

## Editorial

# Efecto del aceite de oliva y sus compuestos fenólicos en la reducción del estrés oxidativo y los factores de riesgo cardiovascular

MONTSE FITÓ COLOMER

*Grup de Recerca de Risc Cardiovascular i Nutrició (ULEC-CARIN). Programa de Recerca de Processos d'Inflamació i Cardiovasculars (REPICA). Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM-Hospital del Mar). Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona (PRBB). CIBER de Fisiopatologia de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN iniciativa del ISCIII) CB06/02/0029. Barcelona. España.*

Posiblemente la combinación de una serie de factores protectores ligados al estilo de vida (colesterol de las lipoproteínas de alta densidad [cHDL] elevado, dieta cardioprotectora, índice de masa corporal más reducido y práctica regular de actividad física) sea la causa de las reducidas tasas de morbilidad-mortalidad observadas en la región mediterránea<sup>1</sup>. Está aceptado en la comunidad científica que la dieta mediterránea, dieta baja en ácidos grasos saturados (AGS), ácidos grasos trans y colesterol, está relacionada con un bajo riesgo cardiovascular<sup>2</sup>. Recientemente en el estudio PREDIMED (Efecto de la Dieta Mediterránea en la Prevención Primaria de la Enfermedad Cardiovascular), un estudio aleatorizado, controlado y multicéntrico de ámbito nacional, se han demostrado los beneficios en el perfil lipídico (un incremento en el cHDL), marcadores inflamatorios, sensibilidad a la insulina, presión arterial<sup>3</sup> y oxidación lipídica<sup>4</sup> en individuos con un alto riesgo cardiovascular. Por otra parte, la dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) no produjo un incremento de peso en los pacientes diabéticos, asegurando un buen control del consumo energético<sup>5</sup>. Garg<sup>5</sup> publicó un metaanálisis, que concluyó que la dieta rica en AGMI respecto a una dieta alta en carbohidratos, en pacientes diabéticos tipo 2, mejoraba el perfil lipoproteínico y el control glucémico, aunque no tenía efecto en las concentraciones de glucohemoglobina. Sin embargo, en un artículo de revisión posterior sobre estudios de intervención con dieta rica en AGMI respecto a una dieta alta en car-

bohidratos, pero con diferencias en la energía aportada por la grasa total del 15% o menos, se describió un control glucémico parecido en ambas intervenciones, aunque la dieta rica en AGMI mejoraba las concentraciones de triglicéridos y cHDL<sup>6</sup>. La sustitución en la dieta de AGS por AGMI produjo una disminución de la presión arterial en un estudio de intervención en sujetos sanos<sup>7</sup>; en pacientes hipertensos, una dieta con aceite de oliva era más efectiva en reducir la presión arterial y el tratamiento hipotensivo requerido, comparado con una dieta rica en ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) en la que se utilizaba aceite de girasol<sup>8</sup>. Se ha descrito que una dieta enriquecida en AGMI mejora la función endotelial en pacientes con síndrome metabólico<sup>9</sup> y en pacientes con hipercolesterolemia<sup>10</sup>.

La dieta mediterránea es rica en vegetales, frutas, legumbres, otros alimentos procedentes de plantas y se caracteriza por el consumo de aceite de oliva virgen como principal aporte de energía a través de la grasa. El aceite de oliva virgen es un zumo natural y una fuente saludable de AGMI y cientos de micronutrientes, especialmente antioxidantes, como los compuestos fenólicos, vitamina E y carotenoides. Los aceites de oliva existentes en el mercado son el de orujo, el común y el virgen, con un contenido en compuestos fenólicos nulo-bajo, medio y alto, respectivamente; cabe destacar que las cantidades de vitamina E y carotenoides aportadas por el consumo medio de aceite de oliva en nuestra población son inferiores a las concentraciones que han mostrado tener actividad antioxidante en estudios in vivo. Por lo tanto, los beneficios del consumo de aceite de oliva en la salud, en un principio, se pueden atribuir tanto a su alto contenido en ácido oleico como a los compuestos fenólicos en el aceite.

Está aceptado en la comunidad científica que el consumo tanto de AGMI como de AGPI disminuye las concentraciones de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Por otra parte, no hay un consenso definido sobre los beneficios del consumo de AGMI y AGPI en el cHDL<sup>11</sup>. Existe una evidencia

Proyecto QLK1-CT-2001-00287 concedido por la Comisión Europea (Quality of Life and Management of Living Resources Program). Contrato SNS CP06/00100 del Instituto de Salud Carlos III.

Correspondencia: Dra. M. Fitó  
 IMIM-Hospital del Mar. Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona (despatx 120.10).  
 Dr. Aiguader, 88. 08003 Barcelona. España.  
 Correo electrónico: mfito@imim.es

Manuscrito recibido el 4-10-2007 y aceptado para su publicación el 21-4-2008.

creciente de que no sólo los cambios cuantitativos del cLDL son un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular, sino que el riesgo está ligado al grado de oxidación de la partícula de LDL. Actualmente la hipótesis más aceptada considera la aterosclerosis como el resultado de una respuesta inflamatoria crónica de la pared vascular a distintas lesiones<sup>12</sup>. La disfunción endotelial facilita que las LDL penetren en el espacio subendotelial y se conviertan en LDL oxidadas (LDLox). Una vez las partículas de LDL se encuentran en el espacio subendotelial ya no están protegidas por los antioxidantes presentes en el torrente circulatorio, y son más susceptibles de ser oxidadas<sup>13,14</sup>; por ello la carga antioxidante ligada a las lipoproteínas, como pueden ser los compuestos fenólicos provenientes de la dieta<sup>15,16</sup>, tiene una gran importancia. Los monocitos circulantes, atraídos entre otros factores por las LDLox retenidas en la pared, se adhieren al endotelio y se activan en macrófagos. La acumulación en la íntima de células espumosas origina la estría grasa<sup>17</sup>. Entre las propiedades aterogénicas de la LDLox destaca la disfunción de la producción de óxido nítrico (NO) por las células endoteliales, contribuyendo al desarrollo aterosclerótico<sup>18</sup>. El NO contribuye a mantener el tono arterial, disminuye la adhesión de monocitos y preserva de la oxidación a las LDL, entre otras propiedades antiateroscleróticas. Por otra parte, al reaccionar el NO con el superóxido se forma el peroxinitrito, radical libre que puede desencadenar reacciones de nitración de tirosina. La nitrotirosina se encuentra en la placa ateromatosa humana<sup>19</sup>, y por ello puede ser un buen marcador del riesgo aterosclerótico. La apolipoproteína A1 (ApoA1), constituyente primordial de la HDL es una diana específica para la nitrotirosinación y cloración in vivo catalizada por la mieloperoxidasa, lo cual reduce la funcionalidad de la lipoproteína convirtiéndola en proinflamatoria y reduciendo su capacidad de eliminar colesterol de las células<sup>20</sup>. Bergt et al<sup>21</sup> mostraron que la HDL de pacientes con enfermedad coronaria contiene concentraciones de 3-clorotirosina más elevadas que en sujetos sanos. No sólo las concentraciones de lipoproteínas, sino también las propiedades cualitativas, entre ellas el grado de oxidación de las partículas lipoproteínicas, pueden ser importantes en el riesgo cardiovascular.

Hasta el momento, los compuestos fenólicos han demostrado mejorar la función endotelial mediante la disminución de la expresión de moléculas de adhesión celular, incrementando la disponibilidad de NO y la captura intracelular de radicales libres<sup>22</sup>; por otra parte, se han descrito potentes propiedades antioxidantes de los compuestos fenólicos frente a la oxidación de lípidos y el ADN en estudios experimentales in vitro<sup>2</sup>. En estudios con animales, los compuestos fenólicos del aceite de oliva han demostrado retrasar la progresión de la arteriosclerosis y ejercer su acción antioxidante in vivo<sup>23-25</sup>. Por otra parte, es conocido que los

compuestos fenólicos del aceite de oliva son biodisponibles en humanos<sup>26</sup>, punto clave por poder atribuir a su consumo efectos beneficiosos en la salud. Los compuestos fenólicos también tienen capacidad de inhibir la agregación plaquetaria y modificar la hemostasis, además tienen propiedades antitrombóticas y antioxidantes en estudios de intervención en humanos<sup>2,22,27-31</sup>. Está descrito que una intervención con una dieta rica en aceite de oliva reduce la presión arterial, mientras en otra intervención con una dieta rica en aceite de girasol, pero con un aporte de AGMI similar, no se observaron efectos<sup>27</sup>. Por ello se propuso que la causa de ese beneficio podría ser los compuestos fenólicos. Ruano et al<sup>28</sup> describieron la importancia de los compuestos fenólicos y sus beneficios en la función endotelial, en un ensayo aleatorizado y cruzado con dos intervenciones con dos aceites de oliva, con la misma composición en macronutrientes y micronutrientes, pero en uno de ellos con un muy bajo contenido en compuestos fenólicos<sup>28</sup>; los autores atribuyeron tal beneficio a una reducción del estrés oxidativo y un aumento de la disponibilidad del NO<sup>28</sup>.

Los resultados sobre los beneficios de los compuestos fenólicos del aceite de oliva en una dosis habitual en nuestra población todavía son escasos y controvertidos. Hasta el momento actual, los efectos protectores frente a la oxidación lipídica en ensayos clínicos han sido más aparentes en pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio<sup>29</sup> o una enfermedad vascular periférica y, por tanto, que están sometidos a condiciones de estrés oxidativo<sup>30</sup>. Recientemente, han sido publicados los resultados del proyecto europeo multicéntrico EUROLIVE (The Effect of Olive Oil Consumption on Oxidative Damage in European Populations) sobre el consumo (25 ml/día) de tres tipos de aceite de oliva en crudo con diferente contenido fenólico<sup>31</sup>. El diseño del estudio era cruzado, controlado, a doble ciego y con una asignación aleatoria del grupo de intervención. El consumo de los tres tipos de aceite de oliva produjo un beneficio en el perfil lipídico, las defensas antioxidantes endógenas y la oxidación del ADN. Pero cabe destacar que se observó un incremento del cHDL y un descenso de marcadores de oxidación lipídica, especialmente de los marcadores directamente asociados a la oxidación de la partícula de LDL, en relación directa con el contenido fenólico del aceite de oliva. El consumo de aceite de oliva virgen, rico en compuestos fenólicos, comportaría un incremento del contenido total de compuestos fenólicos ligados a la LDL (y a otras lipoproteínas), hecho que protegería a la partícula de LDL en el espacio subendotelial donde se inician las placas ateroscleróticas. La concentración de LDLox muestra una asociación positiva con la severidad del síndrome coronario<sup>32</sup> y se ha descrito como marcador de riesgo cardiovascular, tanto en sujetos sanos<sup>33,34</sup> como en aquellos con afección cardiovascular<sup>35</sup>. Los resultados del estudio EU-

ROLIVE proporcionan evidencia científica para recomendar el uso de aceite de oliva rico en compuestos fenólicos como fuente de grasa cruda, de cara a conseguir beneficios adicionales en la prevención de los factores de riesgo cardiovascular. Los mecanismos implicados en estos efectos pueden estar relacionados con las propiedades antioxidantes de los compuestos fenólicos del aceite de oliva y/o el efecto protector en general de éstos y el contenido en AGMI del aceite de oliva<sup>31</sup>.

Fruto del estudio EUROLIVE, la comunidad europea ha apoyado las siguientes recomendaciones a la población: *a)* la mejor elección entre los aceites de oliva, siempre entre aquellos que sean del gusto personal del consumidor, es escoger los de más alto contenido en compuestos fenólicos; *b)* como política de salud, el contenido fenólico de un aceite de oliva tiene que aparecer en el etiquetado de las botellas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Masia R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. REGICOR investigators. *J Epidemiol Community Health.* 1998;52:707-15.
- Perez-Jimenez F, Alvarez de Cienfuegos G, Badimon L, Barja G, Battino M, Blanco A, et al. International conference on the healthy effect of virgin olive oil. *Eur J Clin Invest.* 2005;35:421-4.
- Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. Effects of a mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Int Med.* 2006;145:1-11.
- Fitó M, Guxens M, Corella D, Sáez G, Estruch R, De la Torre R, et al, on behalf of the PREDIMED Study Investigators. Adherence to the traditional Mediterranean diet reduces the oxidative damage to LDL in individuals with a high-risk for coronary heart disease. A randomized, controlled, trial. *Arch Intern Med.* 2007;167:1195-203.
- Garg A. High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1998;67 Suppl 3:S577-82.
- Ros E. Dietary cis-monounsaturated fatty acids and metabolic control in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2003;78 Suppl:S617-25.
- Rasmussen BM, Vessby B, Uusitupa M, Berglund L, Pedersen E, Riccardi G, et al. Effects of dietary saturated, monounsaturated, and n-3 fatty acids on blood pressure in healthy subjects. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:221-6.
- Ferrara LA, Raimondi AS, d'Episcopo L, Guida L, Dello Russo A, Marotta T. Olive oil and reduced need for antihypertensive medications. *Arch Intern Med.* 2000;160:837-42.
- Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA.* 2004;292:1440-6.
- Fuentes F, López-Miranda J, Sánchez E, Sánchez F, Paez J, Paz-Rojas E, et al. Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. *Ann Intern Med.* 2001;134:1115-9.
- Gardner CD, Kraemer HC. Monounsaturated versus polyunsaturated dietary fat and serum lipids. A meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:1917-27.
- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (II). *N Engl J Med.* 1992;326:310-8.
- Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med.* 1989;320:915-24.
- Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet.* 1994;344:793-5.
- Gimeno E, De la Torre-Carbot K, Lamuela-Raventós RM, Castellote AI, Fitó M, De la Torre R, et al. Changes in the phenolic content of low density lipoprotein after olive oil consumption in men. A randomized crossover controlled trial. *Br J Nutr.* 2007;98:1243-50.
- De la Torre-Carbot K, Chavez-Servin JL, Jáuregui O, Castellote AI, Lamuela-Raventós RM, Fitó M, et al. Presence of virgin olive oil phenolic metabolites in human low density lipoprotein fraction: determination by high-performance liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Anal Chim Acta.* 2007;583:402-10.
- Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1995;92:1355-74.
- Steinberg D, Lewis A. Conner memorial lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation.* 1997;95:1062-71.
- Sucu N, Unlü A, Tamer L, Aytacoglu B, Ercan B, Dikmengil M, et al. 3-Nitrotyrosine in atherosclerotic blood vessels. *Clin Chem Lab Med.* 2003;41:23-5.
- Fogelman AM. When good cholesterol goes bad. *Nature Med.* 2004;10:902-3.
- Bergt C, Pennathur S, Fu X, Byun J, O'Brien K, McDonald TO, et al. The myeloperoxidase product hypochlorous acid oxidizes HDL in the human artery wall and impairs ABCA1-dependent cholesterol transport. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:13032-7.
- Carluccio MA, Siculella L, Ancora MA, Massaro M, Scoditti E, Storelli C, et al. Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation: antiatherogenic properties of Mediterranean diet phytochemicals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:622-9.
- Aviram M. Interaction of oxidized low density lipoprotein with macrophages in atherosclerosis, and the antiatherogenicity of antioxidants. *Eur J Clin Chem Biochem.* 1996;34:599-608.
- Visioli F, Galli C, Plasmati E, Viappiani S, Hernandez A, Colombo C, et al. Olive oil phenol hydroxytyrosol prevents passive smoking-induced oxidative stress. *Circulation.* 2000;102:2169-71.
- Deiana M, Rosa A, Corona G, Atzeri A, Incani A, Visioli F, et al. Protective effect of olive oil minor polar components against oxidative damage in rats treated with ferric-nitrosyltriacetate. *Food Chem Toxicol.* 2007;45:2434-40.
- Miro-Casas E, Covas MI, Farre M, Fito M, Ortuno J, Weinbrenner T, et al. Hydroxytyrosol disposition in humans. *Clin Chem.* 2003;49:945-52.
- Ruiz-Gutiérrez V, Muriana FJ, Guerrero A, Cert AM, Villar J. Plasma lipids, erythrocyte membrane lipids and blood pressure of hypertensive women after ingestion of dietary oleic acid from two different sources. *J Hypertens.* 1996;14:1483-90.

28. Ruano J, Lopez-Miranda J, Fuentes F, Moreno J, Bellido C, Perez-Martinez P, et al. Phenolic content of virgin olive oil improves ischemic reactive hyperemia in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1864-8.
29. Fitó M, Cladellas M, De la Torre R, Martí J, Alcántara M, Pujadas-Bastardes M, et al, and the members of the SOLOS Investigators. Antioxidant effect of virgin olive oil in patients with stable coronary heart disease: a randomised, crossover, controlled, clinical trial. *Atherosclerosis*. 2005;181:149-58.
30. Ramirez-Tortosa MC, Urbano G, Lopez-Jurado M, Nestares T, Gomez MC, Mir A, et al. Extra-virgin olive oil increases the resistance of LDL to oxidation more than refined olive oil in free-living men with peripheral vascular disease. *J Nutr*. 1999;129:2177-83.
31. Covas MI, Nyyssönen K, Poulsen HE, Kaikkonen J, Zunft HJF, Kieseewetter H, et al. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors. *Ann Int Med*. 2006;145:333-41.
32. Ehara S, Ueda M, Naruko T, Haze K, Itoh A, Otsuka M, et al. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;103:1955-60.
33. Meisinger C, Baumert J, Khuseyinova N, Loewel H, Koenig W. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. *Circulation*. 2005;112:651-7.
34. Wallenfeldt K, Fagerberg B, Wikstrand J, Hulthe J. Oxidized low-density lipoprotein in plasma is a prognostic marker of subclinical atherosclerosis development in clinically healthy men. *J Intern Med*. 2004;256:413-20.
35. Holvoet P, Mertens A, Verhamme P, Bogaerts K, Beyens G, Verhaeghe R, et al. Circulating oxidized LDL is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:844-8.