

Influencia de la dieta sobre marcadores plasmáticos de estrés oxidativo en humanos

Influence of dietary intake on plasma biomarkers of oxidative stress in humans

K.B.F. Barbosa¹, J. Bressan², M.A. Zulet³, J.A. Martínez³

RESUMEN

La instauración del estrés oxidativo se relaciona con la existencia de un desequilibrio entre los sistemas oxidativos y antioxidantes, a favor de los primeros. Tal proceso se ha involucrado en el desarrollo de las enfermedades crónicas no transmisibles, entre ellas: obesidad, aterogénesis, diabetes, trastornos neurodegenerativos y cáncer. El estrés oxidativo se controla a través de sistemas de defensa antioxidantes, incluyendo mecanismos enzimáticos y no enzimáticos. Este último grupo se refiere, sobre todo, a los antioxidantes de origen dietético, especialmente, vitaminas, minerales y fitoquímicos (polifenoles y carotenoides). De ello, deriva la importancia de la dieta como factor involucrado en la modulación del estrés oxidativo. Las implicaciones y efectos de los antioxidantes dietéticos sobre el proceso oxidativo pueden ser evaluados por medio de diversos biomarcadores específicos. Estos indicadores incluyen sobre todo, a los productos derivados de la oxidación de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos por radicales libres y especies reactivas de oxígeno. Por otra parte, los marcadores basados en la valoración de la capacidad antioxidante son también indicadores del estrés oxidativo. Los estudios que abordan la dieta como factor que modula el estrés oxidativo, se basan, preferentemente, en el efecto de las vitaminas y minerales (estudios de suplementación), alimentos y bebidas (fuentes de compuestos antioxidantes) o patrones dietéticos. Algunos estudios han logrado describir efectos beneficiosos sobre los marcadores del estrés oxidativo. No obstante, todavía, los resultados no son del todo concluyentes, presentándose una importante heterogeneidad metodológica en cuanto a las condiciones de los sujetos y de las intervenciones dietéticas evaluadas, así como sobre la interpretación de los resultados y su incidencia sobre la salud.

Palabras clave. Estrés oxidativo. Dieta. Antioxidantes. Humanos.

ABSTRACT

Oxidative stress is related to an imbalance between the production of reactive species and the antioxidant defenses. In essence, oxidative stress has been defined as a disturbance in the pro-oxidant/antioxidant balance, leading to potential damage. It has been suggested that oxidative stress is involved in the etiology of several chronic diseases including cardiovascular disease, diabetes, cancer and neurodegenerative processes. The antioxidant defenses include nonenzymatic (especially dietary antioxidants) and antioxidant enzymes. Vitamins, minerals and phytochemicals (polyphenols and carotenoids) are among the major dietary antioxidants. The assessment of oxidative stress status through specific biomarkers has acquired great importance. The major biomarkers include the products of the attack of free radicals and reactive species to various substrates: lipids, proteins and nucleic acids. Measurement of antioxidant capacity may also involve the assessment of specific oxidative stress biomarkers. Most of the studies that have examined the association between diet and oxidative stress consider the effects of antioxidant supplements (vitamins and minerals), drinks and foods with bioactive compounds or dietary patterns on oxidative stress biomarkers. Some of these studies have demonstrated beneficial results on oxidative stress markers. However, the role of diet on oxidative stress biomarkers remains unclear and represents a potentially fruitful area for further research in the health area.

Key words. Oxidative stress. Diet. Antioxidants. Humans.

An. Sist. Sanit. Navar. 2008; 31 (3): 259-280.

1. Departamento de Ciencia e Tecnología dos Alimentos. Universidade Federal de Viçosa. Viçosa. Minas Gerais. Brasil.
2. Departamento de Nutrição e Saúde. Universidade Federal de Viçosa. Viçosa. Minas Gerais. Brasil.
3. Departamento de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología. Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

Recepción el 19 de junio de 2008

Aceptación provisional el 8 de septiembre de 2008

Aceptación definitiva el 9 de octubre de de 2008

Correspondencia:

J. Alfredo Martínez Hernández
Departamento de Ciencias de la Alimentación,
Fisiología y Toxicología
Universidad de Navarra
Irunlarrea, 1
31008 Pamplona
Tfno. 948425600 Ext: 6424
Fax 948425649
E-mail: jalfmtz@unav.es

INTRODUCCIÓN

La instauración del proceso de estrés oxidativo ocurre por la existencia de un desequilibrio entre los sistemas oxidativos y los mecanismos antioxidantes, a favor de los primeros, llevando a la generación de grandes cantidades de radicales libres o detrimento de la velocidad de neutralización de éstos¹. Este proceso conduce a la oxidación de biomoléculas con la consiguiente pérdida de sus funciones biológicas; así como al descontrol homeostático junto al potencial daño oxidativo contra las células y tejidos^{1,2}. La cronicidad del estrés oxidativo conlleva importantes implicaciones en el desarrollo de las enfermedades crónicas no transmisibles, tales como la obesidad, la aterogénesis, la diabetes, los trastornos neurodegenerativos y el cáncer^{3,4} (Fig.1).

Por otro lado, se desarrollan las defensas antioxidantes que, por su parte, tienen

la función de inactivar las especies reactivas de oxígeno y/o radicales libres y, como consecuencia, proteger contra los daños oxidativos⁵. Tales acciones pueden ser llevadas a cabo por medio de distintos mecanismos, impidiendo la formación de los radicales libres y/o especies reactivas (sistema de prevención); inhibiendo la acción de éstos (sistema barredor) o favoreciendo la reparación y la reconstitución de las estructuras biológicas dañadas (sistema de reparación)².

Diversas investigaciones se han dirigido a identificar marcadores para la evaluación del estrés oxidativo, con el objetivo de sistematizar su utilización en el diagnóstico de los efectos adversos de este proceso^{1,5,6}.

Este trabajo tiene por objetivo revisar el efecto de la dieta sobre los marcadores de estrés oxidativo, resaltando las implicaciones de los principales nutrientes, ali-



Figura 1. La superación de los sistemas pro-oxidantes por los antioxidantes favorece la instauración del estrés oxidativo, caracterizado por la producción exarcebada de radicales libres (RL) y especies reactivas (no radicales) de oxígeno (ERO) o de óxido de nitrógeno⁴¹. Esta situación conlleva el desarrollo de daños oxidativos, por medio de oxidación a las biomoléculas y/o por la alteración de la homeostasis. A su vez, los daños oxidativos, están involucrados en la etiología de enfermedades crónicas no transmisibles.

mentos y patrones dietéticos involucrados en la modulación de tal proceso.

ANTIOXIDANTES DIETÉTICOS Y MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO

Las defensas antioxidantes son clasificadas, principalmente, en enzimáticas y no enzimáticas. Estos últimos sistemas, incluyen, especialmente, los antioxidantes de origen dietético, entre los cuales destacan vitaminas, minerales y polifenoles. Así, el α -tocoferol y β -caroteno (precursores de las vitaminas E y A, respectivamente) junto con el ácido ascórbico (vitamina C), son sustancias con gran potencial antioxidante. Otros carotenoides, como el licopeno, también son considerados antioxidantes. Entre los minerales destacan el zinc, el cobre, el selenio y el manganeso que, debido a su actuación como cofactores de las enzimas antioxidantes, pueden tener capa-

acidad de neutralizar mecanismos oxidativos (Tabla 1).

Un antioxidante con función biológica se define como aquella sustancia que presente en concentraciones muy pequeñas, comparadas con las de un sustrato oxidable, disminuye o evita la oxidación del mismo. Tales sustancias pueden tener acción directa, por medio de la neutralización de los radicales libres y especies reactivas no radicales, o indirecta, a través de sistemas enzimáticos con capacidad para su neutralización^{1,2}.

Cuando la producción de radicales libres y/o especies reactivas supera la capacidad de acción de los antioxidantes, se favorece la oxidación de biomoléculas, generando metabolitos específicos, marcadores del estrés oxidativo, que pueden ser identificados y cuantificados. Así, tales marcadores se basan, sobre todo, en el análisis de la oxidación de lípidos, proteínas y del ácido desoxirribonucleico (ADN),

Tabla 1. Acciones y mecanismos de diversas sustancias antioxidantes.

Antioxidantes	Acción	Referencia
No enzimáticos (de origen dietético)		
Vitamina A (β -caroteno)	Protección contra la oxidación de lípidos y ADN	23
Vitamina C (ácido ascórbico)	Inhibición de las EROs (agente reductor). Estimula el poder antioxidante de la vitamina E y selenio. Protección contra los daños causados por la LDL-ox	23
Vitamina E (α -tocoferol)	Protección contra la peroxidación de los ácidos grasos insaturados de la membrana celular y de las LDL. Convierte O_2^{\cdot} y H_2O_2 en formas menos reactivas	23
Cu, Zn, Mn, Se	Cofactores de las enzimas antioxidantes SOD-Cu/Zn, SOD-Mn y GSH-Pox	
Otros carotenoides (licopeno)	Protección contra la oxidación de lípidos, LDL, proteínas y ADN. Secuestro e inactivación de radicales libres	38
Fitoquímicos (resveratrol, catequinas, quercetinas, ácidos fenólicos y otros)	Protección contra la oxidación de lípidos y ADN	25
Enzimáticos		
SOD	SOD-Cu/Zn (citósol), SOD-Mn (mitocondria). Catálisis de la conversión de O_2^{\cdot} en H_2O_2	6
Cat	Catálisis de la conversión de H_2O_2 en O_2 y H_2O	6
GSH-Pox	Catálisis de la reducción de H_2O_2 a H_2O	6

ADN = Ácido Desoxirribonucleico; CAT = Catalasa; CSH-Pox = Glutatión Peroxidasa; Cu = Cobre; ERO's = Especies Reactivas de Oxígeno; H_2O_2 = Peróxido de Hidrógeno; LDL = Lipoproteína de Baja Densidad; LDL-ox = Lipoproteína de Baja Densidad Oxidada; Mn = Manganeso; O_2^{\cdot} = Radical Superóxido; Se = Selenio; SOD = Superóxido Dismutasa; Zn = Zinc

siendo los primeros los de mayor expresión. Otra forma de abordar la evaluación de estrés oxidativo es la que emplea métodos indirectos, basados en la capacidad antioxidante (Tabla 2).

Cada vez hay mayor evidencia científica de que el estrés oxidativo está involucrado en los mecanismos que acompañan al síndrome metabólico⁴. Además de las varias condiciones que afectan al estrés oxidativo, la dieta es un factor modulador de gran importancia⁵. De ello se deriva la relevancia de los marcadores del estrés oxidativo, que constituyen herramientas notables en la evaluación de los posibles

efectos e implicaciones de la dieta sobre el referido proceso.

IMPLICACIONES DE LAS VITAMINAS Y MINERALES SOBRE LOS MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO

La suplementación tanto de vitaminas como de minerales logra ejercer efectos beneficiosos sobre algunos de los marcadores de estrés oxidativo, incluyendo los basados en la oxidación de las biomoléculas, sobre todo, lípidos (*F2-isoprostanos*, *prostaglandin F2-alfa-8 isoprostane* - 8-epiPGF_{2α}, *malondialdehyde* - MDA, *oxidi-*

Tabla 2. Algunos de los marcadores de estrés oxidativo: descripción y fundamento.

Marcadores	Descripción/Fundamento	Referencias
Basados en la oxidación de lípidos		
MDA	Aldehídos: productos de la oxidación de lípidos, el más abundante, el MDA, resulta de la oxidación de los ácidos grasos AA, EPA y DHA	1, 5
TBARS	Medida de la formación del MDA	6
8-epiPGF ₂	F2-isoprostanos: derivados del AA, el más representativo es el 8-epiPGF ₂	5
Etano y pentano	Hidrocarburos volátiles, productos de la oxidación de los ácidos grasos n-3 y n-6	5
LDL-ox	Daño oxidativo a la molécula transportadora de colesterol	6
Basados en la oxidación de proteínas		
Carbonilos	Resultado de la acción de las especies reactivas sobre las cadenas laterales de los aminoácidos	1
3-Nitrotirosina	Resultado de la acción de las ERON's sobre las proteínas	1, 5
Basados en la oxidación de ADN		
8-OHdG	Resultado de la oxidación del ácido nucleico, guanina	1, 5, 6
5-HMdU	Resultado de la oxidación del ácido nucleico, timina	5
Capacidad Antioxidante		
TAS	Antioxidantes totales presentes en la muestra	6
FRAP	Antioxidantes que no contienen ligaciones S-H	6
ORAC	Antioxidante específico, evaluado por medio de pruebas de fluorescencia	6
ADMA	Inhibidor de la acción de la NOS	61

5-HMdU = 5-Hidroximetil-2'-Desoxyuridine; 8-epiPGF₂ = Prostaglandin F2-Alfa-8 Isoprostane; 8-OHdG = 8-Hidroxiyl-2'-Deoxyguanosine; AA = Ácido Araquidónico (C20:4); ADMA = Asymmetric dimethylarginine; ADN = Ácido Desoxirribonucleico; DHA = Ácido Docosahexaenoico (C22:6); EPA = Ácido Eicosapentaenoico (C20:5); ERON's = Especies Reactivas de Oxígeno y Nitrógeno; FRAP = Ferric Reducing Ability of Plasma; GSH-Pox = Glutatión Peroxidasa; H₂O₂ = Peróxido de Hidrogeno; LDL-ox = Oxidized Low Density Lipoprotein; MDA = Malondialdehyde; n-3 = Ácidos Grasos de la Serie Omega 3; n-6 = Ácidos Grasos de la Serie Omega 6; NOS = Nitric Oxide Synthase; ORAC = Oxygen-Radical Absorbance Capacity; S-H: ligación hidrógeno sulfuro; TAS = Total Antioxidant Status; TBARS = Thiobarbituric Reactive Acid Substances

zed low density lipoprotein lipoproteína - LDL-ox, thiobarbituric reactive acid substances - TBARS)^{7,15}, proteínas (carbonilos y nitrotirosina) y ADN (*8-hydroxy-2'-deoxyguanosine* - 8-OHdG)¹⁵. Por otro lado, no logra ejercer efectos sobre la capacidad antioxidante (*oxygen-radical absorbance capacity* - ORAC, *total antioxidant status* - TAS)^{16,17}. La suplementación de selenio es capaz de aumentar la actividad de las enzimas antioxidantes, entre ellas, la glutatión peroxidasa (GSH-Pox), que tiene este mineral como cofactor enzimático^{13,18}. Además, respecto a la suplementación de vitamina E, se ha observado diferencia entre géneros, siendo ésta más efectiva entre los hombres, logrando presentar efectos favorables sobre los niveles plasmáticos de MDA y otros marcadores basados en la oxidación de lípidos (*maximal rate of oxidation* y *lag time*)⁷ (Tabla 3).

Por otra parte, los efectos de la suplementación de vitaminas y/o minerales sobre los marcadores de estrés oxidativo no son concluyentes y todavía no es posible definir la dosis y/o tiempo de suplementación con los que se logran mejores efectos antioxidantes. Además, hay importantes variaciones respecto a otras condiciones (número de sujetos, edad, índice de masa corporal - IMC, hábito tabáquico y condiciones de salud), que pueden afectar al estrés oxidativo. De hecho, tales variaciones metodológicas relacionadas a estos estudios, posiblemente, justifican las discrepancias de sus resultados, todavía controvertidos (Tabla 3).

Respecto a las dosis de suplementación, cabe resaltar que en algunos estudios^{9,13,15,19} (Tabla 3) su ingesta, según el *Institute of Medicine*^{20,21}, se encuentra por encima de los niveles de ingesta tolerables (*Tolerable Upper Intake Levels* - UL) y que las altas dosis de un nutriente aislado puede ser determinante de un desequilibrio entre los sistemas prooxidantes y los antioxidantes²². Aún así, las dosis administradas en los referidos estudios, no parecen ser suficientes para generar desequilibrio oxidativo dañino.

En este contexto, cabe resaltar la notable interacción existente entre vitaminas y minerales respecto a sus efectos antio-

xidantes. Mientras las vitaminas actúan donando o aceptando electrones en las reacciones de óxido-reducción, los minerales regulan la actividad de las enzimas antioxidantes²². Algunos autores^{11,12,16,17} han investigado el efecto de la suplementación de una mezcla de vitaminas y/o minerales, describiendo efectos favorables sobre los niveles plasmáticos de MDA, TBARS¹² y LDL-ox¹¹. Sin embargo, no se observaron efectos de la interacción entre las vitaminas C y E sobre los niveles urinarios de MDA y F2-isoprostanos o sobre la ORAC¹⁶, ni tampoco de la mezcla de las vitaminas C, E y A, zinc y selenio sobre los niveles plasmáticos de F2-isoprostanos y TAS¹⁷. Estos hallazgos resultan controvertidos respecto a la distinta acción de determinados antioxidantes dependiendo del compartimento celular o tejido en el que actúan. Un ejemplo de estas investigaciones es que la vitamina C, pero no la E, mostró ser capaz de actuar favorablemente en relación a ORAC, lo que se atribuye a que la vitamina C, al contrario de la E, actúa mejor en los medios hidrofílicos¹⁶ (Tabla 3).

Además, el efecto antioxidante de las vitaminas y minerales depende, todavía, de otros factores, entre ellos la absorción y biobioisponibilidad en condiciones fisiológicas, concentración plasmática o sérica ideal para desempeñar su actividad antioxidante, el tipo de radicales libres o especies reactivas generados en el proceso oxidativo, el compartimento donde fueron generados, la heterogeneidad de los voluntarios y la variabilidad de la metodología de laboratorio, cuya valoración es necesaria para interpretar las discrepancias entre estudios y su interpretación^{22,23}.

IMPLICACIONES DE LOS ALIMENTOS Y BEBIDAS FUENTES DE POLIFENOLES Y CAROTENOIDES SOBRE LOS MARCADORES DEL ESTRÉS OXIDATIVO

Los estudios centrados en los efectos de los polifenoles y carotenoides sobre los marcadores de estrés oxidativo son, sobre todo, referentes a la administración de alimentos y/o bebidas, fuentes de estos compuestos antioxidantes⁶. De la misma forma

Tabla 3. Efecto de la suplementación de vitaminas y de los minerales sobre los marcadores de estrés oxidativo.

Vitaminas y/o Minerales	n	Sujetos	Intervención	Resultados	Referencia
Vitamina C	35	diabetes tipo 2 M(34%)/H(66%) edad (55 - 56,6 años) IMC (27,9 - 30,2 kg/m ²)	3 semanas vitamina C (1,5 g/día) placebo diseño del estudio: I, A, C, DC	grupo suplementado (basal vs 3 semanas) vitamina C [plasma] (↑; p<0,01) 8-epiPGF _{2α} [plasma] (ns);	62
Vitamina E	30	sanos; no fumadores M(50%)/H(50%) edad (18 - 60 años) peso ideal (<120% de adecuación)	8 semanas vitamina E (200; 400; 800; 1200 y 2000 IU de α-tocoferol/día) placebo diseño del estudio: I, A, C, DC	grupo suplementado (basal vs 8 semanas) o después de las 8 semanas (grupo suplementado vs placebo) F2-isoprostanos [orina] (ns; todas las dosis)	19
Vitamina E	32	enfermedad cardiovascular; no fumadores M(50%)/H(50%) edad (37 - 75 años) IMC (27 ± 3 kg/m ²)	6 semanas vitamina E (400 mg de -tocoferol/día) placebo diseño del estudio: I, A, C	grupo suplementado (basal vs 6 semanas); en los hombres vitamina E [plasma] (↑ 87%; p=0,009) MDA [plasma] (↓ 20%; p=0,008) oxidación de lípidos: [maximal rate oxidation: mabs/min] (21%; p=0,004); [lag time: min] (↑ 11%; p=0,008)	7
Vitamina E	90	enfermedad cardiovascular con tratamiento farmacológico (estatinas) M(28%)/H(72%) edad (40 - 70 años)	2 años: seguimiento 6, 12, 18 y 24 meses vitamina E (1200 IU de -tocoferol/día) placebo diseño del estudio: I, A, C, DC	grupo suplementado (basal vs todo seguimiento) F2-isoprostanos [orina] (↓; p<0,0001) oxidación de LDL [lag time-min] (↑; p<0,0001) liberación de O ₂ [monocitos] (↓; p<0,0001) después de 2 años (vitamina E vs placebo) F2-isoprostanos (vitamina E-placebo; p<0,001) oxidación de LDL (vitamina E-placebo; p<0,001) liberación de O ₂ (vitamina E-placebo; p<0,001) vitamina E [plasma]: correlación con F2-isoprostanos [orina] (r = -0,57; p<0,0001) liberación O ₂ [monocitos] (r = -0,57; p<0,0001)	8
Vitamina E	35	hipercolesterolemicos(CT>200mg/dL); fumadores M(66%)/H(34%) edad (42 ± 2 años)	16 semanas vitamina E (0; 100; 200; 400; 800; 1600 y 3200 IU de α-tocoferol/día) placebo diseño del estudio: I, A, C	grupo suplementado (basal vs 16 semanas): dosis 3200 IU F2-isoprostanos [plasma] (↓; p<0,005) tendencia lineal: dosis y F2-isoprostanos 1600 IU (↓ 35 ± 2%; p<0,05) 3200 IU (↓ 49 ± 10%; p<0,005)	9

Vitaminas y/o Minerales	n	Sujetos	Intervención	Resultados	Referencia
Vitamina E	80	sanos; no fumadores M(75%)/H(25%) edad (31- 65 años) IMC (> 27 kg/m ²)	6 meses vitamina E (800 UI de α -tocoferol/día, durante 3 meses) (1200 UI de α -tocoferol/día, durante 3 meses) Placebo diseño del estudio: I, A, C, DC	grupo suplementado (basal vs 6 meses) δ -epiPGF ₂ [plasma] (\downarrow 11%; p=0,007) grupo suplementado (basal vs 3 meses) δ -epiPGF ₂ [plasma] (ns)	10
Vitaminas C y E	184	sanos; no fumadores M(55%)/H(45%) edad (55- 61,2 años) IMC (28,6 - 28,9 kg/m ²)	2 meses vitamina C (500 mg/día) vitamina E (400 IU de α -tocoferol/día) vitaminas C + E placebo diseño del estudio: I, A, C	después de 2 meses (vitaminas C + E vs placebo) MDA [orina] (ns) F2-isoprostanos [orina] (ns) ORAC [suero] (ns) después de 2 meses (vitamina C vs placebo) ORAC [suero] (vitamina C > placebo; p=0,01) después de 2 meses (vitamina E vs placebo) ORAC [suero] (ns) grupo suplementado (basal vs 15 días) LDL-ox [in vitro] (\downarrow ; p<0,001)	16
Vitaminas C, E y A	23	enfermedad cardiovascular M(13%)/H(87%) edad (56,2 \pm 10,5 años) IMC (26,6 \pm 2,5 kg/m ²)	15 días vitamina C (300 mg/día) + E (300 mg de α -tocoferol/día) + A (25 mg de β -caroteno/día) diseño del estudio: I	grupo suplementado (basal vs 30 días) MDA [plasma] (\downarrow 37%; p<0,005) TBARS [plasma] (\downarrow 11%; p<0,005)	11
Vitaminas E, A y Selenio	16	sanos; no fumadores M(56%)/H(44%) edad (31 - 48 años) IMC (22,6 \pm 0,9 kg/m ²)	30 días vitamina E (106 IU de α -tocoferol/día) + A (10 mg de β -caroteno/día) + selenio (40 μ g/día) diseño del estudio: I	después de 4 semanas (C + E + A + Zn + Se vs placebo) F2-isoprostanos [plasma] (ns) TAS [suero] (ns)	12
Vitaminas C, E y A, Zinc y Selenio	44	enfermedades alérgicas M(65%)/H(35%) edad (18 - 44 años) IMC (24,5 - 25,5 kg/m ²)	4 semanas vitamina C (1500 mg/día) + E (130 mg de α -tocoferol/día) + A (9 mg de β -caroteno/día) + zinc (45 mg/día) + selenio (6 μ g/día) placebo diseño del estudio: I, A, C		17

Vitaminas y/o Minerales	n	Sujetos	Intervención	Resultados	Referencia
Selenio	36	Sanos H edad (19 - 43 años) IMC (24,2 - 25,2 kg/m ²)	12 meses selenio (247 µg/día) placebo diseño del estudio: I, A, C, DC	grupo suplementado (basal vs 9 meses) GSH [plasma] († 32%; p<0,05) 8-OHdG [orina] (ns) grupo suplementado (basal vs 12 meses) GSH [plasma] (ns); 8-OHdG [orina] (ns)	63
Selenio	63	cáncer en tratamiento radioterapéutico M/H Edade (40 - 65 años)	6 meses selenio (400 µg/día) placebo diseño del estudio: I, C	grupo suplementado (basal vs 6 meses) antioxidantes: GSH, vitaminas C, E, A y ceruloplasmina [sangre] (†; p<0,001) SOD, CAT, GSH-Pox [actividad eritrocitos] (†; p<0,001)	18
Selenio	40	enfermedades infecciosas M(52%)/H(48%) edad (65,8 - 67,1 años)	14 días selenio (474; 316; 158; 31,6 µg/día) placebo diseño del estudio: I, A, C	después de 14 días (selenio vs placebo) GSH-Pox [plasma] (selenio>placebo; p<0,0001); dosis de 316 y 158 µg/día F2-isoprostanos [plasma] (ns; todas las dosis)	13
Zinc	56	diabetes tipo 2 M/H edad (48 - 63 años) IMC (28,9 - 29,6 kg/m ²)	6 meses zinc (30 mg/día) placebo diseño del estudio: I, A, C, DC	grupo suplementado (basal vs 6 meses) TBARS [plasma] (‡; p<0,001) SOD-Cu-Zn y GSH-Pox [actividad eritrocitos] (ns) zinc y TBARS [plasma] († = -0,23; p<0,001)	14
Zinc	96	sanos; no fumadores M(47%)/H(53%) edad (55 - 70 años) IMC (25,5 - 26,4 kg/m ²)	6 meses zinc (15 y 30 mg/día) placebo diseño del estudio: I, A, C, DC	grupo suplementado (basal vs 8 semanas) o después de 6 meses (zinc vs placebo) oxidación de LDL [lag time-min] (ns) (todas las dosis)	64
Zinc	49	Sanos M(67%)/H(33%) edad (55 - 87 años)	6 meses zinc (45 mg de zinc elemental/día) placebo diseño del estudio: I, A, C, DC	grupo suplementado (basal vs 6 meses) MDA [plasma] (‡; p=0,002) 8-OHdG [plasma] (‡; p=0,030)	15

1 mg de α tocoferol = 1,49 UI de α tocoferol; 8-epiPGF₂₆ = *Prostaglandin F2- α -8 Isoprostanine*; 8-OHdG = *8-Hydroxyl-2'-Deoxyguanosine*; CAT = Catalasa; GSH = Glutación Reducida; CT = Colesterol Total; GSH-Pox = Glutación Peroxidasa; H = Hombres; IMC = Índice de Masa Corporal; LDL-ox = *Oxidized Low Density Lipoprotein*; MDA = *Malondialdehyde*; M = Mujeres; n = Número de Sujetos; ns = No Significativo; ORAC = *Oxygen-Radical Absorbance Capacity*; O₂⁻ = Radical Libre Superóxido; SOD = Superóxido Dismutasa; TAS = *Total Antioxidant Status*; TBARS = *Thiobarbituric Acid Reactive Substances*; vs = *versus*; I = Estudio de Intervención; A = Estudio Aleatorizado; C = Estudio Controlado; DC = Estudio Doble Ciego

que sucede con los estudios de suplementación de vitaminas y minerales, estas investigaciones también presentan resultados variables, en parte porque, suelen presentar grandes diferencias respecto al contenido de polifenoles y carotenoides en los alimentos y/o bebidas y a su período de administración, así como la realización o no de un período de lavado previo a la administración del alimento o bebida. Otras condiciones que pueden afectar a la interpretación de los efectos sobre el estrés oxidativo son el número de sujetos, edad, IMC, hábito tabáquico y condiciones de salud de los participantes (Tabla 4).

Los polifenoles son un conjunto heterogéneo de moléculas que comparten la característica de poseer en su estructura varios grupos fenólicos y de tener potente actividad antioxidante^{24,25}. Los polifenoles del vino incluyen, entre otros, a los ácidos fenólicos, quercetina, catequinas y resveratrol. También son de gran importancia los polifenoles presentes en infusiones y extractos naturales, destacando las catequinas presentes en el té verde. Entre los carotenoides sin acción análoga a la de la vitamina A, el licopeno destaca por sus acciones antioxidantes. Los tomates y sus productos derivados son las fuentes más representativas de estos compuestos²⁴. En el aceite de oliva, están presentes, sobre todo, los fenoles simples hidrotirosol y tirosol²⁵.

El efecto antioxidante de los polifenoles depende de su biobioavailability y absorción. El contenido de estos compuestos en los alimentos y bebidas está afectado por varios factores: clima, tipo de suelo, tipo de cultivo, exposición al sol, entre otros. El pelado de las frutas y los vegetales puede disminuir el contenido de polifenoles, ya que éstos están presentes, en mayor concentración, en sus partes más externas. Además, la cocción y el almacenamiento también pueden variar la cantidad de estos compuestos²⁴. Hay evidencias de que los polifenoles pueden ejercer su acción antioxidante antes de su absorción, a nivel del tracto gastrointestinal. Además, los productos generados por la fermentación bacteriana de los polifenoles son responsables de parte de sus efectos sistémicos. También las interacciones

entre los polifenoles y otros componentes de los alimentos y bebidas pueden afectar su absorción. Un ejemplo de esta interacción es que la presencia de alcohol puede aumentar la absorción de los polifenoles del vino al aumentar su solubilidad^{24,25}.

Respecto al efecto que pueden tener los antioxidantes de la dieta en la atenuación del estrés oxidativo posprandial, un estado asociado con elevado riesgo de aterosclerosis, diabetes y obesidad, algunos autores²⁶ destacan el papel beneficioso de la ingesta de polifenoles cuando son aportados junto con una comida alta en grasa. Tales compuestos mejoran la disfunción endotelial y disminuyen la susceptibilidad de las LDL a ser oxidadas²⁶.

El vino sigue siendo considerado un componente con potencial antioxidante, cuya acción sobre los marcadores de estrés oxidativo se da, principalmente, por la presencia de los polifenoles. Estos compuestos están presentes, mayoritariamente, en el hollejo y en las semillas de las uvas, de modo que su concentración es dependiente del tipo de uva utilizada, de las condiciones climáticas que llevaron a producir el fruto, así como del modo de procesamiento y fabricación del vino. En la Tabla 4, se puede observar que el vino tinto en comparación al blanco, presenta mayor concentración de tales compuestos²⁷.

Respecto al aceite de oliva, además de los ácidos grasos monoinsaturados, que comparados a los poliinsaturados tienen mejores efectos sobre los marcadores de estrés oxidativo^{25,28}, aporta también fenoles simples (hidroxitirosol y tirosol). Estos compuestos están presentes, sobre todo, en el aceite de oliva virgen, ya que prácticamente la totalidad de ellos se pierde durante el proceso de refinamiento²⁵.

Así, el aceite de oliva, principalmente el virgen, por la presencia de tales compuestos, se presenta capaz de ejercer efectos beneficiosos sobre el estrés oxidativo, apreciables con el estudio de sus marcadores²⁸⁻³³. Estos efectos son observados tanto a corto³⁰ como a largo plazo^{31,33} (Tabla 4).

La principal fuente de catequinas es el té verde³⁴. Estos compuestos ejercen efectos positivos sobre el estrés oxidativo, manifestado en algunos de sus marcado-

Tabla 4. Efecto de alimentos o bebidas fuentes de polifenoles o carotenoides sobre los marcadores de estrés oxidativo.

Alimento o Bebida	n	Sujetos	Intervención	Resultados	Referencia
Vino tinto	20	enfermedad cardiovascular M(5%)/H(95%) edad (55 - 58 años) IMC (26 - 26,7 kg/m ²)	2 meses vino tinto (250 ml/día) placebo diseño del estudio: I, A, C	después de 2 meses (vino tinto vs placebo) 8-OHdG [plasma] (vino tinto>placebo; p<0,002) TAS [plasma] (vino tinto>placebo; p<0,03) FRAP [plasma] (vino tinto>placebo; p<0,001)	65
Vino tinto	20	sanos; no fumadores edad (23 - 50 años) IMC (22,5 - 23,2 kg/m ²)	2 semanas vino tinto (375 ml/día; 12% de alcohol) placebo diseño del estudio: I, A, C	vino tinto (basal vs 2 semanas) fenoles totales [plasma] (†; p ≤ 0,001) TBARS [plasma] (‡; p ≤ 0,05)	66
Vino tinto	115	diabetes tipo 2 edad (35,1 - 36,5 años) IMC (27,6 - 28,6 kg/m ²)	12 meses: seguimiento 0, 1, 3, 6, 9 y 12 meses vino tinto (118ml/día; 11 g de alcohol) placebo diseño del estudio: I, A, C	vino tinto (basal vs 3, 6, 9 y 12 meses de seguimiento) nitrotirosina [suero] (‡; p<0,05)	67
Vino tinto	94	sanos; no fumadores M(65%)/H(35%) edad (35 - 70 años) IMC (24 - 27 kg/m ²)	3 semanas vino tinto (150 ml/día; 15 g de alcohol) placebo diseño del estudio: I, A, C	vino tinto (basal vs 3 semanas) o después de 3 semanas (vino tinto vs placebo) FRAP [plasma] (ns) antioxidantes: α-tocoferol, β-caroteno, GSH y fenoles totales [plasma] (ns)	68
Vino tinto	40	sanos M/H edad (18 a ≥ 50 años): jóvenes (18 - 30 años); mayores (≥ 50 años) IMC (23,6 - 32,5 kg/m ²)	2 semanas vino tinto (400 ml/día; 13% de alcohol; 1,558g/L de polifenoles) placebo diseño del estudio: I, A, C	vino tinto (basal vs 2 semanas) TAS [suero] (†; p=0,023 jóvenes; p=0,01 mayores) MDA [plasma] (‡; p<0,001 jóvenes y mayores)	69
Vino blanco	42	Sanos H edad (41,9 ± 9,7 años) IMC (26,10 ± 2,28 kg/m ²)	1 mes vino blanco (375ml/día; 11,5% de alcohol; 268,7 mg/L de polifenoles) diseño del estudio: I	vino blanco (basal vs 1 mes) GSH-Pox [actividad eritrocitos] (†; p<0,01) GSH [eritrocitos] (†; p<0,05) TBARS [plasma] (‡; p<0,05) SOD [actividad eritrocitos] (‡; p<0,001)	70
Vino blanco y tinto	20	sanos; no fumadores; M(55%)/H(45%) Edad (42 - 45 años)	15 días vino blanco (300ml/día; 12,5% de alcohol; 0,25 g/L de polifenoles) vino tinto (300ml/día; 12,5% de alcohol; 1,80 g/L de polifenoles) diseño del estudio: I, A, C	después de 15 días (vino tinto vs vino blanco) PGF _{2α} -III [orina] (‡ 38,5% vs † 23,1%; p<0,001) Polifenoles totales [plasma] (tinto>blanco, p<0,007)	27

Alimento o Bebida	n	Sujetos	Intervención	Resultados	Referencia
Aceite de Oliva	30	sanos; no fumadores H edad (54,8 - 56,6 años) IMC (< 30 kg/m ²)	3 semanas aceite de oliva (25 ml/día); virgen (150 mg/kg de polifenoles) refinado (no detectado) diseño del estudio: I, A, DC, CR	aceite virgen (basal vs 3 semanas) hidroxirosol [orina] (†; p=0,018) tirosol [orina] (†; p<0,001) LDL-ox [plasma] (‡; p=0,013) oxidación de LDL [lag time-min] (†; p=0,006) aceite refinado (basal vs 3 semanas) n.s para todos los marcadores	29
Aceite de Oliva	12	sanos; no fumadores H edad (20 - 22 años) IMC (22,9 ± 1,7 kg/m ²)	4 días aceite de oliva (25 ml/día); virgen (486 mg/kg de polifenoles) refinado (10 mg/kg de polifenoles) diseño del estudio: I, A, DC, CR	aceite virgen (basal vs 4 días) LDL-ox [plasma] (‡; p<0,05) GSH-Pox [actividad] (†; p<0,005) GSH [plasma] (ns) MDA [orina] (ns) 8-epiPGF _{2α} [orina] (ns) 8-OHdG [orina] (ns) aceite refinado (basal vs 3 semanas) n.s para todos los marcadores	30
Aceite de Oliva	22	hipercolesterolemicos (220-280 mg/dL) M(45%)/H(55%) edad (18 - 65 años) IMC (< 25 kg/m ²)	7 semanas aceite de oliva (40ml/día); virgen (166 mg/L de polifenoles) refinado: (2 mg/L de polifenoles) diseño del estudio: I, A, CR	después de 7 semanas (virgen vs refinado) TAS [plasma] († 40% vs 28%; p<0,05) 8-epiPGF _{2α} [orina] (ns)	31
Aceite de Oliva	40	enfermedad cardiovascular H edad (67 ± 8,7 años) IMC (27 - 28 kg/m ²)	3 semanas aceite de oliva (50 ml/día); virgen (161 mg/kg de polifenoles) refinado (14,7 de polifenoles) diseño del estudio: I, A, CR	después de 3 semanas (virgen vs refinado) hidroxirosol [orina] (virgen>refinado; p=0,031) tirosol [orina] (virgen>refinado; p<0,001) LDL-ox [plasma] (virgen<refinado; p<0,001) GSH-Pox [actividad] (virgen>refinado; p=0,03) TAS [plasma] (ns)	32
Aceite de Oliva	12	sanos; no fumadores M edad (47 - 67 años) IMC (20,7 - 27,8 kg/m ²)	8 semanas aceite de oliva virgen (50g/día); alto contenido de polifenoles (592 mg/kg) bajo contenido de polifenoles (147 mg/kg) diseño del estudio: I, A, CR	despues de 8 semanas (alto vs bajo contenido polifenoles) hidroxirosol [orina] (alto>bajo; p<0,05) ADN oxidation [OHdG] (alto>bajo; p=0,02) TAS [plasma] (ns)	33
Aceite de Oliva	200	sanos; no fumadores H edad (20 - 60 años) IMC (23,7 - 24 kg/m ²)	3 semanas aceite de oliva (25g/día); virgen (366 mg/kg de polifenoles) refinado (2,7 mg/kg de polifenoles) diseño del estudio: I, A, CR	después de 3 semanas (virgen vs refinado) hidroxitirosol y tirosol [orina] (virgen>refinado; p<0,05) LDL-ox [plasma] (virgen<refinado; p=0,014) F2-isoprostanos [plasma] (ns)	28

Alimento o Bebida	n	Sujetos	Intervención	Resultados	Referencia
Té verde	13	sanos; fumadores M(23%)/H(77%) edad (25 - 72 años) IMC (20,7 - 32,5 kg/m ²)	7 días té verde (1000 ml/día) té negro (100 ml/día) placebo diseño del estudio: I, A, C, CR	té (basal vs 7 días) o después de 7 días (té vs placebo) F2-isoprostanos [orina] (ns, para té verde o negro)	71
Té verde	133	sanos; fumadores (>10 cigarrillos/día) M(75%)/H(25%) edad (18 - 70 años) IMC (26,9 - 27,2 kg/m ²)	4 meses té verde (4 tazas/día; 240 ml/taza; 73,49 mg/taza de catequinas) té negro (4 tazas/día; 230 ml/taza; 8,11 mg/taza de catequinas) placebo diseño del estudio: I, A, C	té verde (basal vs 4 meses) OHdG [orina] (↓ 31%; p=0,002) después de 4 meses (té vs placebo) catequinas [plasma y orina] (↑; p<0,001) (para té verde o negro)	34
Té verde	38	Sanos H edad (24 - 46 años) IMC (24,9 - 25,0 kg/m ²)	12 semanas té verde (340 ml/día; 690 mg/día de catequinas) placebo diseño del estudio: I, C, DC	té verde (basal vs 12 semanas) MDA [suero] (↓ 36%; p<0,05)	35
Cebolla y Té	42	sanos; no fumadores M(52%)/H(48%) edad (20 - 60 años) IMC (23,6 ± 2,7 kg/m ²)	14 días dieta con alto contenido de flavonoides (150 g de bizcocho de cebolla + 300 ml de té negro; 91,1 mg de quercetina) dieta con bajo contenido de flavonoides (evitar el consumo de alimentos fuentes de flavonoides) diseño del estudio: I, A, CR	alto contenido flavonoides (basal vs 14 días) quercetina [plasma] (↑; p<0,01) MDA [plasma] (ns) 8-epiPGF _{2α} [plasma] (ns)	36
Tomate	11	sanos; no fumadores M edad (25,4 ± 2,2 años) IMC (20,3 ± 1,5 kg/m ²)	14 días puré de tomate (25 g/día; 7 mg de licopeno; 0,25 mg de β-caroteno) diseño del estudio: I	puré de tomate (basal vs 14 días) licopeno [plasma] (↑; p<0,0001) β-caroteno [plasma] (↑; p<0,0036) TAS [plasma] (ns)	39
Tomate	12	Sanos M edad (22 - 38 años) IMC (18 - 24 kg/m ²)	3 semanas tomate crudo (ración de 100g; 2 veces/semana); salsa de tomate (ración de 60 g; 3 veces/semana); pasta de tomate (ración de 15g; 2 veces/semana) 8 mg/día de licopeno diseño del estudio: I	tomate (basal vs 3 semanas) licopeno [plasma] (↑; p<0,001) oxidación de LDL [lag time-min] (; p<0,01) 8-epiPGF _{2α} [orina] (↓ 53%; p<0,05) TAS [plasma] (ns)	38

Alimento o Bebida	n	Sujetos	Intervención	Resultados	Referencia
Tomate	20	sanos; no fumadores M edad (21 - 39 años) IMC (18 - 25 kg/m ²)	3 semanas puré de tomate (96g/día; 14,2 ± 8,1 mg de licopeno/100g de puré) diseño del estudio: I	puré de tomate (basal vs 3 semanas) licopeno [plasma] (↑ 30%; p<0,05) β-caroteno [plasma] (↑ 48%; p<0,05) vitaminas C y E [plasma] (ns) minerales Cu, Zn y Se [plasma] (ns) TAS [plasma] (ns)	37
Tomate	26	Sanos M/H edad (25,7 - 25,9 años) IMC (20,9 - 21,2 kg/m ²)	26 días zumo de tomate (200 ml/día; 5,7 mg de licopeno) placebo diseño del estudio: I, DC, CR	zumo de tomate (basal vs 26 días) o después de 26 días (zumo de tomate vs placebo) 8-epiPGF _{2α} [orina] (ns)	72

8-epiPGF_{2α} = Prostaglandin F_{2-α} 8-Isoprostane; 8-OHdG = 8-Hidroxi-2'-Deoxyguanosine; ADN = Ácido Desoxirribonucleico; Cu = Cobre; FRAP = Ferric Reducing Ability of Plasma; GSH = Glutathión Reducida; GSH-Pox = Glutathión Peroxidasa; H = Hombres; IMC = Índice de Masa Corporal; LDL = Low Density Lipoprotein; LDL-ox = Oxidized Low Density Lipoprotein; MDA = Malondialdehído; M = Mujeres; n = Número de Sujetos; PCF_{2α}-III = Prostaglandin F_{2-α} 3-Isoprostane; Se = Selenio; SOD = Superóxido Dismutasa; TAS = Total Antioxidant Status; TBARS = Thiobarbituric Acid Reactive Substances; vs = versus; Zn = Zinc; I = Estudio de Intervención; A = Estudio Aleatorizado; C = Estudio Controlado; DC = Estudio Doble Ciego; CR = Estudio Cruzado

res: 8-OHdG³⁴ y MDA³⁵. Otro compuesto polifenólico, la quercetina, aportada en la dieta por medio de la cebolla y el té negro, fue capaz de modificar el estado de estrés oxidativo solamente en los hombres³⁶. Además, estos estudios también presentan gran variabilidad en las condiciones de los sujetos y en los componentes administrados (Tabla 4).

En los estudios centrados en el efecto de la ingestión de tomate, rico en licopeno, sobre los marcadores de estrés oxidativo existe una tendencia general que demuestra un efecto positivo sobre los niveles plasmáticos de carotenoides (Tabla 4). Pero esto no fue suficiente para lograr un aumento en la TAS de las muestras de interés (suero o plasma)³⁷⁻³⁹.

IMPLICACIONES DEL PATRÓN DIETÉTICO Y DE LA RESTRICCIÓN CALÓRICA SOBRE LOS MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO

Además de los estudios que hacen referencia al efecto de nutrientes o alimentos aislados sobre los marcadores de estrés oxidativo, cabe destacar aquellos que se refieren a los patrones dietéticos. Éstos tienen la ventaja de considerar la interacción existente entre los distintos nutrientes y alimentos ingeridos en el contexto de un patrón dietético, evitando errores en la interpretación de los resultados referentes a la acción sobre el estrés oxidativo. Por otro lado, tales estudios también presentan importante heterogeneidad metodológica relacionada con las condiciones de los sujetos (sexo, edad, IMC, estado de salud, hábito tabáquico, entre otros) e intervenciones realizadas (Tabla 5).

En cuanto a estudios de intervención, destacan por el grado de evidencia científica el estudio PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea)⁴⁰, un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y controlado que pretende valorar la eficacia y seguridad de una dieta de intervención dietética mediterránea en la prevención primaria de enfermedad cardiovascular. Este ensayo de larga duración recluta a pacientes de alto riesgo para seguir una DM suplementada con aceite de oliva vir-

gen (1 litro a la semana para aliñar y cocinar) o frutos secos (30 g al día, de los cuales 15 g almendras y 15 g nueces). Entre los beneficios encontrados al cabo de 3 meses, respecto a una dieta baja en grasa, se citan reducción de la tensión arterial sistólica, mejora en la colesterolemia con reducción en el cociente colesterol total/c-HDL (lipoproteínas de alta densidad), así como disminución en los niveles de proteína C reactiva, todos ellos marcadores de riesgo cardiovascular⁴⁰. Investigaciones posteriores, dentro de este estudio PREDIMED, han relacionado el consumo de determinados componentes de la dieta mediterránea (frutas, cereales, nueces y aceite de oliva virgen) con más bajas concentraciones de marcadores del estado inflamatorio, principalmente con los relacionados con la disfunción endotelial en voluntarios con alto riesgo cardiovascular reclutados en este estudio⁴¹. En cuanto a marcadores del estrés oxidativo, se han encontrado efectos beneficiosos sobre los niveles plasmáticos de LDL-ox y de MDA en células mononucleares tras 3 meses de intervención en sujetos con alto riesgo cardiovascular⁴².

A su vez, entre las características principales de la dieta mediterránea están el notable consumo de vegetales, legumbres, frutas, frutos secos, cereales integrales, pescados, el aceite de oliva (ácidos grasos monoinsaturados y polifenoles) como la grasa principal y la frecuente presencia del vino tinto (polifenoles)⁴³. En este sentido, el *Lyon Diet Heart Study*⁴⁴, un estudio randomizado, simple ciego, demuestra la eficacia del seguimiento de la dieta mediterránea rica en ácido alfa-linolénico en la prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares (después de un primer infarto), con un 50-70% de reducción del riesgo de recurrencia después de 4 años.

Así, el efecto beneficioso de la dieta mediterránea sobre los marcadores de estrés oxidativo está asociado, posiblemente, a la sinergia entre los macro y micronutrientes procedentes de alimentos que caracterizan este patrón dietético^{45,46}. Los efectos favorables del consumo de la dieta mediterránea, durante 6 meses, se han hallado sobre los niveles plasmáticos de TBARS y actividad de la enzima GSH-Pox⁴⁵

Tabla 5. Efecto de los patrones dietéticos y restricción calórica sobre los marcadores de estrés oxidativo.

Dieta	n	Sujetos	Intervención	Resultados	Referencia
Baja en Grasa y Alta en Fibra	11	hipertensión (n=7) y diabetes tipo 2 (n=2) H obesos (IMC = 37,6 ± 2,8 kg/m ²) edad (38 - 72 años)	3 semanas dieta baja en grasa y alta en fibra: ≈ 10% grasa (polinsaturada/saturada=1,24), 15-20% proteína, 70 a 75% hidratos de carbono no refinados actividad física: 45 a 60 min/día de caminar diseño del estudio: I	(basal vs 3 semanas) 8-epiPGF _{2α} [suero] (↓ 28,5%; p<0,05)	48
DASH	24	sanos M(50%)/H(50%) obesos (IMC = 34,1 ± 1,9 kg/m ²) (n = 12) normopesos (IMC=22,7±0,5 kg/m ²) (n = 12) edad (35 - 39 años)	4 semanas DASH dieta baja en antioxidantes diseño del estudio: I, A, CR	dieta DASH (basal vs 4 semanas) FRAP [plasma] (↑; p<0,05; en los obesos) F2-isoprostanos [plasma] (ns)	50
Mediterránea	22	sanos: no fumadores H(54%)/M(46%) sobrepesos (IMC = 26 ± 0,6 5 kg/m ²) edad (30 - 51 años)	4 semanas dieta mediterránea: 34% grasa (8% saturada, 14% monoinsaturada; 2% n-3) proteína, 48% hidratos de carbono, fibra = 40g dieta norte europeo: 36% grasa (17% saturada, 12% monoinsaturada; 1% n-3), 48% hidratos de carbono, 15% proteína, fibra = 19 g diseño del estudio: I, A, CR	después de 4 semanas (mediterránea vs norte europeo) 8-epiPGF _{2α} [orina] (ns)	47
Mediterránea	37	diálisis renal; no fumadores M(32%)/H(68%) normo u sobrepeso (IMC = 25 - 26,2 kg/m ²) edad (46 - 41 años)	6 meses dieta mediterránea: 38% grasa (10% saturada, 22% monoinsaturada; 6% polinsaturada), 15% proteína, 47% hidratos de carbono, colesterol 165 ± 17 mg, fibra 47 ± 9 g dieta baja en grasa: 26% grasa, 17% proteína, 57% hidratos de carbono, colesterol 257 ± 15 mg, fibra 24 ± 13 g diseño del estudio: I, A, C	(basal vs 6 meses) TBARS [plasma] (↓; p<0,05) SOD [actividad eritrocitos] (↑; p<0,001) CAT [actividad eritrocitos] (↓; p<0,001) GSH-Pox [actividad eritrocitos] (↓; p<0,05) GSH [eritrocitos] (ns)	45

Dieta	n	Sujetos	Intervención	Resultados	Referencia
Mediterránea	372	riesgo cardiovascular M(43,5%)/H(56,5%) obesos o sobrepesos (30 ± 4,3 kg/m ²) edad (55 - 80 años)	3 meses dieta mediterránea + aceite de oliva virgen (DM+AOV; n=123) dieta mediterránea + frutos secos (DM+FS; n=128) dieta baja en grasa (n=121) diseño del estudio: I, A, C	(basal vs 3 meses): DM+AOV y DM+FS LDL-ox [plasma] (↓; p<0,05) MDA [células mononucleares] (↓; p<0,01) GSH-Pox [actividad sorol] (ns) (basal vs 3 meses): dieta baja en grasa LDL-ox [plasma] (ns) MDA [células mononucleares] (ns) GSH-Pox [actividad sorol] (ns)	42
Baja en Grasa y Alta en Fibra	31	síndrome metabólico (n=15) H sobrepesos u obesos (IMC = 33 ± 1,5 kg/m ²) edad (46 - 76 años)	3 semanas dieta baja en grasa y alto en fibra: 12-15% grasa (polinsaturada/saturada=2,4:1), 15- 20% proteína, 65-70% hidratos de carbono no refinados, fibra > 40 g/día; no restringida en calorías actividad física: 45 a 60 min/día de caminar diseño del estudio: I	(basal vs 3 semanas) 8-epiPGF _{2α} [suero] (↓; p<0,01)	49
Hipocalórica	9	Sanos M(78%)/H(22%) obesos (IMC = 32,5 - 64,4 kg/m ²) edad (31 - 66 años)	4 semanas dieta hipocalórica (1000 kcal/día) diseño del estudio: I	(basal vs 4 semanas) TBARS [plasma] (↓ 87,9 ± 5,8%; p<0,01)	53
Hipocalórica	22	nefropatía H(73%)/M(27%) Sobrepeso u obesidad (IMC > 25 kg/m ²) edad (53,6 ± 8,4 años)	4 semanas dieta hipocalórica: 740-970 kcal (11-19 kcal/kg/día); normoprotéica (0,9-1,2 g/kg/día) diseño del estudio: I	(basal vs 4 semanas) OHdG [orina] (↓; p<0,05)	54
Hipocalórica	18	diabéticos (n=9) y no diabéticos (n=9) obesos (IMC > 36,2 ± 1,6 kg/m ²) edad (35 - 70 años)	8 días dieta de muy bajo valor calórico (600 kcal/día) diseño del estudio: I	(basal vs 8 días): en los diabéticos MDA [plasma] (ns) SOD [actividad eritrocitos] (↑; p<0,01) (basal vs 8 días): en los no diabéticos MDA [plasma] (↓; p<0,01) SOD [actividad eritrocitos] (↑; p<0,01)	55
Hipocalórica	18	niños prepúberes obesos (IMC = 28,9 ± 2,4 kg/m ²) (n=13) normopesos (IMC = 16,0 ± 1,8 kg/m ²) (n=5) edad (9,18 ± 1,54 años)	6 meses dieta con restricción calórica (~30% de la RDA italiana) diseño del estudio: I	(basal vs 6 meses): en los obesos oxidación LDL [lag time-min] (↑; p=0,0003) MDA [plasma] (↓; p=0,005)	56

Dieta	n	Sujetos	Intervención	Resultados	Referencia
Hipocalórica	15	sanos; no fumadoras M obesas (34,9 ± 2,9 kg/m ²) edad (32 ± 6 años)	8 semanas dieta con restricción calórica (- 600 kcal/día de gasto energético) 2 grupos: frutas: 15% de fructosa (n=7) control: 5% de fructosa (n=8) diseño del estudio: I, A, C	grupo frutas (basal vs 8 semanas) relación MDA/TAS [plasma] (↓; p<0,05) grupo control (basal vs 8 semanas) relación MDA/TAS [plasma] (ns) TAS x ingestión de frutas (r=0,697; p=0,025)	51
Hipocalórica	30	sanos obesos (IMC = 32 ± 5,3 kg/m ²) edad (36 ± 8 años)	8 semanas dieta con restricción calórica (-30% de gasto energético) 2 grupos: legumbres (4 días/semana) (n=15) control: sin legumbres (n=15) diseño del estudio: I, A, C	(basal vs 8 semanas) (n=30) MDA [suero] (↓; p=0,004) 8-epiPGF _{2α} [orina] (↓; p=0,005) LDL-ox [plasma] (ns); TAS [plasma] (ns) grupo legumbres (basal vs 8 semanas) MDA [suero] (↓; p=0,015) 8-epiPGF _{2α} [orina] (↓; p=0,035) grupo control (basal vs 8 semanas) MDA [suero] (ns); 8-epiPGF _{2α} [orina] (ns)	52
Hipocalórica	10	Asma M(80%)/H(20%) obesos (IMC>30 kg/m ²)	8 semanas dieta con restricción calórica en días alternos: un día de ingestión <i>ad libitum</i> y el día siguiente ingestión de 20% de su ingesta usual (320 y 380 calorías para M y H, respectivamente) diseño del estudio: I	(basal vs 8 semanas) carbonilos [suero] (↓ 80%; p<0,01) 8-isoprostano [suero] (↓ 80%; p<0,001) nitrotirosina [suero] (↓ 90%; p<0,001)	57

8-epiPGF_{2α} = Prostaglandin F₂-*alfa*-8-Isoprostane; 8-OHdG = 8-hidroxiy²-deoxyguanosine; CAT = Catalasa; DASH = Dietary Approaches to Stop Hypertension; FRAP = Ferric Reducing Ability of Plasma; GSH = Glutathión Reducida; GSH-Pox = Glutathión Peroxidasa; H = Hombres; IMC = índice de Masa Corporal; LDL-ox = Oxidized Low Density Lipoprotein; MDA = Malondialdehído; M = Mujeres; n = Numero de Sujetos; n-3 = Ácidos Grasos de la Serie Omega 3; RDA = Recommended Dietary Allowances; SOD = Superóxido Dismutasa; TAS = Total Antioxidant Status; vs = versus; I = Estudio de Intervención; A = Estudio Aleatorizado; C = Estudio Controlado; DC = Estudio Doble Ciego; CR = Estudio Cruzado

(Tabla 5). Por otro lado, el seguimiento de un patrón mediterráneo, durante 4 semanas, no fue capaz de ejercer efectos sobre los niveles urinarios de 8-epiPGF₂, lo que, posiblemente, sea debido al corto período de la intervención dietética⁴⁷.

Respecto a las intervenciones, además de la dieta mediterránea^{45,47}, sigue siendo investigado, el efecto de otros patrones y/o factores dietéticos sobre los marcadores de estrés oxidativo, destacándose el tipo y cantidades de grasa e hidratos de carbono consumidos^{48,49}, contenido de antioxidantes⁵⁰, consumo de frutas y legumbres^{51,52} y restricción calórica⁵¹⁻⁵⁷ (Tabla 5).

Roberts y col⁴⁸ han descrito que el consumo de una dieta baja en grasa y alta en fibra, durante 3 semanas, fue capaz de disminuir en un 28% los niveles séricos de 8-epiPGF_{2α}. Estos resultados fueron corroborados posteriormente⁴⁹ (Tabla 5). Estos autores atribuyeron tal hallazgo al hecho de que el alto contenido en fibra confiere un notable consumo de nutrientes antioxidantes, además de la disminución de los hidratos de carbono refinados. De la misma forma, esta investigación destacó que la menor proporción de grasa saturada, también puede estar involucrada en los resultados observados.

Respecto a la intervención conocida como *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH), su consumo durante 4 semanas, tuvo efecto sobre la capacidad antioxidante, aumentando la *Ferric Reducing Ability of Plasma* (FRAP). Por otra parte, no hubo efecto sobre los niveles plasmáticos de F2-isoprostanos (Tabla 5). Los autores resaltan que la baja adherencia a la dieta supuso una limitación del estudio, pero a pesar de ello, el alto contenido de antioxidantes, en razón del consumo considerable de frutas, verduras y cereales integrales, posiblemente, fue el determinante de los efectos positivos⁵⁰.

Por otra parte, existe cada vez mayor evidencia científica de que la restricción calórica está relacionada con la modulación del estrés oxidativo⁵¹⁻⁵⁷. Esta asociación se atribuye, principalmente, a la reducción del peso corporal. Independientemente de esta interpretación, pueden suceder efectos positivos sobre algunos

marcadores, principalmente, los basados en los lípidos⁶. La expresión de los marcadores de estrés oxidativo se presenta aumentada entre los individuos obesos, correlacionándose positivamente con el tejido adiposo⁴.

Las intervenciones dietéticas basadas en la restricción calórica lograron presentar efectos positivos sobre algunos de los marcadores de estrés oxidativo, incluyendo los basados en la oxidación de lípidos (TBARS⁵³, MDA^{51,52,55,56} e isoprostanos^{52,57}), ADN (8-OHdG⁵⁴) y proteínas (carbonilos y nitrotirosina⁵⁷), además de los efectos sobre la actividad de la enzima superóxido dismutasa (SOD)⁵⁵. Sin embargo, los estudios acerca de la asociación entre restricción calórica y estrés oxidativo suelen ser llevados a cabo en sujetos obesos o con sobrepeso⁵¹⁻⁵⁷. Se ha descrito que después de 6 meses de dieta con restricción calórica los marcadores de estrés oxidativo (LDL-ox y MDA) disminuyen en los obesos, pero no en los individuos con normopesos⁵⁶. Respecto al tiempo de la intervención, los estudios presentan resultados beneficiosos tanto a corto⁵⁵ como a largo plazo^{51,52,57} (Tabla 5).

Todos estos datos deben ser considerados con cierta cautela, puesto que hay diferentes factores genéticos⁵⁸, de situación previa inflamatoria⁵⁹, o de los mecanismos de regulación de la composición corporal⁶⁰, que pueden influir sobre la interpretación de los resultados.

CONSIDERACIONES FINALES

La dieta, sin duda, es un factor de gran importancia en la modulación del estrés oxidativo. Los efectos de los factores dietéticos sobre los marcadores de estrés oxidativo no son, todavía, concluyentes. En todo caso, cabe resaltar que parte de los estudios referentes al efecto de nutrientes, alimentos y patrones dietéticos sobre el estrés oxidativo, han descrito efectos beneficiosos sobre los diferentes marcadores de estrés oxidativo presentados, incluyendo los basados en la oxidación de lípidos (MDA, TBARS, isoprostanos y LDL-ox), proteínas (carbonilos y nitrotirosina) y ADN (8-OHdG), además de los referentes a capacidad antioxidante (TAS, FRAP, ORAC)

y actividad de las enzimas antioxidantes (GSH-Pox, SOD y Cat). Por otra parte, no está plenamente demostrado si el beneficio encontrado sobre algunos marcadores de oxidación implica siempre un menor riesgo de eventos cardiovasculares, lo que daría una solidez absoluta a la recomendación de un patrón dietético en concreto.

Sin embargo, algunos de los estudios presentados demuestran importante heterogeneidad metodológica relacionada con las condiciones de los sujetos (sexo, edad, IMC, estado de salud, uso de fármacos, hábito tabáquico, entre otros) y además, existe variabilidad en el tipo de intervención realizada (dosis y tiempo de suplementación, contenido de polifenoles y carotenoides, características de los patrones dietéticos y tiempo de las intervenciones dietéticas), lo que dificulta su interpretación. Tales diferencias pueden ser determinantes en unos resultados todavía controvertidos, sobre el papel beneficioso de la dieta sobre el estrés oxidativo, además de algunas enfermedades crónicas (obesidad, hipertensión, diabetes, aterogénesis, entre otras), requiriéndose investigaciones adicionales. No obstante, los estudios centrados en diseños metodológicos más consolidados, como los ensayos clínicos aleatorizados, cruzados y controlados, además de los metaanálisis, constituyen herramientas notables en la búsqueda de hallazgos que aportan un mayor nivel de evidencia científica acerca de la influencia de la dieta sobre marcadores de estrés oxidativo y sus implicaciones sobre la salud humana.

Agradecimientos

A *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)* por fomentar la estancia de estudios de doctorado en la Universidad de Navarra en el marco del Programa Hispano-Brasileño de Cooperación Interuniversitaria (CAPES/MECD/DGU) y a la Línea Especial Nutrición, Obesidad y Salud (Universidad de Navarra LE/97) y al Departamento de Salud del Gobierno de Navarra (Proyecto 22/2007) por el apoyo en la investigación en esta área.

BIBLIOGRAFÍA

- HALLIWELL B, WHITEMAN M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *Br J Pharmacol* 2004; 142: 231-255.
- HICKS JJ, TORRES-RAMOS YD, SIERRA-VARGAS MP. Estrés oxidante, concepto y clasificación. *Rev Endocrinol Nutr* 2006; 14: 223-226.
- GALLI O, VERSARI D, SATTLER KJ, OLSON ML, MANNHEIM D, MCCONNELL JP et al. Early experimental obesity is associated with coronary endothelial dysfunction and oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H904-911.
- FURUKAWA S, FUJITA T, SHIMABUKURO M, IWAKI M, YAMADA Y, NAKAJIMA Y et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114: 1752-1761.
- MAYNE ST. Antioxidant nutrients and chronic disease: use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research. *J Nutr* 2003; 133 Suppl 3: 933S-940S.
- VINCENT HK, INNES KE, VINCENT KR. Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 813-839.
- NAGYOVA A, MONGIELLOVA V, KRIVOSIKOVA Z, BLAZICEK P, SPUSTOVA V, GAJDOS M et al. Serum ex vivo lipoprotein oxidizability in patients with ischemic heart disease supplemented with vitamin E. *Physiol Res* 2002; 51: 457-464.
- DEVARAJ S, TANG R, ADAMS-HUET B, HARRIS A, SEENIVASAN T, DE LEMOS JA et al. Effect of high-dose alpha-tocopherol supplementation on biomarkers of oxidative stress and inflammation and carotid atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1392-1398.
- ROBERTS LJ, OATES JA, LINTON MF, FAZIO S, MEADOR BP, GROSS MD et al. The relationship between dose of vitamin E and suppression of oxidative stress in humans. *Free Radic Biol Med* 2007; 43: 1388-1393.
- SUTHERLAND WH, MANNING PJ, WALKER RJ, DE JONG SA, RYALLS AR, BERRY EA. Vitamin E supplementation and plasma 8-isoprostane and adiponectin in overweight subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 386-391.
- BUNOUT D, GARRIDO A, SUAZO M, KAUFFMAN R, VENEGAS P, DE LA MAZA P et al. Effects of supplementation with folic acid and antioxidant vitamins on homocysteine levels and LDL oxidation in coronary patients. *Nutrition* 2000; 16: 107-110.

12. ACTIS-GORETTA L, CARRASQUEDO F, FRAGA CG. The regular supplementation with an antioxidant mixture decreases oxidative stress in healthy humans. Gender effect. *Clin Chim Acta* 2004; 349: 97-103.
13. MISHRA V, BAINES M, PERRY SE, McLAUGHLIN PJ, CARSON J, WENSTONE R et al. Effect of selenium supplementation on biochemical markers and outcome in critically ill patients. *Clin Nutr* 2007; 26: 41-50.
14. ROUSSEL AM, KERKENI A, ZOUARI N, MAHJOUB S, MATHEAU JM, ANDERSON RA. Antioxidant effects of zinc supplementation in Tunisians with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 316-321.
15. PRASAD AS, BECK FW, BAO B, FITZGERALD JT, SNELL DC, STEINBERG JD et al. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 837-844.
16. HUANG HY, APPEL LJ, CROFT KD, MILLER ER, MORI TA, PUDDEY IB. Effects of vitamin C and vitamin E on in vivo lipid peroxidation: results of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 549-555.
17. DUNSTAN JA, BRECKLER L, HALE J, LEHMANN H, FRANKLIN P, LYONS G et al. Supplementation with vitamins C, E, beta-carotene and selenium has no effect on anti-oxidant status and immune responses in allergic adults: a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 180-187.
18. ELANGO N, SAMUEL S, CHINNAKANNU P. Enzymatic and non-enzymatic antioxidant status in stage (III) human oral squamous cell carcinoma and treated with radical radio therapy: influence of selenium supplementation. *Clin Chim Acta* 2006; 373: 92-98.
19. MEAGHER EA, BARRY OP, LAWSON JA, ROKACH J, FITZGERALD GA. Effects of vitamin E on lipid peroxidation in healthy persons. *Jama* 2001; 285: 1178-1182.
20. IOM, Institute of Medicine. Dietary References Intakes for vitamin C, vitamin E, Selenium and carotenoids Washington, DC: The National Academy Press; 2000. http://books.nap.edu/catalog.php?record_id=9810.
21. IOM, Institute of Medicine. Dietary References Intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc Washington, DC: The National Academy Press 2001. http://books.nap.edu/catalog.php?record_id=10026.
22. OPARA EC, Oxidative stress, micronutrients, diabetes mellitus and its complications. *J R Soc Health* 2002; 122: 28-34.
23. RODRIGO R, GUICHARD C, CHARLES R. Clinical pharmacology and therapeutic use of antioxidant vitamins. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21: 111-127.
24. D'ARCHIVIO M, FILESI C, DI BENEDETTO R, GARGIULO R, GIOVANNINI C, MASELLA R. Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Ann Ist Super Sanita* 2007; 43: 348-361.
25. FITO M, DE LA TORRE R, FARRE-ALBALADEJO M, KHYMENETZ O, MARRUGAT J, COVAS MI. Bioavailability and antioxidant effects of olive oil phenolic compounds in humans: a review. *Ann Ist Super Sanita* 2007; 43: 375-381.
26. SIES H, STAHL W, SEVANI A. Nutritional, dietary and postprandial oxidative stress. *J Nutr* 2005; 135: 969-972.
27. PIGNATELLI P, GHISELLI A, BUCHETTI B, CARNEVALE R, NATELLA F, GERMANO G et al. Polyphenols synergistically inhibit oxidative stress in subjects given red and white wine. *Atherosclerosis* 2006; 188: 77-83.
28. COVAS MI, NYSSONEN K, POULSEN HE, KAIKKONEN J, ZUNFT HJ, KIESEWETTER H et al. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145: 333-341.
29. MARRUGAT J, COVAS MI, FITO M, SCHRODER H, MIRO-CASAS E, GIMENO E et al. Effects of differing phenolic content in dietary olive oils on lipids and LDL oxidation—a randomized controlled trial. *Eur J Nutr* 2004; 43: 140-147.
30. WEINBRENNER T, FITO M, DE LA TORRE R, SAEZ GT, RUKEN P, TORMOS C et al. Olive oils high in phenolic compounds modulate oxidative/antioxidative status in men. *J Nutr* 2004; 134: 2314-2321.
31. VISIOLI F, CARUSO D, GRANDE S, BOSISIO R, VILLA M, GALLI G et al. Virgin Olive Oil Study (VOLOS): vasoprotective potential of extra virgin olive oil in mildly dyslipidemic patients. *Eur J Nutr* 2005; 44: 121-127.
32. FITO M, CLADELLAS M, DE LA TORRE R, MARTI J, ALCANTARA M, PUJADAS-BASTARDES M et al. Antioxidant effect of virgin olive oil in patients with stable coronary heart disease: a randomized, crossover, controlled, clinical trial. *Atherosclerosis* 2005; 181: 149-158.
33. SALVINI S, SERA F, CARUSO D, GIOVANNELLI L, VISIOLI F, SAEVA C et al. Daily consumption of a high-phenol extra-virgin olive oil reduces oxidative DNA damage in postmenopausal women. *Br J Nutr* 2006; 95: 742-751.

34. HAKIM IA, HARRIS RB, BROWN S, CHOW HH, WISEMAN S, AGARWAL S et al. Effect of increased tea consumption on oxidative DNA damage among smokers: a randomized controlled study. *J Nutr* 2003; 133: 3303S-3309S.
35. NAGAO T, KOMINE Y, SOGA S, MEGURO S, HASE T, TANAKA Y et al. Ingestion of a tea rich in catechins leads to a reduction in body fat and malondialdehyde-modified LDL in men. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 122-129.
36. O'REILLY JD, MALLET AI, MCANLIS GT, YOUNG IS, HALLIWELL B, SANDERS TA et al. Consumption of flavonoids in onions and black tea: lack of effect on F2-isoprostanes and autoantibodies to oxidized LDL in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 1040-1044.
37. TYSSANDIER V, FEILLET-COUDRAY C, CARIS-VEYRAT C, GUILLAND JC, COUDRAY C, BUREAU S et al. Effect of tomato product consumption on the plasma status of antioxidant microconstituents and on the plasma total antioxidant capacity in healthy subjects. *J Am Coll Nutr* 2004; 23: 148-156.
38. VISIOLI F, RISO P, GRANDE S, GALLI C, PORRINI M. Protective activity of tomato products on in vivo markers of lipid oxidation. *Eur J Nutr* 2003; 42: 201-206.
39. PELLEGRINI N, RISO P, PORRINI M. Tomato consumption does not affect the total antioxidant capacity of plasma. *Nutrition* 2000; 16: 268-271.
40. ESTRUCH R, MARTINEZ-GONZALEZ MA, CORELLA D, SALAS-SALVADO J, RUIZ-GUTIERREZ V, COVAS MI et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145: 1-11.
41. SALAS-SALVADO J, GARCIA-ARELLANO A, ESTRUCH R, MARQUEZ-SANDOVAL F, CORELLA D, FIOL M et al. Components of the Mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 651-659.
42. FITO M, GUXENS M, CORELLA D, SAEZ G, ESTRUCH R, DE LA TORRE R et al. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1195-1203.
43. TRICHOPOULOU A, COSTACOU T, BAMIA C, TRICHOPOULOS D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348: 2599-2608.
44. DE LORGERIL M, SALEN P, MARTIN JL, MONJAUD I, DELAYE J, MAMELLE N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 779-785.
45. STACHOWSKA E, WESOLOWSKA T, OLSZEWSKA M, SAFRANOW K, MILLO B, DOMANSKI L et al. Elements of Mediterranean diet improve oxidative status in blood of kidney graft recipients. *Br J Nutr* 2005; 93: 345-352.
46. VIDURRIZAGA-DE AMEZAGA CA, ZULET MA, MARTI A, MARTINEZ-GONZALEZ MA, MARTINEZ JA. The mediterranean food pattern: a good recipe for patients with the metabolic syndrome. *Mediterr J Nutr Metab* 2008; 1: 3-14.
47. AMBRING A, FRIBERG P, AXELSEN M, LAFFRENZEN M, TASKINEN MR, BASU S et al. Effects of a Mediterranean-inspired diet on blood lipids, vascular function and oxidative stress in healthy subjects. *Clin Sci (Lond)* 2004; 106: 519-525.
48. ROBERTS CK, VAZIRI ND, BARNARD RJ. Effect of diet and exercise intervention on blood pressure, insulin, oxidative stress, and nitric oxide availability. *Circulation* 2002; 106: 2530-2532.
49. ROBERTS CK, WON D, PRUTHI S, KURTOVIC S, SINDHU RK, VAZIRI ND et al. Effect of a short-term diet and exercise intervention on oxidative stress, inflammation, MMP-9, and monocyte chemotactic activity in men with metabolic syndrome factors. *J Appl Physiol* 2006; 100: 1657-1665.
50. LOPES HF, MARTIN KL, NASHAR K, MORROW JD, GOODFRIEND TL, EGAN BM. DASH diet lowers blood pressure and lipid-induced oxidative stress in obesity. *Hypertension* 2003; 41: 422-430.
51. CRUJEIRAS AB, PARRA MD, RODRIGUEZ MC, MARTINEZ DE MORENTIN BE, MARTINEZ JA. A role for fruit content in energy-restricted diets in improving antioxidant status in obese women during weight loss. *Nutrition* 2006; 22: 593-599.
52. CRUJEIRAS AB, PARRA D, ABETE I, MARTINEZ JA. A hypocaloric diet enriched in legumes specifically mitigates lipid peroxidation in obese subjects. *Free Radic Res* 2007; 41: 498-506.
53. DANDONA P, MOHANTY P, GHANIM H, ALJADA A, BROWNE R, HAMOUDA W et al. The suppressive effect of dietary restriction and weight loss in the obese on the generation of reactive oxygen species by leukocytes, lipid peroxidation, and protein carbonylation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 355-362.
54. SAIKI A, NAGAYAMA D, OHHIRA M, ENDOH K, OHTSUKA M, KOIDE N et al. Effect of weight loss using formula diet on renal function in obese patients with diabetic nephropathy. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 1115-1120.
55. SKRHA J, KUNESOVA M, HILGERTOVA J, WEISEROVA H, KRIZOVA J, KOTRLIKOVA E. Short-term very

- low calorie diet reduces oxidative stress in obese type 2 diabetic patients. *Physiol Res* 2005; 54: 33-39.
56. MOHN A, CATINO M, CAPANNA R, GIANNINI C, MARCOVECCIO M, CHIARELLI F. Increased oxidative stress in prepubertal severely obese children: effect of a dietary restriction-weight loss program. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2653-2658.
 57. JOHNSON JB, SUMMER W, CUTLER RG, MARTIN B, HYUN DH, DIXIT VD et al. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radic Biol Med* 2007; 42: 665-674.
 58. FORGA L, CORBALÁN MS, MARTI A, FUENTES C, MARTÍNEZ-GONZÁLEZ MA, MARTÍNEZ JA. Influencia del polimorfismo -2826 A/G en el gen de la UCP1 sobre los componentes del síndrome metabólico". *An Sist Sanit Navar* 2003; 26: 231-236.
 59. MARCOS-GÓMEZ B, BUSTOS M, PRIETO J, MARTÍNEZ JA, MORENO-ALIAGA MJ. Obesidad, inflamación e insulino resistencia: Papel de los ligandos del receptor gp130. *An Sist Sanit Navar* 2008; 31: 113-123.
 60. MARTI A, MARTÍNEZ JA. Leptina y regulación del peso corporal. *An Sist Sanit Navar* 1999; 22: 353-363.
 61. MIYAZAKI H, MATSUOKA H, COOKE JP, USUI M, UEDA S, OKUDA S et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 1141-1146.
 62. DARKO D, DORNHORST A, KELLY FJ, RITTER JM, CHOWIENCZYK PJ. Lack of effect of oral vitamin C on blood pressure, oxidative stress and endothelial function in Type II diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103: 339-344.
 63. EL-BAYOUMY K, RICHIE JP JR, BOYIRI T, KOMNINOU D, PROKOPCZYK B, TRUSHIN N et al. Influence of selenium-enriched yeast supplementation on biomarkers of oxidative damage and hormone status in healthy adult males: a clinical pilot study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1459-1465.
 64. FEILLET-COUDRAY C, MEUNIER N, BAYLE D, BRANDOLINI-BUNLON M, ANDRIOLLO-SANCHEZ M, O'CONNOR JM et al. Effect of zinc supplementation on in vitro copper-induced oxidation of low-density lipoproteins in healthy French subjects aged 55-70 years: the Zenith Study. *Br J Nutr* 2006; 95: 1134-1142.
 65. GUARDA E, GODOY I, FONCEA R, PEREZ DD, ROMERO C, VENEGAS R et al. Red wine reduces oxidative stress in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2005; 104: 35-38.
 66. TSANG C, HIGGINS S, DUTHIE GG, DUTHIE SJ, HOWIE M, MULLEN W et al. The influence of moderate red wine consumption on antioxidant status and indices of oxidative stress associated with CHD in healthy volunteers. *Br J Nutr* 2005; 93: 233-240.
 67. MARFELLA R, CACCIAPUOTI F, SINISCALCHI M, SASSO FC, MARCHESE F, CINONE F et al. Effect of moderate red wine intake on cardiac prognosis after recent acute myocardial infarction of subjects with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2006; 23: 974-981.
 68. KARLSEN A, RETTERSTOL L, LAAKE P, KJOLSRUD-BONH S, SANDVIK L, BLOMHOF R. Effects of a daily intake of one glass of red wine on biomarkers of antioxidant status, oxidative stress and inflammation in healthy adults. *e-SPEN* 2007; 2: 127-133.
 69. MICALLEF M, LEXIS L, LEWANDOWSKI P. Red wine consumption increases antioxidant status and decreases oxidative stress in the circulation of both young and old humans. *Nutr J* 2007; 6: 27.
 70. RAJDL D, RACEK J, TREFIL L, SIALA K. Effect of white wine consumption on oxidative stress markers and homocysteine levels. *Physiol Res* 2007; 56: 203-212.
 71. HODGSON JM, CROFT KD, MORI TA, BURKE V, BEILIN LJ, PUDEY IB. Regular ingestion of tea does not inhibit in vivo lipid peroxidation in humans. *J Nutr* 2002; 132: 55-58.
 72. RISO P, VISIOLI F, GRANDE S, GUARNIERI S, GARDANA C, SIMONETTI P et al. Effect of a tomato-based drink on markers of inflammation, immunomodulation, and oxidative stress. *J Agric Food Chem* 2006; 54: 2563-2566.