

Antioxidantes y nutrición

Miguel Angel Losada (farmacéutico)

Antioxidants and nutrition. LOSADA MA:

Keywords: oxidative stress, free radicals, antioxidants, vitamins, diet

English Abstract: The 5 % of inhaled oxygen becomes free radicals that damage lipids, proteins and DNA. Other noxious factors like po-

llution increase the oxidative stress.

The human body have enzymatic mechanisms against free radicals. Also antioxidants substances coming from diet work against oxidative stress. These substances are tocopherol, carotenoids, ascorbic acid, bioflavonoids and

selenium. So, diet is important to prevent the oxidative damages.

The pathologic processes related to oxidative stress are ageing process, cardiovascular conditions, cancer, and ocular diseases.

INTRODUCCIÓN

El ser humano, al igual que el resto de los seres aerobios, se ha adaptado a vivir en contacto con el oxígeno. De hecho sus funciones metabólicas no serían posible sin la presencia de este elemento. Más del 95 % del oxígeno inhalado se utiliza para la síntesis de ATP. Aproximadamente el 5 % restante se transforma en radicales superóxido, hidropéroxido e hidroxilo. Esto le confiere un marcado carácter tóxico, y potencialmente puede causar graves lesiones en el organismo.

Ante esta paradoja se han planteado diferentes hipótesis y hoy en día es bien conocido que nuestro organismo está dotado de mecanismos capaces de defendernos de la acción oxidativa y de reparar las lesiones producidas. El balance resultante entre los factores prooxidantes que actúan en el organismo y la capacidad de defensa ante la acción oxidativa es lo que se denomina hoy "estrés oxidativo".

Además de la acción específica del oxígeno, hoy en día nuestro organismo se ve sometido, fruto del ambiente que nos rodea, a una serie de elementos agresores capaces de generar un sinnúmero de agentes radicalarios. Se trata del aumento de radiaciones UV a causa de los agujeros en la capa de ozono, utilización masiva de pesticidas y fertilizantes, aguas contaminadas, lluvia ácida, radiaciones, polución, etc. Ante esta situación cabe pensar que las defensas del organismo pueden no ser suficientes para contrarrestar la agresividad del entorno.

De hecho, hoy se relacionan una serie de patologías a la acción de los radicales libres. La aterosclerosis, enfermedades broncopulmonares, cataratas, lesiones musculares, inflamación y probablemente el envejecimiento serían manifestaciones del daño oxidativo producido sobre lípidos, proteínas y ADN.

Los mecanismos protectores del organismo actúan mediante una dotación enzimática (catalasas, SOD, glutatión peroxidasa, etc.) y también utiliza otro tipo de sustancias antioxidantes presentes en la dieta, algunas con carácter vitamínico. Este último grupo de sustancias es precisamente objeto de numerosos estudios con el fin de valorar los resultados de su suplementación dietética.

ESTRES OXIDATIVO

Oxidación y Radicales Libres

Químicamente hablando, la oxidación se refiere a fenómenos de transferencia de electrones, concretamente en pérdida. En los sistemas biológicos este fenómeno es común y se produce mediante la participación de enzimas (oxigenasas y deshidrogenasas) que se encuentran en las mitocondrias y constituyen diferentes etapas de la cadena respiratoria.

Un Radical Libre es una estructura química que posee un electrón desapareado, bien por ganancia o por pérdida. Este hecho le confiere una alta inestabilidad capaz de iniciar reacciones químicas en cadena donde cada molécula reacciona con la siguiente buscando la estabi-

lidad. A nivel celular el daño se manifiesta principalmente por desestabilización de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) a nivel de membrana. La peroxidación de los AGPI puede dañar proteínas y lípidos alterando la estructura y la función de las membranas celulares.

ESPECIES RADICALARIAS DEL OXÍGENO

Anión Superóxido ($O_2 \cdot^-$)

Se forma en las células aerobias y puede ser precursor de radicales hidroxilos.

Peróxido de Hidrógeno (H_2O_2)

No se considera un radical puro y posee baja reactividad. En presencia de metales redox (Fe o Cu) puede dar la reacción de Fenton liberando importantes cantidades del radical hidroxilo.

Radical Hidroxilo ($OH \cdot$)

Es el que mayor toxicidad produce. Puede causar lesiones a nivel de ADN; es responsable de la peroxidación lipídica.

Radical Hidropéroxilo ($H_2O_2 \cdot^-$)

Se forma a partir de la protonación del anión Superóxido. Puede atacar a los ácidos grasos y se sospecha que puede ser el responsable de la peroxidación lipídica de las LDL.

Oxígeno Singlete (1O_2)

No existen evidencias de su formación en condiciones fisiológicas. Se cree que se origina en los sistemas de peroxidación lipídica.

Radical Peróxido (ROO·)

Se produce por ataque de las especies radicalarias del oxígeno sobre ácidos grasos insaturados, generando reacciones en cadena.

FUENTES DE RADICALES LIBRES

Fuentes internas

Mitocondria, retículo endoplásmico, núcleo, bicapa lipídica de las membranas, peroxisomas, liposomas.

Fuentes externas

Humo del tabaco, contaminantes ambientales, radiación, luz ultravioleta, fármacos, pesticidas, disolventes industriales, ozono, ...

MECANISMOS ANTIOXIDANTES

Con la finalidad de contener el daño oxidativo, nuestro organismo está dotado de mecanismos protectores capaces de reaccionar con los radicales libres (scavengers), o bien de disminuir el estado energético (quencher).

Enzimas

- Superóxido Dismutasa (SOD): Cataliza la destrucción del radical Superóxido.

- Catalasa: Reduce el Peróxido de Hidrógeno en agua.

- Glutation Peroxidasa (GSHPx): Reduce el Peróxido de Hidrógeno y descompone los hidroperóxidos lipídicos. También revierte la oxidación de los grupos sulfhidrilo de las proteínas.

- Ciclo de las Pentosas Fosfato: Se genera NADPH+H, necesario para mantener las concentraciones de Glutation reducido.

Moléculas con propiedades antioxidantes

- Glutation. Además de participar en reacciones enzimáticas, al igual que otros Tioles, actúa como antioxidante intracelular. También protege las membranas celulares neutralizando las peroxidases lipídicas.

- Ubiquinol. Participa en la cadena respiratoria y contribuye a regenerar la vitamina E oxidada.

NUTRIENTES ANTIOXIDANTES

Vitamina E

Se trata de un grupo de tocoferoles y tocotrienoles biológicamente activo. El α -Tocoferol es el de mayor actividad. Las fuentes alimentarias de los tocoferoles en orden decreciente son las siguientes:

- frutos secos (almendra, avellana,..)
- aceites (germen de trigo, semilla de girasol, semilla de algodón, cártamo, etc.)
- margarinas
- hortalizas y verduras
- cereales

El mecanismo concreto de su acción antioxidante no está del todo dilucidado. La hipótesis más probable se basa en que el tocoferol reacciona con los radicales peróxido (ROO·) interrumpiendo la reacción en cadena, tal como aparece en el esquema de la Figura 1.

Aunque pueden actuar otros tocoferoles, el α -Tocoferol es uno de los antioxidantes lipídicos más activos. El ácido ascórbico y el glutatión reducido pueden regenerar el α -Tocoferol a partir del radical tocoferilo. Además la vitamina E actúa en sinergia con otros sistemas como la Glutation Peroxidasa, Catalasa y SOD.

Carotenoides

Se trata de pigmentos ampliamente repartidos por la naturaleza (se han caracterizado más de 600). Dan colores amarillos, anaranjados o rojos.

Químicamente se dividen en dos grupos: carotenos y xantofilas u oxicarotenoides. Dependiendo de su acción provitamínica los carotenos se subdividen en dos grupos: provitamínicos (α , β y γ carotenos) y no provitamínicos (licopeno, fitoeno, fitoflueno).

Las xantofilas también se dividen en provitamínicas (β -criptoxantina) y no provitamínicas (luteína, zeaxantina, can-

taxantina, equinenona).

Las fuentes alimentarias son numerosas:

- Hortalizas (zanahoria, tomate, calabaza, pimiento rojo,..)
- Frutas (albaricoque, naranja, plátano, sandía, melón, melocotón, manzana, etc.)
- Vegetales de hoja verde (espinaca, berza, lechuga, endivia, achicoria, escarola, acelga, brócoli, etc.)
- Algas unicelulares (spirulina, chlorella, dunaliella)

Su acción antioxidante se fundamenta en la capacidad de actuar como agentes fotoprotectores frente a la luz y el oxígeno. Inactivan moléculas excitadas electrónicamente ("quenching"), oxígeno singlete y radicales hidroperóxidos. Químicamente esta capacidad está relacionada con el sistema de dobles enlaces y sus grupos funcionales. No existe relación entre capacidad antioxidante y actividad provitamínica.

Los carotenoides más comunes son los siguientes:

- β -caroteno: Es el más abundante y con mayor actividad provitamínica. A diferencia de la vitamina A posee una intensa actividad antioxidante.

- α -caroteno: Presenta menor actividad provitamínica.

- β -criptoxantina: Posee actividad provitamínica y se encuentra en los cítricos.

- Luteína: Presente en hojas verdes, no posee actividad provitamínica pero es un potente antioxidante.

- Licopeno: Tiene una actividad "quencher" dos veces más potente que el β -caroteno. No posee actividad provitamínica.

- Zeaxantina: Participa en la inhibición de la transformación neoplásica celular.

Acido ascórbico

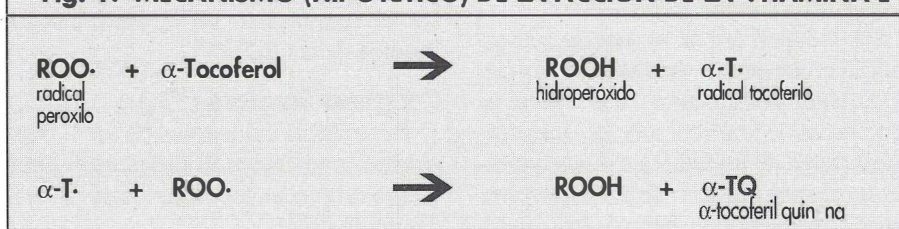
A diferencia de los carbohidratos metabolizables, su forma activa es el isómero L. Aunque también se encuentra en tejidos animales, sus fuentes alimentarias por excelencia son los vegetales frescos:

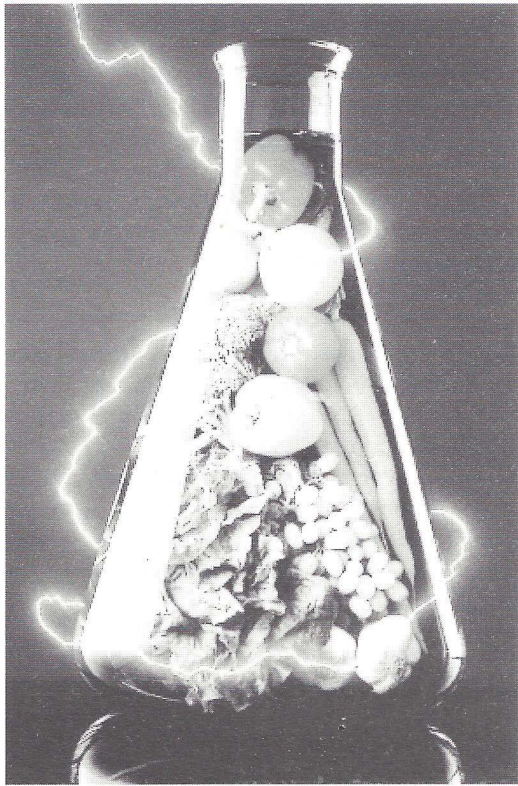
- Frutas (acerola, kiwi, grosella, fresa, lima, limón, pomelo, naranja, etc.)
- Verduras (pimiento, col rizada, perejil, nabo, col de Bruselas, etc.)

Es un agente reductor que cede fácilmente iones hidrógeno. Produce el ácido dehidroascórbico (forma oxidada) que es igualmente activa e interconvertible. Su posterior hidratación da una forma inactiva (ácido 2,3-diceto-L-gulónico).

Su capacidad antioxidante se basa en su poder óxido-reductor. Juega un papel

Fig. 1. MECANISMO (HIPOTÉTICO) DE LA ACCIÓN DE LA VITAMINA E





Bioflavonoides

Se trata de pigmentos fenólicos propios de plantas superiores. Existen más de 3.000 y dan coloraciones rojas, azules y amarillas. No se consideran propiamente vitaminas, puesto que no se ha podido demostrar que resulten indispensables para el hombre.

Están implicados en el mantenimiento de la integridad de la pared vascular, ya que reducen su fragilidad y permeabilidad. También ejercen una acción inmunomoduladora e inducen la síntesis de interferón a nivel de las células NK o células asesinas (*Natural Killers*). Por último, también influyen sobre la utilización de la vitamina C, sobre la que también ejercen una protección oxidativa.

Sus fuentes nutricionales son amplias. Hoy se presta especial atención a los derivados de los siguientes alimentos:

- Cítricos (naranja, limón, pomelo)
- Mirtilo
- Uva negra (piel, semilla)
- Fruto del *Ribes nigrum*
- Própolis

Su estructura secundaria polifenólica le confiere una marcada actividad antioxidante como scavenger. Por otra parte muchos flavonoides pueden quelar iones metálicos que catalizan reacciones generadoras de radicales libres.

PATOLOGIAS ASOCIADAS AL ESTRÉS OXIDATIVO

Envejecimiento

Una de las teorías que explicarían el envejecimiento parte del estrés oxidativo. Cuando se produce un desequilibrio entre las especies radicalarias y los mecanismos protectores, las membranas celulares, proteínas y ácidos nucleicos sufren daños irreparables.

La acumulación progresiva de microlesiones celulares conduciría a una merma progresiva de las funciones orgánicas. Esta teoría está apoyada por diversos argumentos tales como la elevación de los marcadores de la peroxidación lipídica con la edad (lipofusina y malonaldehído -MDA-) y disminución, también con la edad, de enzimas protectores contra radicales libres (SOD, GSPHx y Catalasa).

En diferentes estudios experimentales en animales se han correlacionado defi-

ciencias séricas de vitamina E y Licopeno con alteraciones tisulares propias del envejecimiento (acumulación de lipofusina en gran variedad de tejidos, distrofia neuroaxonal, pérdidas de función muscular y aumento de creatinuria, descenso de respuesta inmune, degeneración macular, etc.)

Patología cardiovascular

Además de la dieta desequilibrada, hoy en día se sugiere que la oxidación juega un papel importante en este tipo de patologías. Experimentalmente se ha correlacionado la intensidad de oxidación de las LDL con la iniciación y progresión de la aterosclerosis. También se ha demostrado que los AGPI oxidados dañan el endotelio vascular y células cardiacas.

El carácter protector de la vitamina E ha sido refrendado en diferentes estudios, demostrándose que su suplementación o bien niveles séricos elevados disminuían notablemente patologías coronarias agudas y porcentajes de mortalidad. En Estados Unidos se realizó un estudio con 40.000 varones profesionales sanitarios, y otro con 87.000 enfermeras. Los resultados demostraron una reducción de ataques cardiacos del 40 % en el primer estudio y del 34 % en el segundo, en los grupos suplementados con tocoferol.

En estudios experimentales con animales también se han valorado los efectos positivos tanto de la suplementación con vitaminas C, E y β -caroteno como de las dietas ricas en frutas y verduras. Singh y col. administraron una dieta rica en grasas saturadas a tres grupos de animales. Además complementaron la dieta de un grupo con frutas y verduras, y la de otro con vitaminas antioxidantes (C, E y beta-caroteno). Los resultados concluyeron que estos dos grupos no mostraron niveles importantes de peróxidos lipídicos ni efectos adversos; además en el grupo suplementados con frutas y verduras se observó un descenso de los niveles lipídicos en sangre. El grupo control pereció a causa de una trombosis coronaria precipitada.

Los antioxidantes no nutrientes, tales como los bioflavonoides, extractos de plantas aromáticas (romero, salvia, tomillo), hortalizas (ajo, cebolla) y polifenoles presentes en el café, té y vino tinto (resveratrol) también han sido objeto de estudio. Frankel (1993) describe una potente acción antioxidante de los polifenoles presentes en el vino tinto frente a la oxidación de las LDL humanas. Este

importante en el equilibrio del balance redox del organismo. Actúa a nivel de la interface de la membrana y esto permite la sinergia con la vitamina E y el β -caroteno. Otro efecto protector está relacionado con la inhibición de la formación de nitrosaminas.

Selenio

Se trata de un oligoelemento altamente tóxico pero esencial para el organismo. Los bajos niveles séricos se han relacionado con diferentes patologías como cáncer, cardiomiopatías, fibrosis cística, infertilidad, etc. En los alimentos el Se se encuentra como Selenometionina o Selenocisteína. Se trata de formas menos activas que las inorgánicas pero más biodisponibles. Sus fuentes dietéticas son las siguientes:

- Levadura de cerveza
- Cereales integrales
- Hortalizas (ajo, cebolla, brócoli, ...)
- Carnes, pescados y mariscos
- Setas
- Espárragos
- Derivados lácteos

Su carácter antioxidante se debe principalmente a que actúa como cofactor de la Glutathion Peroxidasa (scavenger de los radicales hidropéroxilos). Su acción también está ligada a la de la vitamina E, pues hasta cierto punto pueden ser intercambiables para revertir estados patológicos de origen carencial.

hecho justificaría la llamada "Paradoja Francesa", según la cual en ciertas zonas de Francia que en las que se consume habitualmente vino tinto, la tasa de patologías coronarias sería significativamente inferior a la de otros países con una ingesta en grasas comparable.

Otro proceso ligado con el daño oxidativo es el proceso de lesión isquemia/reperfusión, ya que se producen una gran cantidad de formas radicalarias del O₂ que puede sobrepasar fácilmente la capacidad enzimática de protección celular. Se ha sugerido que la suplementación de los pacientes con vitamina C podría ser beneficiosa.

Cáncer

Es difícil examinar la influencia de un factor nutricional en la génesis de patologías tan complejas y multifactoriales como el cáncer. Hoy se admite que un 35 % de los cánceres está relacionado con factores dietéticos.

Se ha postulado que los radicales libres y los peróxidos lipídicos están directamente relacionados con la etiología del cáncer, ya que pueden causar lesiones en el DNA provocando mutaciones.

En los procesos inflamatorios crónicos se producen gran cantidad de radicales con capacidad mutagénica.

En cuanto a la relación entre antioxidantes y cáncer, existen numerosos estudios epidemiológicos que relacionan la ingesta elevada de frutas y verduras con incidencias bajas en procesos cancerosos. Los antioxidantes serían capaces de, además de frenar el proceso oxidativo, regresar la lesión precancerosa o bien de impedir el estadio final de la carcinogénesis. Langseth (1995), en una recopilación de 156 estudios epidemiológicos, observó que 128 mostraban una asociación estadísticamente significativa entre alto consumo de vegetales y menor incidencia de cánceres.

Se cree que la vitamina C, E, carotenoides y Se serían los agentes protectores más importantes. Pero no hay que olvidar que las hortalizas, verduras y frutas también son una fuente de otras sustancias bioactivas y fibra dietética, que también tendrían una incidencia directa sobre la carcinogénesis.

Hay evidencias que sugieren que el alfa-tocoferol puede jugar un papel en la reducción de la incidencia de cáncer como inhibidor de la peroxidación lipídica. También es capaz de bloquear la formación de nitrosaminas, posibles agentes responsables del cáncer gastrointestinal.

En cuanto a los carotenoides, Bertram

(1996) postuló que además del beta-caroteno, existían al menos otros 24 carotenoides, incluyendo 8 metabolitos, identificados en plasma humano asociados a una reducción del riesgo de cáncer. Con esto se trata de cuestionar la suplementación exclusiva con beta-caroteno, ya que otras sustancias como la luteína y zeaxantina, que además son interconvertibles en el organismo, presentarían una buena actividad antioxidante. Igualmente podría decirse de los metabolitos de oxidación del licopeno.

Patologías oculares

La catarata y la degeneración macular senil constituyen las afecciones oculares que más ceguera ocasionan en las sociedades industrializadas. En los últimos años se ha postulado la posible prevención mediante una dieta rica en antioxidantes.

La opacidad del cristalino es consecuencia de la fotooxidación de sus proteínas. En diferentes estudios se ha podido demostrar una relación inversa entre niveles de antioxidantes (vitaminas C, E y carotenoides) y riesgo de catarata senil.

Otro trastorno es la degeneración macular senil cuya génesis también es atribuida a los procesos oxidativos y a la exposición prolongada a la luz. En estudios epidemiológicos se ha relacionado la alta incidencia de este trastorno con una baja ingesta de carotenoides y niveles bajos de vitamina E.

OTROS PROCESOS

Tabaquismo

Los oxidantes inhalados en el humo del cigarrillo y las especies reactivas del oxígeno pueden causar lesiones en los epitelios. En cuanto a la patología pulmonar, se ha comprobado que dichos oxidantes inactivan antiproteasas responsables de contener el daño oxidativo a nivel de tejido conectivo.

El humo del tabaco está asociado a varias características de la inflamación crónica: aumento de neutrófilos y macrófagos en pulmones y sangre, aumento de oxidantes y reducción plasmática de vitaminas E y C. Existen estudios clínicos que correlacionan ingesta de frutas y verduras frescas en poblaciones de fumadores con la incidencia de cáncer de pulmón, demostrando que el riesgo se eleva en un 70 % en los grupos no consumidores (Ziegler y col, 1996). En otros estudios basados en la suplementación con ciertos antioxidantes se obtienen resultados contradictorios, por ejemplo en el estudio CARET grupos de fumadores

suplementados con vitamina A y con beta-caroteno presentaban una mayor incidencia de cánceres de pulmón y patología cardiovascular. Ante estos resultados se ha cuestionado si la suplementación única con estos antioxidantes sería efectiva, o bien podían interactuar con algún componente del humo del tabaco ejerciendo una acción contraria.

Alcoholismo

La ingesta de alcohol está asociada con el incremento del estrés oxidativo y la peroxidación lipídica. Se ha podido comprobar que la vitamina E sérica disminuye en relación con el consumo de alcohol. A nivel epidemiológico también es preciso valorar otros hábitos ligados al alcoholismo como tabaquismo, desnutrición, etc.

Ejercicio físico

El ejercicio continuado de alta duración puede provocar un aumento en la actividad radicalaria y peroxidación lipídica. También se ha de tener en cuenta que en los deportes de alta montaña puede haber una agresión radicalaria importante. Estas situaciones se agravan con déficits plasmáticos de vitamina E. ○

BIBLIOGRAFÍA

- AMES, B. (1996) Understanding the causes of Aging and Cancer. UN and WHO First Conference on Healthy Aging. Abril-Mayo 1996.
- DI MASCIO P.; MURPHY M.E. AND HELMUT S. (1991). Antioxidant defense system: the role of carotenoids, tocopherols and thiols. *Am. J. Clin. Nutr.* 53: 194S-200S.
- FRANKEL, E.N. (1995). Natural and biological antioxidants in foods and biological systems. Their mechanism of action, applications and implications. *Lipid Technology*. 7-95: 77-80.
- HALLIWELL, B. AND GUTTERIDGE, J.M.C. (1990). Role of Free Radicals and Catalytic Metal Ions in Human Disease: An Overview. *Methods in Enzymology*. 186: 1-40.
- HARMAN, D. (1984). The free radicals theory of aging. In Pryor, A. Free radicals in biology. Acad. Press: 255-275.
- LANGSETH, L. (1995). Oxidants, antioxidants and disease prevention. ILSI Europe. Brussels.
- PACKER, L. (1991). Protective role of vitamin E in biological systems. *Am. J. Clin. Nutr.* 53: 1050S-1055S.
- RIM, E. AND COLDITK, G. (1993). Smoking, alcohol and plasma levels of carotenoids and vitamin E. *Ann. Rev. Resp. Dis.* 139: 181-187.
- ROJAS HIDALGO, E. (1996). Vitaminas y acción antioxidante. Madrid.
- SLATER, T. F. AND BLOCK, G. (1991). Antioxidant vitamins and beta-carotene in disease prevention. *Am. J. Clin. Nutr.* 53: 189-396.
- WEST, J. (1996). 11^o International Symposium on Carotenoids. VERIS. August 1996.