

**EL ENVEJECIMIENTO, EL ESTRÉS OXIDATIVO Y
ALGUNOS ALIMENTOS ANTIOXIDANTES**

Por el

Excmo. Sr. Dr. D. Francisco Tortuero Cosialls

Académico de Número de la RACVE

Lunes, 21 de mayo de 2018

El estrés oxidativo

Entre el comienzo y el fin de la vida del hombre se distinguen dos periodos: el primero en el que existe una vitalidad ascendente, hasta alcanzar un máximo que expresa la optimización biológica. Es el periodo básico para la conservación de la especie. El segundo periodo se inicia con la finalización del crecimiento, durante el cual la optimización mencionada tiene dos posibilidades de desarrollo. Uno, continuar así hasta la muerte; otro iniciarse un declive paulatino que es lo que sucede en el hombre.

El envejecimiento es un proceso complejo determinado por factores externos e internos con cambios en la composición bioquímica de los tejidos, en las funciones fisiológicas y en una mayor predisposición y eclosión de enfermedades diversas.

Distintas teorías han surgido a lo largo del tiempo con la finalidad de explicar la etiología del envejecimiento y, sin embargo, ninguna de esas hipótesis explica, o ha sido aceptada para explicar la causa del envejecimiento.

Considerando que se trata de un proceso regresivo un hecho es cierto como hemos indicado: no se inicia antes de finalizar el crecimiento. En otras palabras, comienza una vez alcanzada la optimización biológica del individuo.

Hubo una época en que predominaba sobre todo la búsqueda de los medios para alcanzar la eterna juventud. En la actualidad, sin embargo, tratamos de entender los mecanismos responsables del envejecimiento y las alteraciones que este proceso natural causa en distintos órganos y sistemas de nuestro organismo con la idea de mejorar la calidad de vida.

Sin embargo, todos sabemos que el aumento en la esperanza de vida implica la compañía de distintas afecciones crónicas y patológicas degenerativas que muchas veces conllevan la muerte del individuo. Y si bien desconocemos cuanto tiempo vamos a vivir, el Dr. David Sinclair, del Harvard Medical Scholl, afirma que solo con medir el nivel de azúcar en

sangre puede saberse cuando llegará esa hora impredecible. De modo que se puedan tomar medidas energéticas para prolongar la vida.

Por otra parte, es evidente que aunque el tiempo transcurre igual para todo el organismo no todos los órganos sufren de la misma forma e intensidad. Incluso ciertas características funcionales, como la frecuencia del pulso en reposo o los rasgos de nuestra personalidad suelen cambiar poco con la edad. Otros, por el contrario, son más evidentes y acompañan indefectiblemente al paso del tiempo. Son cambios que tienen carácter universal, progresivo e irreversible y que afectan principalmente al:

- Sistema nervioso en el que los reflejos y el impulso nervioso disminuyen y aumenta la dificultad para aprender y retener en la memoria, al tiempo que se produce un mayor riesgo de desarrollar hipotermia, hipertensión y trastornos electrolíticos.
- El sistema musculo-esquelético se debilita, la masa muscular disminuye y los ligamentos y cartílagos se van degenerando y con ello se pierde flexibilidad y elasticidad muscular.
- El sistema óseo poco a poco va perdiendo el contenido mineral consecuencia de una menor ingestión de calcio y de su absorción a lo que colabora un déficit de vitamina D. De ahí el mayor riesgo de osteoporosis y fracturas óseas.
- En el aparato digestivo, disminuyen paulatinamente sus funciones vitales a consecuencia del deterioro del epitelio intestinal.
- En el aparato urinario la excreción renal se deteriora siendo el aclaramiento de la creatinina el signo más evidente para su detección.
- Todos estos cambios, independientemente de su origen, afectan de una u otra manera a un deficiente estado de nutrición y obligan a una alimentación más adecuada para evitar, en lo posible, un envejecimiento más rápido y agresivo.

Junto a estos cambios de carácter general se producen otros más o menos acusados, pero no menos importantes. Así son frecuentes los que se refieren a la atrofia de las papilas gustativas, o los que influyen sobre el apetito o la motilidad intestinal. Y sobre todo aquellos que afectan a procesos metabólicos como la intolerancia a la glucosa en personas que no

han sido diabéticas. En este caso se ha comprobado un aumento de 2mg/dl en los niveles de glucemia en ayunas cada 10 años a partir de los 40 y de 8-15mg/dl en la glucemia postprandial, consecuencia según muchos autores a una menor producción de insulina pancreática.

Como decíamos al principio, las teorías que han surgido para explicar el envejecimiento no son convincentes y ni siquiera la de Denham Harman sobre el estrés oxidativo y los radicales libres explica totalmente el proceso del envejecimiento.

Parece indudable que el estrés oxidativo es premisa importante para el desarrollo del cáncer y los procesos cardiovasculares, supuesto que la oxidación de las LDL en el endotelio vascular es un precursor de la formación de placas ateromatosas, así como la hipoxia subsiguiente en los procesos isquémicos. De igual manera, aunque no esté demostrado totalmente hemos de referirnos a su posible importancia en las enfermedades neurodegenerativas.

Independientemente de cuánto hemos hecho mención al envejecimiento y al proceso oxidativo, quiero hacer referencia a los estudios o investigaciones llevadas a cabo en personas mayores de 95 años, por un lado, y entre 75-80 años, por otro, en las que se ha puesto de manifiesto que entre los 75 y 80 años los niveles de malondialdehído (MDA) y proteínas oxidadas (PO) son menores en centenarios que en ancianos más jóvenes y se observa que a menor grado de estrés oxidativo mayor es la probabilidad de ser centenario.

Lo que es indudable es que existe una relación directa entre los radicales libres, el proceso de envejecimiento y el estrés oxidativo. Esta es la razón de que haya dedicado una parte de la conferencia a los radicales libres.

De forma general, se considera que el cerebro humano disminuye después de los 50 años, 2% de peso cada década y después de los 60 años se produce un déficit progresivo de neurotransmisores cerebrales; las neuronas dopaminérgicas son las más sensibles a los cambios producidos por el paso del tiempo. Por otra parte, se estima que las personas que sobrepasan los 65 años padecen 2 veces más de discapacidades, 4 veces más de

limitaciones, van al médico 42% más seguido y sus estancias hospitalarias son 50% más prolongadas.

En otro sentido, es evidente que aunque el tiempo transcurre igual para todo el organismo no todos los órganos sufren de la misma forma e intensidad. Incluso ciertas características funcionales, como la frecuencia del pulso en reposo o los rasgos de nuestra personalidad suelen cambiar poco con la edad. Otros, por el contrario, son más evidentes y acompañan indefectiblemente al paso del tiempo. Son cambios que tienen carácter universal, progresivo e irreversible y que afectan principalmente al:

- Sistema nervioso en el que los reflejos y el impulso nervioso disminuyen y aumenta la dificultad para aprender y retener en la memoria, al tiempo que se produce un mayor riesgo de desarrollar hipotermia, hipertensión y trastornos electrolíticos.
- El sistema musculo-esquelético se debilita, la masa muscular disminuye y los ligamentos y cartílagos se van degenerando y con ello se pierde flexibilidad y elasticidad muscular.
- El sistema óseo poco a poco va perdiendo el contenido mineral consecuencia de una menor ingestión de calcio y de su absorción a lo que colabora un déficit de vitamina D. De ahí el mayor riesgo de osteoporosis y fracturas óseas.
- En el aparato digestivo, disminuyen paulatinamente sus funciones vitales a consecuencia del deterioro del epitelio intestinal.
- En el aparato urinario la excreción renal se deteriora siendo el aclaramiento de la creatinina el signo más evidente para su detección.
- Todos estos cambios, independientemente de su origen, afectan de una u otra manera a un deficiente estado de nutrición y obligan a una alimentación más adecuada para evitar, en lo posible, un envejecimiento más rápido y agresivo.

Junto a estos cambios de carácter general se producen otros más o menos acusados, pero no menos importantes. Así son frecuentes los que se refieren a la atrofia de las papilas gustativas, o los que influyen sobre el apetito o la motilidad intestinal. Y sobre todo aquellos que afectan a procesos metabólicos como la intolerancia a la glucosa en personas que no

han sido diabéticas. En este caso se ha comprobado un aumento de 2mg/dl en los niveles de glucemia en ayunas cada 10 años a partir de los 40 y de 8-15mg/dl en la glucemia postprandial, consecuencia según muchos autores a una menor producción de insulina pancreática.

Como decíamos al principio, las teorías que han surgido para explicar el envejecimiento no son convincentes. Existe un modelo denominado *modelo de daños acumulados* que trata de explicar el envejecimiento. Este modelo sugiere que las células acumulan daños poco a poco y no se pueden reparar después de muchos años. Esto, unido a que el sistema inmunológico de las personas mayores disminuye y el sistema de reparación de ADN decrece con los años, es decir que las células mutantes se acumulan en el ADN mitocondrial y nuclear, y pueden llevar a la síntesis de proteínas anormales, son las evidencias que sustentan este modelo.

Pero ni siquiera la teoría de Denham Harman sobre el estrés oxidativo y los radicales libres explica totalmente el proceso del envejecimiento.

Parece indudable que el estrés oxidativo es premisa importante para el desarrollo del cáncer y los procesos cardiovasculares, supuesto que la oxidación de las LDL en el endotelio vascular es un precursor de la formación de placas ateromatosas, así como la hipoxia subsiguiente en los procesos isquémicos. De igual manera, aunque no esté demostrado totalmente hemos de referirnos a su posible importancia en las enfermedades neurodegenerativas.

Independientemente de cuánto hemos hecho mención al envejecimiento y al proceso oxidativo, quiero hacer referencia a los estudios o investigaciones llevadas a cabo en personas mayores de 95 años, por un lado, y entre 75-80 años, por otro, en las que se ha puesto de manifiesto que entre los 75 y 80 años los niveles de malondialdehído (MDA) y proteínas oxidadas (PO) son menores en centenarios que en ancianos más jóvenes y se observa que a menor grado de estrés oxidativo mayor es la probabilidad de ser centenario.

Lo que es indudable es que existe una relación directa entre los radicales libres, el proceso de envejecimiento y el estrés oxidativo. Esta es la razón de que haya dedicado una parte de la conferencia a los radicales libres.

Sobre los radicales libres

En las últimas décadas han surgido diversas teorías, como ya hemos señalado, para explicar el proceso de envejecimiento. De todas ellas la que se considera como más aproximada a la realidad es la de los radicales libres, según la cual una vez que los mecanismos antioxidantes del individuo no alcanzan el nivel necesario de actividad la producción de radicales libres se acumula y tienen campo libre para actuar en cualquier órgano o sistema orgánico con cierto grado de especificidad. De esta manera se produce el estrés oxidativo.

Refiriéndonos a los radicales libres. Estos radicales son resultado de los procesos fisiológicos de nuestro organismo, como son el metabolismo de los nutrientes, la respiración y el ejercicio, o bien son generados por factores extra orgánicos de carácter ambiental (contaminación, tabaco, radiación, etc.) Los radicales libres son átomos o moléculas extremadamente reactivas. Esta inestabilidad los hace ser ávidos por la captura de un elemento cualquiera de su entorno y que la nueva molécula quede inestable. De esta forma pueden establecer reacciones en cadena por medio de transportadores que se oxidan y reducen secuencialmente.

Si nos limitamos a nuestro cuerpo, y a cuanto sucede en sus células, éstas se encuentran en una constante producción de energía necesaria para todas y cada una de las funciones de los distintos órganos.

Para obtener esta energía se hace necesario, aparte de la contenida en los alimentos, la presencia de oxígeno. El proceso en sí es lo que conocemos como respiración celular.

En principio, aspirado el oxígeno del aire por nuestro organismo, puede transformarse en agua mediante un proceso de reducción de electrones, durante el cual se liberan, como productos intermedios, un radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$), un radical hidroxilo ($\cdot OH$) y un hidroperóxido (H_2O_2). Para evitar la acción nociva de alguno de estos radicales las células necesitan antioxidantes que eviten su formación. Un radical libre, como hemos

señalado anteriormente, es capaz de existir independiente (por eso se denomina “libre”) con uno o más electrones desapareados.

Los radicales libres se generan en las estructuras celulares y principalmente en las mitocondrias, verdaderas microcentrales energéticas que producen el ATP, componente esencial para el normal funcionamiento de la piel, la membrana nuclear, la citoplásmica y el retículo endoplásmico. Una vez formados aquellos tienen una vida media de microsegundos, y en tan corto espacio de tiempo son capaces de interactuar con las biomoléculas vecinas sobre todo con los lípidos que representan el grupo más susceptible debido a la presencia de dobles enlaces en los ácidos grasos insaturados de las membranas fosfolipídicas.

Los radicales libres más activos y abundantes en el organismo humano son los del oxígeno y los del grupo OH. Los primeros se utilizan por algunas células como los neutrófilos, los macrófagos, etc. para eliminar organismos perniciosos como bacterias o virus. En el caso del radical OH si no se aleja de la célula puede iniciar un ataque sobre los carbohidratos, los lípidos o las proteínas del DNA y a la degradación celular. Este radical OH siempre, o casi siempre, es peligroso. Otros como el NO., no sólo no son peligrosos sino de gran utilidad. Así, el NO es eficaz vasodilatador y probablemente un importante neurotransmisor que tanta alabanza ha recibido últimamente.

Así pues, en función con el balance entre radicales libres y antioxidantes se determina el grado de daño ocasionado o el posible efecto benéfico de los propios radicales libres.

Seguidamente, haremos mención a algunos de los antioxidantes y de los alimentos que los contienen.

Algunos alimentos como antioxidante

Breve preámbulo sobre los antioxidantes

Como decíamos antes todos los seres vivos que utilizan el oxígeno para obtener energía, liberan radicales en mayor o menor cantidad. De modo que, a una concentración dada, serían incompatibles con la vida si no fuera por la existencia de mecanismos celulares de defensa que los neutralice. Estas defensas son los antioxidantes, cuyo mecanismo de acción consiste en dar electrones a los radicales libres sin convertirse ellos mismos en sustancias perjudiciales para la salud.

Un antioxidante es una molécula capaz de retrasar o detener la oxidación de otras moléculas. La oxidación, por otra parte, es una reacción química de transferencia de electrones de una sustancia a un agente oxidante. En estas reacciones, como ya se ha dicho, pueden producirse radicales libres en cadena que dañan a las células. Los antioxidantes lo que hacen es terminar estas reacciones quitando intermediarios y oxidándose ellos mismos. De cualquier forma, la longevidad parece aumentar en la medida que aumenta el nivel de antioxidantes en la dieta y cuando se efectúa una restricción calórica, quizá por causa de una menor velocidad de la degradación mitocondrial y una disminución del metabolismo celular y del consumo de oxígeno.

Los antioxidantes se clasifican en dos grandes grupos, dependiendo de su solubilidad en agua (hidrofílicos) o en lípidos (hidrofóbicos). En general, los antioxidantes solubles en agua reaccionan con los oxidantes en el citoplasma celular y el plasma sanguíneo, mientras que los liposolubles protegen las membranas contra la peroxidación lipídica.

En otros términos, los antioxidantes pueden clasificarse en endógenos y exógenos. Dentro de los primeros se encuentran tres enzimas que son fundamentales en esta actividad: la catalasa, la superóxido dismutasa y la glutatión peroxidasa. Dentro de los antioxidantes exógenos se encuentran las vitaminas E y C, los betacarotenos, los flavonoides y los licopenos que se hacen llegar al organismo con la dieta.

Refiriéndonos de modo especial a la vitamina E recordemos que está constituida por varios tipos de compuestos naturales, de los que el alfa-tocoferol tienen la mayor actividad biológica (antioxidante y estabilidad de las membranas). Se calcula que cada molécula de vitamina E es capaz de proteger 500 moléculas de fosfolípidos. Representa la principal defensa contra el daño oxidativo de la membrana en los tejidos humanos. Posee un papel protector frente a los daños asociados a los radicales libres de oxígeno involucrados en procesos como el cáncer, el envejecimiento, las alteraciones cardiovasculares, la artritis y el ejercicio intenso. Está presente en el medio extracelular y por su carácter liposoluble se localiza en la membrana celular reaccionando con mayor efectividad sobre el radical superóxido, el hidroxilo y los radicales peroxil lipídicos para formar especies menos reactivas. Finalmente, su acción plasmática se ve incrementada por el ascorbato (vitamina C) y los uratos séricos. Seguidamente hablemos de los carotenoides.

Carotenoides

Desde el punto de vista químico, los carotenoides son tetraterpenos constituidos por unidades múltiples de isopreno. Existen dos grupos de carotenoides: los carotenos, cuyo representante más significado es el β -caroteno, y las xantofilas con especial mención a la luteína, zeaxantina y licopeno.

El mecanismo de acción de los carotenoides en la salud humana no se ha definido claramente. Una posible hipótesis es que los carotenoides, incluyendo pero no limitándose al β -caroteno, sirven como supresores superóxido O_2 (forma altamente reactiva) y como antioxidantes en la prevención del daño de los ERON (especies reactivas de O ó de N).

Los cítricos, la vitamina C y el β -caroteno

Históricamente se ha considerado a los cítricos como la fuente por excelencia de vitamina C, y ésta a su vez, el antioxidante de elección. Pero otros alimentos, hoy de actualidad, tienen un contenido igual o superior en dicha vitamina, que junto a su acción antioxidante tiene otras funciones bioquímicas no menos importantes como es, por ejemplo, la reacción de nitratos con aminos o amidas para formar nitrosaminas cancerígenas en el intestino.

Otros componentes de los cítricos, no menos importantes para la salud, son los carotenoides y de modo especial el β -caroteno, que no se limita a satisfacer las necesidades en vitamina A, sino también, junto a otros carotenoides, es eficaz en la protección de los lípidos de las membranas celulares frente a los radicales perniciosos, cuando la presión del oxígeno celular es baja. De este modo viene a ser un complemento de la vitamina C.

Ahora bien, aún cuando el β -caroteno de los alimentos es eficaz en términos de salud, no lo es tanto en lo que se refiere al consumo en forma de cápsulas o comprimidos. Así la Asociación Americana del Corazón, o el Instituto Mundial de Investigación del Cáncer no recomiendan los suplementos por el posible aumento del cáncer de próstata, entre otros, y sabido es, por otra parte, de acuerdo con las investigaciones que se llevaron a cabo en Finlandia con 29.132 fumadores, que tomar un suplemento de beta-caroteno de 20mg/día aumentaba en un 18% la incidencia estadística del cáncer de pulmón. Esta es la razón por la cual no se recomienda tomar suplementos de β -caroteno si fuma o ha sido fumador.

Sin embargo, es posible que comporte cierta eficacia cuando se consume en preparado junto a las vitaminas C y E y el Zn en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE).

Luteína y zeaxantina de la yema del huevo

La luteína y zeaxantina son xantofilas que se encuentran en las verduras de hojas verdes, en el maíz amarillo y en la yema del huevo, cuyo contenido, a pesar de ser inferior al de aquellas, tiene una mayor biodisponibilidad. Ambos carotenoides poseen un importante efecto antioxidante, antimutagénico y anticarcinogénico. Por ello los huevos se consideran alimento funcional.

En el organismo humano, los dos pigmentos están ampliamente distribuidos a nivel tisular y son los carotenoides principales del cristalino y de la región macular de la retina.

Los estudios epidemiológicos que han demostrado una relación inversamente proporcional entre la ingesta de estos pigmentos y la aparición de cataratas o de la degeneración macular asociada a la edad, indican que estas xantofilas pueden desempeñar una función protectora. Así parecen aceptarlo los oftalmólogos españoles al recomendar preparados de luteína junto a otras vitaminas y minerales al iniciarse la DMAE.

Por otra parte, los estudios que se están realizando en la actualidad sugieren que ambos carotenoides podrían contribuir a prevenir cardiopatías o accidentes cerebrovasculares.

Y un hecho importante: en pruebas en las que se suplementaba la luteína aisladamente los efectos no eran tan marcados como al consumir la yema del huevo (conteniendo 120µg/yema). Esto parece indicar que para combatir los fenómenos de estrés oxidativo además de la luteína se necesitan otros microelementos como algunas vitaminas y minerales, presentes en la yema del huevo.

El licopeno es un carotenoide liposoluble, presente de modo especial en el tomate y sus conservas, con gran potencial antioxidante y de ahí que se haya ensayado en muchas pruebas de diferente tipo. Entre estas pruebas la más esperanzadora es la del cáncer de próstata.

El cáncer de próstata es el cáncer más frecuente en el hombre americano. Y no se conocen medidas preventivas eficaces que eviten la mortalidad, que en España fue de 5752 muertes en 2016.

Resultados de estudios epidemiológicos recientes parecen evidenciar un posible beneficio frente al riesgo del cáncer de próstata. Ya hace 30 años me visitaba un famoso investigador israelí que estaba trabajando sobre este tipo de cáncer y el licopeno, advirtiéndome que el tomate únicamente era eficaz si se tomaba acompañado de aceite. En cinco nuevos estudios los resultados parecen favorables con un 35% de disminución en el riesgo de cáncer intra prostático y de un 50% de reducción en el cáncer avanzado (extra prostático).

Otras investigaciones, sin embargo, no apoyan estos resultados y hacen que los datos anteriores sean inconsistentes.

No obstante en este último comentario, en 3 de las 7 pruebas experimentales los niveles de licopeno en suero eran demasiado bajos como para conseguir algún efecto positivo.

En conclusión, como los resultados no son definitivos, el consumo de tomate o de sus productos debe hacerse con no mucha esperanza de éxito.

Polifenoles

Los polifenoles se consideran como sustancias o compuestos fitoquímicos de bajo peso molecular y que son esenciales para el hombre, conociéndose en la actualidad más de 800 estructuras químicas que van desde moléculas simples (ej. el ácido fenólico o los flavonoides) hasta compuestos altamente polimerizados (como los taninos o la lignina).

Los polifenoles poseen una estructura química ideal que los hace ser activos consumidores de radicales libres y donantes de electrones e hidrógenos. Como, por otra parte, poseen una porción hidrofílica y otra hidrofóbica pueden actuar en contra de los radicales oxidados que se producen tanto en medios hidrofóbicos como acuosos.

En comparación con los antioxidantes fisiológicamente activos, Soobrate et al. (2005) encontraron que varios polifenoles poseían una eficacia mayor que otros.

De este modo los polifenoles se han dividido en cuatro categorías, con subgrupos adicionales según el número de anillos fenólicos que posean. Así, tenemos:

1. Flavonoides, incluyen:
 - 1) Flavonas
 - 2) Flavonoles
 - 3) Flavononas
 - 4) Isoflavonas
 - 5) Chalcones
 - 6) Catequinas
2. Estilbenos, siendo el resveratrol el más conocido
3. Lignanós, presentes en las semillas de leguminosas, frutas, etc.
4. Ac. fenólicos:
 - 1) Acido hidroxibenzoico, en el te
 - 2) Acidos hidroxicinámicos, café, moras, kiwis, etc.

De todos los polifenoles el más interesante, desde todos los puntos de vista, es el resveratrol. Creo, por ello, conveniente dedicarle un apartado especial.

¿Resveratrol el antioxidante soñado?

El resveratrol, polifenol del grupo de los estilbenos, fue aislado por primera vez a mediados del siglo XX y es uno de los polifenoles que más ha llamado la atención de los investigadores en las dos últimas décadas por dos motivos: Uno, participar junto a otros polifenoles del vino en los problemas cardiacos; otro, por su posible efecto sobre el envejecimiento y la prolongación de la vida.

Los alimentos más importantes por su contenido en resveratrol son: las uvas, arándanos, frambuesas y moras. El vino tinto contiene entre 0,2 y 4,8 mg/L en función de diversas variables.

Pero una de las fuentes de resveratrol más prometedoras son los cacahuetes, especialmente germinados, con niveles entre 11,7 y 25,7 mg/g, junto al chocolate negro y el cacao, pero con un contenido muy inferior (0,35-1,85 mg/Kg).

La biodisponibilidad del resveratrol es muy baja, aproximadamente del 0,5%, y aún cuando administrado por vía oral se absorbe un 70%, al llegar al hígado experimenta un proceso de glucoronidación y sulfatación hepáticas, quedando de este modo escasamente utilizable.

En un principio, el resveratrol se consideró que dentro de los polifenoles del vino era el principal responsable de los efectos favorables sobre el corazón. Más tarde, en 2003, el Dr. David Sinclair del Harvard Medical School publicó en la revista Nature que el resveratrol activaba el gen Sir2 de las sirtuinas presentes en las células de levaduras. La sirtuina es una proteína que al activarla produce efectos maravillosos prolongando la vida de las levaduras y gusanos y, posiblemente, según se ha sugerido, por algunos, la del hombre. Esta es la razón por la que se iniciara la búsqueda de compuestos capaces de aumentar la activación del resveratrol.

Pronto aparecieron en la prensa toda clase de noticias ilusionantes. El campo de investigación antienvjecimiento experimentó una actividad inusitada centrándose en las sirtuinas y el resveratrol, y de sus efectos como prolongadores de la vida del gen Sir 2 (de la familia de las sirtuinas) en levaduras. Más tarde, estas investigaciones se ampliaron a otros

organismos modelo como la mosca (*Drosophila melanogaster*) y a un tipo de gusanos.

De este modo, durante un tiempo, los productores de resveratrol y demás derivados obtuvieron pingües beneficios mediante su comercialización.

Pero la prensa, que alentó aquellos efectos ilusionantes, tiempo después difundía noticias desalentadoras, afirmando que: "se duda del gen de la longevidad" o "la promesa de la eterna juventud se desvanece" o bien "dudas sobre la proteína antienvjecimiento".

Y es que frente a la solidez de algunos trabajos en los que se basaba la "ilusión" resveatrol/sirtuina, no todos, aún los de carácter científico, ofrecían resultados unánimes. Piénsese que hasta el momento no se ha demostrado en mamíferos actividad alguna y varios estudios han puesto de manifiesto últimamente que el resveratrol no está asociado a beneficio alguno sobre la salud. Ejemplo de ello son los trabajos de los investigadores de la Escuela de Medicina de la Universidad Johns Hopkins han llegado a la conclusión de que los consumidores de una dieta rica en *resveratrol* *no viven más, ni son menos propensos a desarrollar enfermedades cardiovasculares o cáncer, en comparación con quienes toman pequeñas cantidades de la famosa sustancia.*

Como dice el Dr. Richard Samba, de la citada Universidad el caso del resveratrol es el típico en el que hay muchísimo despliegue publicitario, pero al final sus beneficios no superan la prueba del tiempo.

A pesar de todo, alguna esperanza parece vislumbrarse, de acuerdo con un estudio del Centro Médico de la Universidad de Georgetwn. Según este trabajo, "el resverastrol administrado a los pacientes de Alzheimer ralentizó el deterioro cognitivo en comparación con otro grupo tratado con placebo. Ello se debe, según los autores, a que "parece restaurar la integridad de la barrera hematoencefálica". De ser esto es así, algún beneficio habría de tener el resveratrol.

Los polifenoles del vino tinto y la salud

Las enfermedades cardiovasculares, desde los años 50 del siglo pasado, se han relacionado estrechamente a la ingestión excesiva de grasa saturada y colesterol. Sin embargo, desde hace ya algún tiempo se comprobó que en Francia e Italia (los mayores productores de vino de Europa) se consumía gran cantidad de alimentos grasos y, sin embargo, el riesgo cardiovascular era menor.

Entre los años 1980 y 1994 se llevó a cabo el llamado estudio MONICA, que se realizaba en más de 15 millones de personas de veinte países. Las primeras conclusiones fueron que entre los países del Norte de Europa y los del Sur había notables diferencias en la mortalidad por infarto de miocardio. Diferencias que persisten en la actualidad y de modo especial con Francia.

Entre las conclusiones de dicho estudio surgió, lógicamente, la pregunta: ¿Por qué los franceses, a pesar de comer más carne roja, foie gras, queso y mantequilla tienen una mortalidad por infarto tan baja? Un hecho era evidente: Si no existían diferencias sustanciales en cuanto a sus niveles de colesterol, tensión arterial o tabaco consumido, ¿a qué se debía el menor riesgo de infarto de miocardio?

Fue Serge Renaud, investigador francés, al que se considera padre de la *paradoja francesa*, quien pensó que, si no toda, gran parte de la paradoja debía atribuirse a que la mayoría de los franceses son consumidores habituales de vino tinto y que éste, a dosis moderadas, tenía efectos benéficos para la salud cardiovascular. En otras palabras, el vino eliminaba el peligro de comer quesos, foie gras o sus “cruasanes” con mantequilla como siempre se ha venido haciendo.

Los críticos de la *paradoja francesa* piensan que en realidad ésta no existe. Pero real o no lo que se consiguió fue que proliferaran enormemente los estudios sobre el vino y sus componentes principales: el alcohol y los polifenoles y sus efectos sobre la salud.

Es posible que la causa de tales efectos no sea única, sino multifactorial, y que su determinación definitiva sea difícil. La prueba es que en la actualidad hay publicaciones que hablan de que el factor determinante de la paradoja es el queso, cuyo consumo en Francia se aproxima a los 26 kg/año.

Pero concretándonos al vino, por cuanto que considero al queso como una posibilidad muy remota, es indudable que el efecto del vino tinto es el resultado de la combinación de alcohol y polifenoles. Porque, por un lado está demostrado que el alcohol, a pequeñas dosis, aumenta las HDL, inhibiendo la agregación plaquetaria, y, por otro, los polifenoles, aisladamente, tienen propiedades antiinflamatorias y disminuyen el colesterol LDL oxidado, que es el peor.

Los polifenoles del vino se clasifican en flavonoides y no flavonoides. Unos y otros contribuyen a crear y mantener la calidad de los vinos, influenciada principalmente por su estructura fenólica que, a su vez, está compuesta, entre otros, por antocianos y taninos. De ellos depende en gran parte las características sensoriales del vino como el color, el cuerpo, la astringencia y el amargor.

Cada compuesto polifenólico contribuye de modo distinto a la capacidad antioxidante del vino, de modo que este potencial resulta no solo de la suma de cada componente sino también de la interacción resultante de unos y otros.

Refiriéndonos de nuevo al vino y la salud, dentro de los numerosos trabajos publicados los de mayor proyección son los que se refieren a la prevención de los procesos cardiovasculares, el cáncer y la enfermedad de Alzheimer. En estos estudios los polifenoles más utilizados han sido la quercitina, la catequina y el resveratrol que encabeza la lista de las publicaciones.

Entre los restantes polifenoles, recientemente, y debido a su mayor biodisponibilidad al salvar la barrera entérica, se han realizado algunas investigaciones con antocianinas con el fin de comprobar sus efectos sobre la menor incidencia de enfermedad coronaria, ciertos procesos inflamatorios tumorales, el comportamiento cognitivo y el sistema inmunitario por mayor proliferación de linfocitos.

Por otra parte, refiriéndonos en concreto a los efectos del vino y la enfermedad de Alzheimer se han publicado últimamente algunos trabajos que relacionan un consumo moderado de vino y una menor incidencia de Alzheimer y de acuerdo con el estudio del Centro Médico de la Universidad de Georgetown “el resveratrol del vino, en estos pacientes que bebían vino

con moderación ralentiza el deterioro cognitivo”. Según estos investigadores, ello se debe, a que parece restaurarse la integridad de la barrera hematoencefálica.

Sin extendernos más en las reseñas bibliográficas, y partiendo del hecho de que todos los resultados proceden de ensayos “*in vitro*” o en animales y por tanto de escasa o nula aplicación, voy a referirme a uno de los trabajos publicado hace muy pocos meses en la revista The Lancet y que, en resumen, dice así: “beber más de 5 copas de vino o de cerveza a la semana acorta la vida y, por tanto, el consumo de alcohol no debe superar los 100 gramos semanales, equivalentes a menos de un chato de vino o una caña de cerveza al día. Tomar 18 o más unidades de vino o cerveza a la semana puede acortar la vida en 5 años”. Sin embargo, estudios previos han demostrado que si se compara la salud cardiovascular de los abstemios con los bebedores moderados, incluso grandes bebedores, dicha salud en estos últimos es incluso mejor. Personalmente opino que mientras los cardiólogos aconsejen un consumo moderado de alcohol para proteger el corazón y los oncólogos sean partidarios de la prohibición etílica, sabido es que el alcohol aumenta el riesgo de oclusión tumoral, lo mejor será esperar los resultados del estudio patrocinado por el gobierno de los Estados Unidos en el que se comparan los efectos en abstemios y bebedores de una copa de vino o cerveza frente a productos de destilación.

Aceite de oliva y sus polifenoles

Antes de introducirnos en este tema creo conveniente decir que en el mercado de la alimentación existen cuatro tipos de aceite de oliva cuya calidad viene dada principalmente por su contenido en polifenoles. Estos aceites son: Aceite de oliva virgen, aceite de oliva virgen extra, ambos con una concentración de polifenoles entre 0,2 y 0,5 mg/Kg, el aceite de oliva normal o fino con 0,1 mg/Kg y el aceite de orujo de oliva con 0 mg/Kg. De modo que el aceite de oliva virgen y el virgen extra son iguales excepto que este último ha de tener una acidez inferior al 1%.

En el caso del aceite de orujo de oliva, que se obtiene a partir de los restos sólidos de la elaboración del aceite de oliva normal, carece de polifenoles, como hemos indicado, y por ello no se considera aceite de oliva.

Dejando a un lado el ácido oleico, que supone más del 70% de los componentes que lo constituyen, hablaremos únicamente de la fracción antioxidante, sin olvidar la riqueza del aceite de oliva en vitamina E, cuyo contenido es de ± 12 mg/100g de aceite.

Bajo el punto de vista del consumo, aún cuando los datos disponibles son escasos, es aconsejable que la compra se realice con menos de un año desde su elaboración. A partir del año de almacenamiento el contenido en polifenoles disminuye según las distintas variedades de aceituna, siendo las Picual, Cornicabra y Picudo las que, recolectadas en enero, con extracción en frío y conservación en depósitos privados de aire, las que menos pérdidas de polifenoles tienen (< 20%). Otras variedades, como la Arbequina y las Manzanillas, llegan a perder hasta el 50%.

El tema de los antioxidantes, al tratar del aceite de oliva, es muy complejo y depende de numerosos factores, tales como la variedad de la aceituna, su estado vegetativo (los aceites procedentes de aceitunas entre verdes y enero son los que tienen mayor contenido en antioxidantes), el método de extracción (el sistema con extracción de frío es el ideal), etc. etc.

Entre los polifenoles más abundantes se encuentran los fenoles tanto los lipofílicos e hidrofílicos y dentro de estos últimos se incluyen los tres grupos de compuestos con mayor interés para la salud, y que han sido motivo de numerosos estudios en la última década. Son: el Tirosol, el Hidroxitirosol y la Oleuropeina, y, por último, el Oleocantal y los Lignanos.

De todos ellos, la mayor concentración (90%) corresponde al hidroxitirosol (Ramirez, C. 2015), siendo el polifenol que confiere el característico sabor amargo del aceite, y uno de los bioactivos con mayor poder antioxidante (Waterman, Lockwood, 2007).

El picor de garganta, al tomar aceite de oliva virgen, se debe al oleocantal, cuya acción antiinflamatoria es tan potente, que viene a ser una versión natural del ibuprofeno.

Por lo que se refiere a los polifenoles del aceite de oliva y la salud diversos estudios han comprobado sus efectos sobre distintos aspectos comunes a los polifenoles en general. Así, recientemente se ha demostrado por investigadores de la Universidad de Córdoba, que incorporando aceite de oliva virgen en el desayuno de una serie de personas las células del endotelio arterial estaban más protegidas ante la inflamación que con el aceite de oliva refinado o el placebo.

De igual manera, en investigaciones con ratas diabéticas se ha comprobado que la oleuropeina y el hidroxitirosol tienen propiedades hipoglucemiantes similares a la insulina, inhibiendo la alfa-glucosidasa.

Por otra parte, la oleuropeina inhibe los factores de necrosis tumoral y la proliferación celular en el adenocarcinoma de mama (Dell'Agli et al. 2010, y científicos de la Universidad de Jaén).

Otras pruebas experimentales en conejos se han dirigido a comprobar los efectos del aceite de oliva virgen sobre la hipercolesterolemia y la aterosclerosis (Vals et al., 2015) y se ha comprobado una mejoría en la disfunción del endotelio arterial con efectos favorables sobre la aterosclerosis, el colesterol en sangre y las placas de ateroma.

Por último, quiero referirme a un grupo de personal médico que viene desarrollando entre el Hospital Reina Sofía y el Instituto Maimónides de Investigaciones Médicas de Córdoba un proyecto que tiene como objeto potenciar la salud de los mayores, mejorando su memoria mediante una dieta saludable con aceite de oliva virgen extra y potenciada con un preparado de probióticos. Los resultados se evalúan mediante técnicas de neuroimagen, psiconeurología y genómica. El final de la prueba experimental se prevee para dentro de dos años.

El té y sus catequinas

El té se hace a partir de las hojas de la planta *Camelia sinensis*. Poco tiempo después de su recogida y almacenamiento las hojas comienzan a marchitarse y oxidarse. Durante este proceso las hojas se desmenuzan por la acción de las enzimas, apareciendo su típico color oscuro y el olor a té. De esta manera se obtiene el té negro que tiene sus hojas totalmente oxidadas.

Si paralizamos el proceso de oxidación por la acción del calor que inactiva las enzimas se obtiene el té verde.

En otras palabras, el té negro tiene escasas propiedades antioxidantes, mientras que el té verde goza de todas aquellas que le confieren sus pigmentos, siendo los más importantes las catequinas, que corresponden al grupo de los flavonoides.

De todas las catequinas, solo la epigalocatequina galato es la que posee un poder antioxidante mayor, siendo esta la razón de que se considere de especial eficacia contra el envejecimiento.

Pero una de las investigaciones que han tenido mayor impacto es la que se refiere al té en su relación con el cáncer. De ahí la pregunta de ¿puede el té verde prevenir el cáncer? Ciertamente es que la epigalocatequina galato y la epicatequina-galato tienen un gran potencial de inhibir los radicales libres y proteger a las células del daño en su ADN causado por las especies reactivas de oxígeno. Las catequinas del té, en pruebas de laboratorio y trabajos en animales han demostrado que son capaces de inhibir la proliferación de las células tumorales e inducir a la apoptosis. En otros trabajos las catequinas del té inhiben igualmente la angiogenesis y la invasión de las células citadas. Por otra parte, las catequinas pueden proteger de los daños causados en la piel por los rayos ultravioleta y las radiaciones β .

Se ha demostrado, igualmente, que el té verde activa las enzimas detoxicantes como la glutatión-s-transferasa y la quinona reductasa que pueden ayudar en la protección del desarrollo tumoral.

Resumen final

En el curso de la conferencia se han mezclado temas muy diversos, de modo que bueno será hacer un breve resumen de lo dicho.

El envejecimiento es un proceso complejo determinado por factores externos e internos con cambios en la composición química de los tejidos, en las funciones fisiológicas y en una mayor predisposición y eclosión de enfermedades diversas.

El estrés oxidativo (tal y como lo formuló Harman por los años 50, en su teoría de los radicales libres) contribuye en alto grado al envejecimiento. Nuestro organismo, sin embargo, necesita una cierta cantidad de radicales libres que se utilizan como moléculas de señalización de vital importancia y si todos los radicales libres fueran eliminados, nuestro organismo no tardaría mucho en fallecer.

Otro papel importante de los radicales libres es el que desarrollan en el sistema inmunológico al atacar a los invasores extraños y a las bacterias patógenas, incluso contra la aparición de algunas células tumorales.

Los antioxidantes tienen como misión principal neutralizar el exceso de los radicales libres, porque si se eliminara la totalidad se podría llegar a una situación opuesta mucho más dañina. Mantener el equilibrio es lo importante. Y para ello lo importante es consumir cantidad suficiente de frutas y verduras antioxidantes, cuyo efecto protector es mucho mayor que cuando se toma un suplemento farmacológico aisladamente. Estos productos no son recomendables porque pueden agravar los problemas que acompañan al envejecimiento, al cáncer o a otras patologías a las que, en su momento, hemos hecho referencia.

Y a la hora de terminar no sería mal consejo, creo yo, tomar un zumo de cítricos en el desayuno; una copa de vino tinto que no supere la crianza en la comida; un té a su hora, y en la cena un huevo acompañado de tomate frito con aceite de oliva virgen extra.

Esta es la recomendación final de una conferencia que ha sido recibida por Vds. con amable atención. Muchas gracias.