



PAPEL DE LOS ANTIOXIDANTES EN LA DIETA MEDITERRÁNEA

LECCIÓN INAUGURAL DEL CURSO ACADÉMICO 1996-97
POR

CORAL BARBAS ARRIBAS

PROFESORA ADJUNTA
DE LA
FACULTAD DE CIENCIAS EXPERIMENTALES Y TÉCNICAS

18 DE SEPTIEMBRE DE 1996

universidad san pablo ceu

Excelentísima Señora Ministra de Educación y Cultura

Excelentísimo y Magnífico Señor Rector

Excelentísimo Señor Canciller de la Universidad

Excelentísimas Autoridades

Ilustre Claustro Universitario

Señoras y Señores

Antes de comenzar me gustaría agradecer el honor que supone para mí la oportunidad de dirigirme a una audiencia tan distinguida con el motivo que nos reúne. Mis méritos para ello son escasos y si tuviera que citar alguno sería únicamente mi dedicación al trabajo en esta Institución. En Ella, he vivido el paso de ser Colegio Universitario a ser Universidad, acompañado de los cambios que ésto ha supuesto, entre otros, el compaginar la firme vocación docente con el desarrollo de una tarea de investigación. He de decir que el trabajo ha sido agotador pero apasionante y me parece un buen momento para dar las gracias a todos los que lo han hecho posible. En primer lugar a las personas que han aportado su ilusión, apoyo, trabajo y conocimientos y, por supuesto, a quienes han procurado los medios, que en el caso de la investigación en Ciencias, son costosos, pero no les quepa duda que bien aprovechados. Como investigar no es sólo tratar de demostrar, sino, sobre todo, estudiar en profundidad para llevar las preguntas hasta sus últimas consecuencias, en ese proceso se ha fraguado mi interés por el tema de esta conferencia y algunas de las ideas que en ella he intentado recoger.

Son muchas las personas que me han ayudado en su desarrollo de distintas formas y doy las gracias a todos, pero querría destacar de forma especial la colaboración de D. Emilio Herrera cuyos profundos y amplios conocimientos ha aportado sin mirar esfuerzo.

PAPEL DE LOS ANTIOXIDANTES EN LA DIETA MEDITERRÁNEA

El ilustre académico D. Pedro Laín Entralgo ha dicho en la inauguración del curso de verano de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo que "Para formar hombres cultos habría que enseñar algo de ciencias al humanista y algo de filosofía al hombre de ciencias".

Desde la profunda convicción de que una educación científica básica debe formar parte de los conocimientos de cualquier universitario que quiera participar activamente en la evolución de nuestra sociedad, nuestra economía y nuestra cultura, me atrevo a dirigirme a esta audiencia donde tan ilustres lecciones humanísticas se han escuchado, pidiendo disculpas si en algún momento mi disertación se sale de lo meramente divulgativo, a lo que tanto se presta el tema, para profundizar en algunos aspectos que considero de interés más general y que, por otra parte, tan de cerca nos afectan a todos.

INTRODUCCIÓN

A través de la historia de la humanidad, las sociedades han desarrollado multitud de formas de combinar los alimentos disponibles como resultado de su geografía, clima, comercio o preferencias culturales en unas pautas alimentarias o cocinas características.

El epidemiólogo Ancel Keys fue el primero en descubrir los placeres y principios saludables de la dieta mediterránea cuando en los años 60 realizó el estudio "Seven Countries" (1) en el que investigó la relación entre dieta y salud en 13.000 individuos de Grecia, Italia, Finlandia, Japón, Holanda, EE UU y Yugoslavia. Los resulta-

dos ponían de manifiesto que las tasas más altas de enfermedad coronaria estaban en Finlandia, donde la dieta tenía un 40 % de calorías en forma de grasas y las menores en Creta, donde, curiosamente, la dieta también contenía un 40 % de calorías provenientes de grasas, pero de distinto origen: Mientras que los finlandeses consumen carne y productos lácteos, los cretenses se deleitan con aceite de oliva y su dieta es más rica en verduras acompañadas de buen vino.

En la actualidad, esta dieta constituye un modelo teórico, basado en un patrón real que existió hasta la década de los sesenta en algunas regiones del área mediterránea y que posiblemente todavía exista en varias de estas zonas. No constituye una dieta única, sino un conjunto de dietas que comparten fundamentalmente dos características: el aporte de los macronutrientes a la ingesta calórica total (30-35 % de grasa, 53-58 % de hidratos de carbono y 10-12 % de proteínas) y la calidad de la grasa ingerida (7-10 % de ácidos grasos saturados, 15-20 % de ácidos grasos monoinsaturados y 6-8 % de ácidos grasos poliinsaturados). Existen también algunas zonas mediterráneas, como Creta y el sur de Italia, donde un plato tradicional consiste en cocinar la verdura en aceite que luego se toman vertido en un pocillo de pan, en las que la contribución de las grasas a la ingesta calórica llega a alcanzar el 40 %, a expensas sobre todo del aceite de oliva, mientras que el consumo de grasas poliinsaturadas (girasol, etc.) representa tan sólo un 3 % de las calorías totales.

Desde el punto de vista alimentario, la llamada "pirámide de la dieta mediterránea" (2), recomienda comer a diario cereales (entre los que se incluye la pasta y el denostado pan), frutas y verduras, legumbres, cantidades suficientes de leche y derivados lácteos y aceite de oliva, moderado consumo de vino y bajo consumo de productos de origen animal y de grasas saturadas.

En la dieta mediterránea los alimentos de origen vegetal constituyen el núcleo de la ingesta diaria, mientras que los de origen animal son secundarios. Ejemplos de este tipo de dieta con alimentos de origen vegetal como plato central se encuentran en el couscous y las combinaciones de verduras y legumbres en el Norte de África; la pasta italiana, la paella o el gazpacho en España, etc. Los alimentos de origen vegetal también sirven de acompañamiento en las comidas; así el pan, sin margarina ni mantequilla, las verduras frescas, ensaladas, fruta, semillas, aceitunas, ajos, cebollas y otras hierbas son componentes fundamentales de todas las comidas.

Estos alimentos proporcionan los micronutrientes esenciales conocidos (vitaminas, minerales, etc.), fibra y otras sustancias consideradas beneficiosas para la salud con la ventaja adicional de su mínimo procesado y utilización estacional que asegura su frescura.

Hay que llamar la atención, no obstante, sobre el hecho de que la dieta mediterránea no es una dieta vegetariana; incluye alimentos de origen animal, aunque en menor proporción. Esto proporciona el balance adecuado de vitamina B-12 y hierro, manteniendo bajo el contenido en grasas saturadas .

Existen también otros factores que conviene considerar: la población de las áreas mediterráneas al inicio de los 60 era básicamente agrícola y por tanto con una actividad física que aseguraba un correcto balance entre energía ingerida y energía liberada. La industrialización y la mecanización de las tareas del campo han traído como consecuencia un menor gasto energético y este desequilibrio conduce a un acúmulo de grasa en el organismo. De hecho existen estudios que demuestran que en países característicos de esta cultura, como Creta, la obesidad ha aumentado drásticamente (2), lo que ya supone un primer factor de riesgo coronario. Además, hay que tener

en cuenta que la grasa no se metaboliza en el organismo en el orden en que se ingiere; es decir, llega a envejecer en nuestros propios tejidos y, como veremos más adelante, ésto supone un riesgo añadido.

La importancia de la dieta mediterránea radica en que está razonablemente bien caracterizada, corresponde a la dieta de regiones con una de las tasas de mortalidad por enfermedades crónicas más baja del mundo en los años sesenta y coincide bastante bien con el conocimiento actual de lo que debe ser una nutrición óptima, en base a numerosos estudios epidemiológicos y ensayos clínicos en diversos lugares del mundo.

En 1993 se mantuvo en Cambridge la Conferencia Internacional sobre Dietas Mediterráneas organizada por la Escuela de Salud Pública de Harvard en la que más de 70 expertos en nutrición analizaron y discutieron los distintos aspectos histórico, sociológico, metabólico, etc del modelo. Sirva como anécdota de la influencia de todos estos factores, la descripción que el propio Keys hacía del comienzo de sus investigaciones (4):

“Empezaban a caer copos mientras dejábamos Strasburgo el cuatro de Febrero. Todo el camino a Suiza condujimos bajo una tormenta de nieve.... En el lado italiano el aire era cálido, las flores eran alegres, los pájaros trinaban y comimos en una terraza, tomando el primer café expreso en Domodossola. Sentíamos la calidez alrededor...”

Dado que en el tiempo disponible es imposible abordar aspectos tan variados como el efecto beneficioso de la siesta o la comida en un ambiente relajado o el de los distintos ácidos grasos que componen la dieta, nos centraremos en el papel de unas biomoléculas cuyo efecto e importancia está resultando de especial interés en el

análisis de los factores beneficiosos de la dieta mediterránea, los **antioxidantes**. Además, ellos ocupan uno de los campos de investigación en el que yo personalmente colaboro con miembros del Departamento de CC Biomédicas de nuestra Facultad.

Los trabajos de Renaud (5) sobre la denominada “Paradoja Francesa”, consistente en que los ciudadanos de este país presentan una baja mortalidad por enfermedades cardiovasculares a pesar de su relativamente alto consumo de grasas saturadas, hicieron evolucionar los estudios sobre la dieta de las proporciones y calidad de sus macromoléculas (hidratos de carbono, lípidos y proteínas) hacia el papel de otros microcomponentes, encontrándose que la dieta mediterránea es particularmente rica en antioxidantes naturales: vitaminas A, E y C, β -caroteno, licopeno y flavonoides entre otros.

El objetivo de esta lección es el de reseñar los datos más destacados existentes y tratar de justificar el papel que parecen desempeñar estas sustancias en los complejos procesos bioquímicos del organismo.

OXÍGENO Y RADICALES LIBRES

Las reacciones con el oxígeno son la fuente de la que la mayoría de los organismos vivos adquieren su energía, pero ya desde antiguo se conoce que cuando su concentración aumenta produce daños que llegan a ser mortales. Por ejemplo, se ha comprobado que el cáncer de pulmón se desarrolla más rápidamente cuando se suministra oxígeno, aún en pequeñas dosis consideradas no tóxicas; los niños prematuros que requieren incubadoras con oxígeno sufren con frecuencia ceguera, etc. Buscando el mecanismo que subyace en ese daño que produce el exceso de oxígeno surgió el atribuirlo a su capa-

cidad de formar radicales libres, especies tenidas muy en cuenta en las reacciones de combustión, en la industria del plástico o en la conservación de alimentos, por poner algunos ejemplos, pero poco consideradas, hasta hace poco tiempo, en el campo bioquímico.

Los radicales libres, en su sentido más amplio, son cualquier átomo o grupo de átomos que posean uno o más electrones desapareados, característica que les confiere una altísima reactividad. Además, el mecanismo por el que evolucionan las reacciones en las que ellos intervienen es el de reacciones en cadena que se van amplificando.

Desde su aparición en la escena biológica, se ha comprobado que los radicales libres desempeñan un papel fundamental en los procesos de envejecimiento, en procesos inflamatorios crónicos (artritis reumatoide), en los daños producidos por el ejercicio físico prolongado, en la carcinogénesis y especialmente en la arteriosclerosis y los problemas cardiovasculares asociados a ella.

PEROXIDACIÓN LIPÍDICA

Un ejemplo típico de estas reacciones en las que se producen radicales libres por el exceso de oxígeno es la peroxidación lipídica, que es el deterioro que sufren los lípidos poliinsaturados, que contienen dobles enlaces entre carbonos, y que lleva al "enranciamiento". Las membranas celulares contienen gran cantidad de ácidos grasos poliinsaturados y una sobreabundancia de radicales libres puede llevar a reacciones en cadena incontroladas que terminen produciendo cualquiera de las situaciones patológicas antes mencionadas.

El proceso es el siguiente:

Los radicales libres del oxígeno, generados en el metabolismo oxidativo (hidroxilo, hidroperoxilo, superóxido y el oxígeno singlete) contienen un electrón desapareado y altamente energético. Para estabilizarse, estas especies atacan a moléculas contiguas que sean susceptibles de oxidarse (ceder un electrón) tales como los ácidos grasos poliinsaturados. Así se inicia la peroxidación lipídica, que es un proceso en cadena en el que se produce un radical de ácido graso, que atacará a otra molécula en la etapa de propagación y así hasta que miles de moléculas resultan dañadas por un sólo iniciador.

Estas reacciones se terminan cuando dos radicales libres se combinan entre sí apareando sus electrones o cuando otra sustancia los consume dando lugar a un producto no reactivo.

Como el metabolismo oxidativo es la principal fuente de energía en los seres vivos, y por tanto imprescindible, existen muchos mecanismos en el organismo para controlar y minimizar las reacciones indeseables de los radicales libres:

Así, existen antioxidantes de origen alimentario que neutralizan los radicales libres en el exterior de la célula:

-La vitamina E, que se encuentra principalmente en hígado, yema de huevo, cereales en grano, nueces y algunos aceites vegetales.

- β -caroteno, que se encuentra en zanahorias, verduras de hoja verde, melones y tomates. Esta sustancia, por hidrólisis, origina dos moléculas de vitamina A por lo que su actuación suele estudiarse de forma conjunta. También existen otros carotenoides como el licopeno, responsable del color rojo del tomate.

Estos son antioxidantes liposolubles que, procedentes de la dieta, en nuestro organismo se transportan de unos tejidos a otros asociados a las lipoproteínas circulantes, llegando a incorporarse a las membranas celulares para su protección.

Por otra parte, existen los antioxidantes hidrosolubles que forman la "primera línea de defensa antioxidante" ya que se encuentran en la fase acuosa y presumiblemente protegen no sólo de forma directa, sino además sinérgicamente, regenerando la vitamina E en la interfase hidrolípida cuando ha sido oxidada. Entre ellos están:

-La vitamina C de muchas frutas, en especial las de sabor agrio, y verduras.

-Los flavonoides, presentes también en frutas, verduras, semillas, en el té y mención especial por lo que se habla de ellos, en el vino tinto.

Estas sustancias, procedentes de la dieta, actúan en el organismo de forma coordinada con los mecanismos endógenos de antioxidación (glutathion, ácido úrico o enzimas específicos tales como la catalasa, superóxido dismutasa, etc.) y son capaces de terminar esas reacciones en cadena iniciadas por los radicales libres.

En el organismo sano existe un equilibrio entre los agentes oxidantes y antioxidantes, cuya alteración desencadena el denominado "estrés oxidativo" que no es más que una desviación hacia la generación de sustancias prooxidantes que inducen daños en el DNA, lípidos y proteínas. La importancia relativa de los daños, que pueden llegar a provocar la muerte celular, depende del tejido afectado, del tiempo que esté sometido a ese estrés y de su origen. En concreto la oxidación del DNA se asocia con los procesos de envejecimiento y

con el cáncer, mientras que la oxidación de las lipoproteínas está claramente relacionada con las enfermedades cardiovasculares.

En general, la reparación de estos daños se realiza por complejos procesos enzimáticos, pero es fundamental incrementar el aporte de agentes antioxidantes al organismo para restablecer el equilibrio y es precisamente la dieta la fuente principal de estos micronutrientes.

Aunque a lo largo del tema iremos describiendo diversos estudios comparativos del efecto de la dieta, sólo destacar un ejemplo espectacular que nos proporciona la naturaleza: La abeja reina, que llega a vivir unos 6 años, tiene un genoma idéntico al de las obreras, que sólo viven entre 3 y 6 meses y parece que la alimentación con jalea real durante el periodo larvario es la única causa de este incremento de unas 20 veces en su vida media.

ARTERIOSCLEROSIS Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

De las diversas enfermedades que pueden iniciarse por un incremento del estrés oxidativo, la más estudiada es el desarrollo de la placa de ateroma y las enfermedades cardiovasculares asociadas a ella, que son la principal causa de muerte (alrededor del 40%) en los países occidentales, incluido el nuestro.

La arteriosclerosis es una enfermedad de las arterias caracterizada por un engrosamiento de la íntima o parte más interna. Tiene un desarrollo lento y asintomático hasta el momento en que ese engrosamiento llega a impedir el riego sanguíneo de un determinado tejido y producir lesiones capaces de desencadenar complicaciones

isquémicas de relevancia clínica. En general se reconocen tres etapas en el proceso: La formación de las “estrías grasas” que son áreas longitudinales estrechas amarillentas y ligeramente elevadas, que se caracterizan por la presencia de “células espumosas”, que son células deformadas cargadas de lípidos. Las estrías grasas son probablemente los precursores de las “placas fibrosas”, que son lesiones abultadas, aproximadamente redondeadas como de un centímetro de diámetro y generalmente de color blanco. Están formadas por una cápsula fibrosa, en un área rica en macrófagos, que encierra un interior con depósitos de lípidos extracelulares y cristales de colesterol. Estas placas comienzan a obstruir el lumen arterial. La última etapa es la de las “placas complejas” que son placas fibrosas alteradas por procesos de necrosis, depósitos de calcio, etc. Este proceso que incluye la deposición lipídica en la pared arterial, proliferación celular, acúmulo de material fibroso y colesterol cierra el círculo de estadios responsables del desarrollo y progresión de la placa arteriosclerótica.

Actualmente se sabe que la captación de lipoproteínas oxidadas por los macrófagos juega un papel esencial en la formación de células espumosas y consecuentemente en el inicio del proceso ateromatoso. A su vez en esa “placa compleja” se han encontrado peróxidos de lípidos, de ahí su relación con los radicales libres y los procesos de oxidación.

Las estrías grasas aparecen incluso en arterias de niños con dietas ricas en grasas saturadas, y en la enfermedad denominada hipercolesterolemia familiar el acúmulo de placas es tan elevado que se han producido infartos a edad tan temprana como los 2 años.

Tradicionalmente las medidas a adoptar en la medicina preventiva tanto europea como norteamericana para reducir los factores de riesgo de padecer enfermedad cardiovascular consisten en descen-

der los niveles de colesterol plasmático, principalmente el asociado a lipoproteínas de baja densidad LDL, evitar la obesidad, reducir la incidencia de hipertensión arterial y disminuir la proporción de fumadores en la población. Todo ello se acompaña de unas recomendaciones dietéticas concretas, tales como un consumo de grasa que no debe superar el 30% del total calórico, limitando las grasas saturadas al 10%; una ingesta de colesterol en la dieta que no debe superar los 300 mg/día, lo que se logra restringiendo el consumo de huevos y productos animales, principalmente vísceras, carnes grasas y mariscos; un consumo de proteínas en torno al 15 % principalmente procedentes de carne magra, pescado y legumbres; y un consumo de carbohidratos próximo al 50% de valor calórico global, recomendando los ricos en fibra para ayudar a mantener el peso en los límites adecuados.

Todas estas recomendaciones se basan en estudios epidemiológicos en los que se ha encontrado una relación estadística entre alguno de los factores y la incidencia de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, no se puede olvidar que una relación estadística no tiene por qué implicar una relación causa-efecto, pues puede existir un tercer factor, no estudiado, que interaccione con las dos variables relacionadas. Así por ejemplo, en un estudio simplista realizado en el Bronx se podría deducir que hablar español produce Sida, por la alta incidencia de la enfermedad en el grupo de población hispana.

De la misma forma, se corre el riesgo de simplificar las aproximaciones al problema de la arteriosclerosis a los componentes mayoritarios de la dieta (grasas, hidratos de carbono, proteínas), cuando deficiencias de micronutrientes como vitaminas u otros antioxidantes podrían ser los desencadenantes de la situación.

Aunque no se puede negar la evidencia de la fuerte correlación positiva existente entre los altos niveles de colesterol plasmáti-

co y el riesgo de enfermedades cardiovasculares, no está tan clara su relación con la ingesta directa de ese colesterol en la dieta. La experimentación con dietas ricas en grasas animales puede llevar a corto plazo a un aumento de los niveles de colesterol, que se pueden minimizar por la adaptación biológica a largo plazo. En este sentido es conocido el ejemplo de la tribu Masai (6) que tiene bajos niveles de colesterol sérico y en LDL y baja incidencia de arteriosclerosis a pesar de una ingesta calórica de 3000 calorías con el 66 % proveniente de grasa animal y una ingesta diaria estimada de colesterol de 0,6 a 2 g diarios.

También cabe recordar aquí el caso reseñado por Kern (7) de un anciano de 88 años que presentaba unos niveles de colesterol en sangre totalmente normales (150-200 mg/dL) a pesar de ingerir diariamente unos 25 huevos, lo que supone un aporte de unos 5 g de colesterol/día.

Sin recurrir a casos tan extremos en USA, donde el consumo de huevos es muy frecuente, se han hecho numerosos estudios sobre su efecto sobre el colesterol sérico, por citar sólo alguno de ellos, el célebre estudio Framingham (8) demostró que no existe correlación entre consumo de huevos, colesterol sanguíneo y mortalidad cardiovascular.

Estos y otros muchos ejemplos ponen claramente de manifiesto la existencia en nuestro organismo de mecanismos capaces de contrarrestar cambios importantes de la cantidad de colesterol en la dieta, existiendo variaciones en la capacidad de respuesta de los distintos individuos. De todas formas, debido a estas contradicciones en línea con la mencionada "Paradoja francesa" se reforzó la hipótesis de que otros componentes minoritarios de la dieta podían ser los protectores del proceso arteriosclerótico y la teoría de la oxidación fue ganando consistencia experimental.

Las lipoproteínas humanas de baja densidad, LDL, son el principal transportador de colesterol en el torrente sanguíneo. Son partículas esféricas con un diámetro de alrededor de 22 nm y un peso molecular medio de 2,5 millones de Dalton. Su composición es 20 a 24 % de fosfolípidos, 9-10 % de colesterol libre, 40-44 % de colesterol esterificado 3-5 % de triglicéridos y 21-26 % de proteínas. Formando parte de estas especies se encuentran los ácidos grasos en un promedio de 2700 moléculas por partícula de LDL, de los que más de la mitad son ácidos grasos poliinsaturados, con dobles enlaces y, por tanto, especial facilidad para oxidarse.

Estudios, tanto *in vitro* como *in vivo*, sugieren que la aterogenicidad de las LDL está directamente relacionada con el proceso oxidativo (9). Las LDL oxidadas, resultantes de la oxidación de sus ácidos grasos, están implicadas en diversas etapas de la arteriosclerosis. Así, se ha demostrado que resultan tóxicas en cultivos celulares de células del endotelio, alterando tanto su estructura como su función (10). Un primer estadio en la arteriosclerosis es la adhesión de monocitos circulantes al endotelio, favorecida por la presencia de LDL oxidadas. Una vez que los monocitos se adhieren al endotelio, el siguiente paso en la formación de la lesión ateromatosa es la migración de estas células al subendotelio, también estimulada por la presencia de ox-LDL.

Las ox-LDL no son reconocidas por los receptores clásicos de las LDL, sino por los denominados "receptores basurero" (*scavengers*) de los macrófagos. De esta forma los macrófagos se van enriqueciendo en lípidos y transformando en células espumosas, iniciándose así el proceso aterogénico anteriormente descrito.

Por otra parte, las investigaciones sobre los factores dietéticos que influyen en la concentración de colesterol asociado a las LDL

han puesto de manifiesto que el consumo de grasas saturadas aumenta los niveles de LDL, mientras que el consumo de grasas poliinsaturadas disminuye estos niveles y el riesgo asociado de enfermedad cardiovascular. Pero este hecho contrasta con otro ya comentado: que esos mismos ácidos grasos poliinsaturados facilitan la oxidación de las LDL. Esta aparente contradicción puede resolverse con un mecanismo recientemente propuesto (11) basado en las variaciones de la permanencia en sangre de unas determinadas LDL.

Está establecido que el número de receptores celulares con alta afinidad por las LDL disminuye cuando el contenido en colesterol de la célula aumenta (metabolismo de autorregulación). Esta disminución en los receptores de LDL hace aumentar el tiempo requerido para eliminar esas lipoproteínas del plasma. Por ello, los individuos hipercolesterolémicos, con disminuido número de receptores de LDL, no sólo poseen mayores concentraciones de estas lipoproteínas en plasma que los individuos con niveles normales, sino que su aclaramiento es más lento. Ello hace que dichas LDL estén más tiempo expuestas a los posibles procesos de oxidación, lo que justifica el mayor riesgo.

De forma inversa a esta argumentación, los ácidos grasos poliinsaturados, al disminuir los niveles de LDL circulantes, incrementarían el número de receptores para ellas, acelerando su aclaramiento y disminuyendo sus posibilidades de oxidarse. Con ello se contrarrestaría el efecto negativo que tienen estos ácidos grasos poliinsaturados por su facilidad de experimentar oxidación.

La formación de ox-LDL es inhibida por la presencia en las propias LDL de antioxidantes. El antioxidante mayoritario en las LDL es el α -tocoferol (vitamina E) seguido de otros en menor proporción como el β -caroteno y licopeno. La eficacia de estos antioxi-

dantes endógenos se puede incrementar por la acción de otros exógenos, como la vitamina C o los flavonoides.

Los datos existentes que apoyan esta teoría son múltiples y de diversa procedencia:

1.- Estudios *in vitro*

Aparte de los estudios, ya citados, en cultivos celulares, Esterbauer (12) fue el primero en estudiar la velocidad de oxidación de las LDL generando los radicales libres *in vitro* lo que ha permitido comparar el efecto de diversos factores en el proceso.

Así Hans y col. (12) han descrito que la suplementación de 20 voluntarios (hombres y mujeres) con vitamina E con cantidades tan pequeñas como 25 mg/día, que se pueden lograr con alimentos naturales ricos en esta vitamina, aumenta la resistencia de sus LDL a la oxidación *in vitro*.

A su vez, otros autores (14) han comprobado que la adición de antioxidantes contenidos en el aceite de oliva virgen a LDL sometidas a oxidación retarda el proceso.

En este tema también tenemos experiencia propia, ya que desde hace tres años venimos trabajando, en colaboración con los Dres. Bonet, Castro y Herrera y las Prof. Viana y Otero, en el estudio de la cinética de oxidación de las LDL *in vitro* y factores que modifican esta velocidad. Así hemos comprobado que los flavonoides protegen a estas lipoproteínas de la oxidación, haciendo más lenta la reacción y retardando la desaparición de su principal antioxidante, la vitamina E (15). Estudios similares los hemos realizado con la vitamina C. En la misma línea se está estudiando cómo concentraciones

crecientes de glucosa afectan a la velocidad de oxidación de las LDL con objeto de justificar la mayor incidencia de arteriosclerosis en individuos diabéticos y proponer una posible prevención aumentando su contenido en antioxidantes.

2.-Estudios en animales:

Existen más de una docena de estudios en animales experimentales conducentes a probar la hipótesis de que los antioxidantes retrasan el proceso arteriosclerótico:

Tres de ellos, con conejos, monos y gallinas sometidos a condiciones experimentales en que se les ha inducido la arteriosclerosis, han descrito regresiones en las lesiones ateromatosas de los animales alimentados con suplementos de vitamina E frente a los controles (16). Los cobayas, que son animales deficientes en vitamina C, se ha probado que desarrollan arteriosclerosis y las lesiones incipientes experimentan regresión cuando se alimentan con suplementos de esta vitamina (17). Varios experimentos han probado el efecto de potentes antioxidantes de origen no natural, como el probucol, demostrando la disminución de las lesiones arterioscleróticas (18).

De igual forma, en nuestro laboratorio hemos encontrado que las ratas gestantes sometidas a condiciones en las que se les provoca la diabetes, que es una situación en que se incrementa el estrés oxidativo, tienen embriones con niveles más bajos de vitamina E que las correspondientes controles y este efecto se ha podido relacionar con la mayor tendencia a la teratogénesis que se presenta en la diabetes gestacional (19).

3.-Estudios en el hombre:

Existen diversidad de estudios que, utilizando distintas técnicas, tratan de establecer relaciones entre la ingesta o el nivel de antioxidantes en el hombre y la menor incidencia de enfermedades cardiovasculares.

Entre los estudios prospectivos cabe destacar el U.S. Nurses' Health Study (20) en el que 87.000 enfermeras fueron seguidas durante 8 años; en otro estudio similar (21) 39.000 profesionales varones fueron seguidos durante 4 años. En un estudio longitudinal en Finlandia (22) más de 5.000 personas entre hombres y mujeres fueron seguidos durante 14 años. En estos tres grandes estudios los datos epidemiológicos sugieren que altos niveles de ingesta de vitamina E, ya sea de la dieta o de suplementos, durante más de dos años se asocian a un menor riesgo de enfermedades cardiovasculares, que como promedio llega a ser del 50%, mientras que el β -caroteno y la vitamina C están más débilmente asociados.

En otro tipo de estudios se analizan grupos más pequeños de población, pero se cuantifican parámetros más precisos, utilizando datos analíticos. Así Gey y colaboradores (23) partiendo de un grupo de 100 individuos sanos representativos de 16 poblaciones europeas, no detectaron correlación entre los factores clásicos de colesterol total y presión sanguínea y la mortalidad cardiovascular, mientras que sí se observa una fuerte correlación inversa con los niveles de vitamina E.

Mancini y col. (24) establecieron un estudio comparativo de la ingesta diaria y la situación antioxidante de un grupo de jóvenes sanos en Nápoles (sur de Italia) y Bristol (UK), resultando que el grupo de Nápoles tiene un consumo más elevado de tomate, mayor proporción de ácidos grasos monoinsaturados (del aceite de oliva) y mayor nivel de vitamina E y β -caroteno que el grupo de Bristol, coin-

ciendo con niveles más bajos de diversos índices de peroxidación lipídica. Los autores del estudio asocian estos resultados al menor riesgo de enfermedades coronarias en la zona de Nápoles.

Partiendo de estos precedentes el "Cambridge Heart Antioxidant Study" (CHAOS) (25) se propuso verificar la hipótesis de que el tratamiento con una elevada dosis de vitamina E reduciría el riesgo de infarto de miocardio en pacientes con evidencia angiográfica de arteriosclerosis coronaria. Los resultados demostraron una importante disminución de la incidencia de infarto de miocardio no mortal en el grupo tratado con vitamina E, frente al que recibía un placebo (14 casos vs 64 en unos 1000 individuos por grupo). En la misma línea Holvoet del Centro de Biología Molecular y Vascular de la Universidad de Leuven (Bélgica) (26) ha publicado un trabajo sobre el papel de las lipoproteínas oxidadas en la arteriosclerosis con la conclusión de que la prevención de la oxidación de las LDL podría ser el camino más eficaz para inhibir la formación de trombos y disminuir la susceptibilidad a los cambios degenerativos del endotelio.

Por otro lado, el Zutphen Elderly Study (27) es el primer estudio epidemiológico que relaciona el consumo de flavonoides en la dieta, principalmente procedentes de té, cebolla y manzana con la mortalidad por enfermedad coronaria, encontrando una fuerte correlación inversa. También existe esa correlación, pero más débil con la incidencia del infarto de miocardio.

En otro reciente estudio (28) 5133 hombres y mujeres finlandeses de edades comprendidas entre 30 y 69 años, carentes de enfermedades cardiovasculares al inicio del estudio, que fueron seguidos durante más de 26 años, mostraron una fuerte correlación inversa entre ingesta de alimentos con alto contenido en flavonoides y enfermedades coronarias.

Respecto a los flavonoides interesa destacar que son compuestos fenólicos de origen vegetal especialmente abundantes en la uva (1% en peso de parte comestible fresca), que no se pierden en el proceso de elaboración del vino, por lo que se mantienen en él. También se presentan los flavonoides en la aceituna y se mantienen en el aceite. Estas sustancias llegan a constituir los antioxidantes más abundantes de la dieta mediterránea.

CÁNCER

Un tumor se define como una masa de tejido anormal cuyo crecimiento excede al del tejido normal, está descoordinado de él, y continúa su crecimiento después de que el estímulo que da lugar a su inicio haya terminado. La clasificación más importante de los tumores es la de "benignos" y "malignos". Las células de los tumores benignos permanecen en su lugar de origen formando una cápsula de material fibroso que comprime los tejidos cercanos. Los tumores benignos raramente matan, salvo que compriman excesivamente un órgano vital o produzcan una anormal secreción de hormonas. Los tumores malignos o cancerosos son aquellos cuyas células invaden a través del torrente sanguíneo y el sistema linfático otras zonas causando tumores secundarios (metástasis).

El proceso de conversión de una célula normal en cancerosa se llama carcinogénesis y los agentes que la inducen carcinógenos. El proceso de carcinogénesis sigue un mecanismo complejo en el que pueden intervenir múltiples factores desde la predisposición hereditaria a los factores ambientales. En la etapa de iniciación se produce una alteración del DNA por reacción con el carcinógeno. Es indudable que los oxidantes, con su alta reactividad, pueden actuar tanto en esta etapa como en las de promoción y progresión. De hecho, se están

poniendo a punto métodos de medida de productos de oxidación del DNA como marcadores de este tipo de enfermedades, tema sobre el que, en nuestro equipo, se han dado también los primeros pasos.

Desde que los radicales libres se asociaron al proceso cancerígeno, comenzó a estudiarse el efecto de los antioxidantes, comprobándose que algunos de ellos inhiben determinadas etapas, o todas, de la carcinogénesis y en concreto las vitaminas C y E parecen ser efectivas en la etapa de iniciación de ciertos tumores (29).

En un reciente trabajo (30) se han puesto de manifiesto las propiedades inhibidoras de la vitamina E y el β -caroteno en la carcinogénesis de la cavidad oral, el sexto tipo de cáncer más frecuente en el mundo y su capacidad para producir la regresión de las lesiones pre-malignas. De igual forma se destacan varios estudios epidemiológicos en los que bajos consumos de estas sustancias se asocian a un mayor riesgo de cáncer.

Otro estudio referido al cáncer de mama (31) pone de manifiesto que esta enfermedad afecta a una de cada ocho mujeres americanas, siendo esta proporción menor de la mitad en algunos países mediterráneos. El autor señala como factores protectores de la dieta, una vez más, el bajo consumo de grasas saturadas sustituidas por las monoinsaturadas, y el elevado consumo de verduras y frutas.

Sería prolijo seguir enumerando otras enfermedades, de menor incidencia que las citadas, y cómo su desarrollo se ve afectado por los radicales libres y por tanto se verían beneficiadas del efecto protector de los antioxidantes.

En los individuos sanos existe un delicado balance entre radicales libres y antioxidantes que se puede favorecer con una dieta

saludable, y sólo en condiciones patológicas como la diabetes, u otras enfermedades que producen un estrés oxidativo, ya citadas, cabe justificar la conveniencia de los suplementos con vitaminas u otros antioxidantes.

SITUACIÓN EN ESPAÑA

Llegados a este punto, parece que está claro que la llamada dieta mediterránea se considera una dieta saludable. España se encuentra ubicada en esta área geográfica y se ha considerado tradicionalmente que su dieta se ajusta en lo fundamental a lo anterior. Pero nuestro histórico aislamiento internacional, también ha tenido la consecuencia de que España raramente aparezca en los estudios comparativos realizados hasta hace pocos años. Por ello cabe citar el trabajo de Moreiras-Varela publicado en 1989 (32) y el de Rodríguez Artalejo y col. en 1996, entre otros, en el que analizan la evolución del consumo de alimentos en España durante varios años. En este último estudio, correspondiente al periodo 1940-1988, se llega a la conclusión de que la dieta española en los años sesenta se ajustaba muy bien al patrón mediterráneo, mientras que en la década de los ochenta se ha separado algo de él. Esta desviación coincide con la aceleración de nuestro desarrollo económico y corresponde fundamentalmente a un importante aumento en el consumo de proteínas y lípidos, desplazando parcialmente a los hidratos de carbono. Simultáneamente a estos cambios globales existen otros cambios cualitativos de especial importancia. En primer lugar, el aumento en el consumo de carnes ha hecho que los aceites hayan dejado de ser el principal contribuyente de lípidos a la dieta, a diferencia de lo que ocurre en el patrón mediterráneo típico, incorporando grasas menos saludables, las saturadas. En segundo lugar, el aceite de oliva ha perdido su papel hegemónico como grasa culinaria, debido al incremen-

to en el consumo de aceites de semillas, de precio más reducido.

No está muy claro el papel que pueda ejercer este cambio en el contenido y tipo de grasa de nuestra dieta en el riesgo de la enfermedad cardiovascular. Hay estudios que enfatizan el papel del ácido oleico del aceite de oliva reduciendo la colesterolemia total y elevando los niveles de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), a diferencia de los ácidos grasos poliinsaturados (34,35). Sin embargo estos resultados no han sido reproducidos en forma consistente y se desconoce el mecanismo por el que el aceite de oliva puede ejercer sus efectos. Por ello el estudio comparativo del efecto de dietas enriquecidas con distintos tipos de aceites en animales experimentales es una de las líneas de investigación que actualmente se desarrollan en nuestro Departamento.

Los cambios que han acompañado al desarrollo económico de la humanidad y al de los países industrializados a lo largo de este siglo, no han impedido que en España se haya mantenido un consumo importante de frutas y hortalizas, pescados y aceites ricos en grasas no saturadas que nos sitúan razonablemente dentro de los parámetros de la dieta mediterránea. Ello puede, entre otras, ser la razón por la que, a pesar de las desviaciones dietéticas que hemos comentado, la incidencia de enfermedades cardiovasculares en nuestro país continúe siendo considerablemente más baja que la de otros países occidentales (36, 37).

En la década de los cuarenta el reto de los gobiernos era producir suficiente cantidad de alimentos a bajo precio para dar de comer a la población, resolviendo las situaciones generales de malnutrición. En la actualidad se trata de pasar de la cantidad a la calidad, favoreciendo que las decisiones sobre la adquisición de hábitos alimentarios saludables sean más fáciles difundiendo los conoci-

mientos científicos disponibles, potenciando su desarrollo y formulando políticas aceptables para la población compatibles con los intereses de numerosos grupos económicos y sociales.

Así pues, estamos viviendo lo que se ha dado en llamar la "Tercera Revolución en nutrición". La primera fue el descubrimiento de las vitaminas y la asociación entre la dieta y la salud pública; la segunda el desarrollo de la agricultura como ciencia y la tercera un nuevo resurgir de la nutrición en la salud pública desde el punto de vista preventivo.

En este sentido la "Dieta Mediterránea" no sólo es variada y basada en una rica cocina de siglos, sino que además incluye una combinación de puntos favorables: tiene un contenido en sal limitado, ya que ésta se añade en la cocina y no durante el procesado de los alimentos, es baja en ácidos grasos considerados perjudiciales y proporciona un gran aporte de moléculas bioactivas captadoras de radicales libres, por lo que es considerada en muchos aspectos idónea para mantener la salud y la longevidad

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970; 41 (suppl 1): 1-211.
- 2.-Willett W. C.; Sacks F.; Trichopoulou A. y col. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995; 61 (suppl) 1402S-6S.
- 3.-Katan M. B.; Zock P. L. y Mensink R.P. Dietary oils, serum lipoproteins, and coronary heart disease *Am. J. Clin Nutr.* 1995; 61 (suppl 1) 1368s-1373s.

4.-Nestle M. Mediterranean diets: historical and research overview. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995; 61 (suppl) 1313s-20s.

5.-Renaud S.; Lorgerl M. Wine, alcohol platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *The Lancet* 1992; 339; 1523-1526.

6.-Stebbens W. E. Diet and Atherogenesis. *Nutr. Rev.* 1989; 47 (1) 1-11.

7.-Kern F. Normal plasma cholesterol in an 88-year-old man who eats 25 eggs a day. *New Eng J. of Med.* 1991; 324 (March 28) 896-899.

8.-Dawber T.R.; Nickerson R.J.; Brand F.N. y Pool J. *Am. J. Clin. Nutr.* 1982; 36; 617-625.

9.-Steinberg D.; Parthasarathy S.; Carew T. E. y col. Beyond cholesterol. *New Eng J. of Med.*; 1989; 320: 915-924.

10.-Steinbrecher U. P.; Zhang H.; Lougheed M.; Role of oxidatively modified LDL in atherosclerosis. *Free Rad. Biol. Med.* 1990; 9: 155-168.

11.-Walzen R.L.; Watkins S.; Frankel E.N.; Hansen R.J.; German J.B. Older plasma lipoproteins are more susceptible to oxidation. *Proc. Natl: Acad. Sci. USA* 1995; 92: 7460-7464.

12.-Esterbauer H.; Dieber-rotheneder M.; Waeg G.; Striegl G.; Jürgens G. Biochemical, structural and functional properties of oxidized low-density lipoprotein. *Chem Res. Toxicol.* 1990; 3 (2) 77-92.

13.-Hans M.G.; Duyvenvoorde W.; Buytenhek R. y col. Supplementation with low doses of vitamin E protects LDL from lipid peroxidation in men and women. *Art. Throm. Vasc. Biol.* 1995; 15 (3) 325-333.

14.-Visioli F.; Bellomo G.; Montedoro G.; Galli C. Low density lipoprotein oxidation is inhibited in vitro by olive oil constituents. *Atherosclerosis* 1995; 117 (1): 25-32.

15.-Viana M.; Barbas C.; Bonet B.; Bonet M.V.; Castro M.; Fraile V.; Herrera E. In vitro effects of a flavonoid-rich extract on LDL oxidation. *Atherosclerosis* 1996; 123: 83-91.

16.-Smith T.L.; Kummerow F.A.; Effect of dietary vitamin E on plasma lipids and atherogenesis in restricted ovulatory chickens. *Atherosclerosis* 1989; 75: 105-109.

17.-Willis G.C. The reversibility of atherosclerosis. *Can. Med. Assoc. J.* 1957; 77: 106-109.

18.-Kita T.; Nagano Y.; Yokode M.; Ishi K. y col. Probucol prevents the progression of atherosclerosis in Wantanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1987; 84: 7725-7729.

19.-Viana M.; Herrera E.; Bonet B. Teratogenic effects of diabetes mellitus in the rat. Prevention by vitamin E. *Diabetologia*. En prensa.

20.-Stamler J.; Hennekens C.H.; Manson J.E.; y col. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N. Eng. J. Med.* 1993; 328: 1444-9.

21.-Rimm E.B.; Stampfer M.J. Ascherio A. y col. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men . N. Eng. J. Med. 1993; 328: 1450-6.

22.-Knekt P.; Reunanen A.; Jarvinen R.; Seppanen R. ; Heliövaara M.; Aromaa A. Antioxidant vitamin intake and coronary mortality in a longitudinal population study. Am. J. Epidemiol. 1994; 139: 1180-90.

23.-Gey K.F.; Puska P.; Jordan P.; Moser U.K. Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. Am. J. Clin Nutr. 1991; 53: 326S-34S.

24.-Mancini M.; Parfitt V.J.; Rubba P. Antioxidants in the mediterranean diet. Can. J. Cardiol. 1995; 11(suppl G) 105G-109G.

25.-Stephens N.G.; Parson A.; Schofield P.M.; Kelly F. y col. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). The Lancet 1996; 347: 781-86.

26.-Holvoet P.; Collen D. Oxidized lipoproteins in atherosclerosis and thrombosis. The FASEB J. 1994;8:1279-84.

27.-Hertog M.G.L.; Feskens E.J.M.; Hollman P.C.H.; Katan M.B.; Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. Lancet 1993; 342: 1007-11.

28.-Knekt P.; Jarvinen R.; Reunanen A.; Maatela J. Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study. BMJ 1996; 312:478-481.

29.-Slaga T.J. Inhibition of the induction of cancer by antioxidants. *Nutr. and Biot. in Heart Dis. and Cancer* 1995; Longenecker Plenum Press 167-174.

30.-Garewal H. Antioxidants in oral cancer prevention. *Am J. Clin. Nutr.* 1995; 62 (suppl): 1410S-6S.

31.-Walker A.R.; Walker B.F.; Stelma S. Is breast cancer avoidable? Could dietary changes help?. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 1995; 46(4): 373-81.

32.-Moreiras; Varela O. The Mediterranean diet in Spain. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1989; 43 Suppl 2: 83-7.

33.-Rodríguez Artalejo F.; Banegas J.R.; Graciani M.A.; Hernández Vecino R.; Rey Calero J. El consumo de alimentos y nutrientes en España en el periodo 1940-1988. Análisis de su consistencia con la dieta mediterránea. *Med. Clin. (Barc.)* 1996; 106: 161-168.

34.-Mata P.; Garrido J.A.; Ordovas J.M.; Blazquez E.; Alvarez-Sala L.a.; Rubio M.J.; Alonso R.; Oya M. Effect of dietary monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins and apolipoproteins in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 1992; 56:77-83.

35.-Grundy S.M. Monounsaturated fatty acids and cholesterol metabolism: implications for dietary recommendations. *J. Nutr.* 1988; 119: 529-553.

36.-Serra-Majem L.; Ribas L.; Tresserras R.; Ngo J.; Salleras L. How could changes in diet explain changes in coronary heart disease mortality in Spain? The Spanish paradox. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995; 61 (suppl): 1351S-9S.

37.-Helsing E. Traditional diets and disease patterns of the Mediterranean, circa 1960. Am. J. Clin. Nutr. 1995; 61 (suppl): 1329S-37S.