimas con capacidad antioxidante (glutatión, peroxidasas y superóxido dismutasa); otros, como el hierro y el cobre, pueden tener efecto contrario. El selenio posee propiedades antioxidantes *in vivo*, ya que forma parte de la enzima glutatión peroxidasa, que cataliza la conversión del peróxido de hidrógeno a agua. Diferentes estudios demuestran que el selenio es una parte indispensable del sistema inmune, con muchas funciones importantes como la de incrementar la producción de células NK (*natural killer cells*) y evitar las mutaciones. Se ha visto que la

dieta europea, en general, contiene niveles muy bajos de selenio y que posiblemente por ello la incidencia de cáncer es muy elevada³⁰. Por ello, en ciertos países como Finlandia, desde 1980 se añade selenio a los fertilizantes como medida de salud pública. Por este motivo, casi no existen personas deficitarias de selenio en este país. Se ha observado que existe una relación entre el selenio y la vitamina E que da lugar a un efecto sinérgico de estos dos nutrientes en diferentes patologías.

Como los antioxidantes podrían desempeñar un papel destacado en la prevención de enfermedades cardiovasculares, la recomendación para la población general (prevención primaria) es enriquecer la dieta en antioxidantes naturales (frutas y verduras frescas, frutos secos, aceite de oliva virgen, etc.).

El uso profiláctico de antioxidantes a dosis elevadas está aún en discusión y requiere de más estudios, aunque en algunos casos de alto riesgo de enfermedad cardiovascular (prevención secundaria) se pueden utilizar suplementos, fundamentalmente de vitamina E, ya que una dieta equilibrada difícilmente aportará más de 30 mg/día. □

Bibliografía

- Connor WE. The decisive influence of diet on the progression and reversibility of coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 1996;64:253-4.
- Aviram M. Antiatherogenicity of antioxidants against LDL oxidation. En: Kumpulainen JT, Salonen JT, editors. *Natural antioxidants and anticarcinogens in nutrition, health and disease*. The Royal Society of Chemistry 1999;9-19.
- Katan MB, Zock PL, Mensink RP. Effects of fatty acids on blood lipids in human: an overview. *Am J Clin Nutr* 1995; 60(Suppl):1017-22.
- Delany JP, Windhauser MM, Champagne CM, Bray GA. Differential oxidation of individual dietary fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 2000;72:905-11.
- Grundey SM, Denke MA. Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. *J Lipid Res* 1990;31:1149-72.
- Mensink RP. Effects of the individual saturated fatty acids on serum lipids and lipoprotein concentrations. *Am J Clin Nutr* 1993;57(suppl):711-4.
- Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jürgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Rad Biol Med* 1992;13:341-90.
- Mata P, Alonso R, Lopez-Farre A, Ordovas JM, Lahoz C, Garces C, et al. Effect of dietary fat saturation on LDL oxidation and monocyte adhesion to human endothelial cells in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16(11):1347-55.
- Mata P, Varela O, Alonso R, Lahoz C, de Oya M, Badimon L. Monounsaturated and polyunsaturated n-6 fatty acid-enriched diets modify LDL oxidation and decrease human coronary smooth muscle cell DNA synthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(10):2088-95.
- Louheranta AM, Porkkala-Sarataho EK, Nyyssönen MK, Salonen RM, Salonen JT. Linoleic acid intake and susceptibility of very-low-density and low density lipoproteins to oxidation in men. *Am J Clin Nutr* 1996;63:698-703.
- Dyerberg J y Bang HO. Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet* 1979;2:433-435.
- Kinsella JE, Lokesh BR, Stone RA. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and amelioration of cardiovascular disease: possible mechanisms. *Am J Clin Nutr* 1990;52:1-28.
- Visioli F, Bellome G, Montedoro G, Galli C. Low density lipoprotein oxidation is inhibited in vitro by olive oil constituents. *Atherosclerosis* 1995;117:25-32.
- Steinberg D. Antioxidants vitamins and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1993;328:1487-89.
- Hegsted DM, Ausman LM, Johnson JA, Dallal GE. Dietary fat and serum lipids: an evaluation of the experimental data. *Am J Clin Nutr* 1993;57:875-83.
- Katan MB, Leveille GA, Nestel PJ, Willet WC, Ascherio A. Trans fatty acids and coronary heart disease risk. Report of the expert panel on trans fatty acids and coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 1995;62(3):518-26.
- Pérez-Jimenez F, Espino A, López-Segura F, Blanco J, Ruiz-Gutiérrez V, Prada JL, et al. Lipoprotein concentrations in normolipidemic males consuming oleic acid-rich diets from two different sources: olive oil and oleic acid-rich sunflower oil. *Am J Clin Nutr* 1995;62:769-75.
- Staprans I, Pan XM, Rapp JH, Grunfeld C, Feingold KR. Oxidized cholesterol in the diet accelerates the development of atherosclerosis in LDL receptor and apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(3):708-14.
- Miettinen TA. Dietary fiber and lipids. *Am J Clin Nutr* 1987;45:1237-42.
- Benzie IFF. Lipid peroxidation: a review of causes, consequences, measurement and dietary influences. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 1996;47:233-61.
- Salonen JT, Nyyssönen R, Salonen HM, Lakka J, Kaikkonen E, Porkkala-Sarataho E. Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) Study: a randomised trial of the effect of vitamin E and C on 3-year progression of carotid atherosclerosis. *J Int Med* 2000;248(5):377-86.
- Burton GW, Traber MG, Acuff RV, Walters DN, Kayden H, Hughes L, Ingold KU. Human plasma and tissue alpha-tocopherol concentrations in response to supplementation with deuterated natural and synthetic vitamin E. *Am J Clin Nutr* 1998;67:669-84.
- Nyyssönen K, Porkkala Sarataho E, Kaikkonen J, Salonen JT. Ascorbate and urate are the strongest determinants of plasma antioxidative capacity and serum lipid resistance to oxidation in Finnish men. *Atherosclerosis* 1997;130(1/2):223-33.
- Levin G, Yeshurun M, Mokady S. In vivo antiperoxidative effect of 9-cis beta-carotene compared with that of the all-trans isomer. *Nutr Cancer* 1997;27(3):293-297.
- Heinonen OP, Albanes D, The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Preventing Study Group. The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330:1029-1035.
- Visioli F y Galli C. Olive Oil Phenols and Their Potential Effects on Human Health. *J Agric Food Chem* 1998;46: 4292-6.
- Robards K, Prenzler PD, Tucker G, Swatsitang P, Glover W. Phenolic compounds and their role in oxidative processes in fruits. *Food Chem* 1999;66:401-36.
- Petroni A, Blasevich M, Salami M, Servili M, Montedoro GF, Galli C. A phenolic antioxidant extracted from olive oil inhibits platelet aggregation and arachidonic acid metabolism *in vitro*. Fatty acids and lipids: biological aspects. *Rev Nutr Diet Basel Karger* 1994;75:169-72.
- Mazur W and Adlercreutz H. Dietary intakes and levels in body fluids of lignans and isoflavonoids in various populations. En: Kumpulainen JT, Salonen JT, editors. *Natural antioxidants and anticarcinogens in nutrition, health and disease*. The Royal Society of Chemistry 1999;356-68.
- Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000;356: 233-41.