

LA DIETA MEDITERRÁNEA

por [†]INÉS BRAVO RUÍZ Y [‡]ELENA VERDUGO TORRES[†]4.º GRADO EN BIOQUÍMICA, [‡]3.º GRADO EN BIOLOGÍA

INESBRAVORUIZ@HOTMAIL.COM,AUSTRALOPITHECUS_73@HOTMAIL.COM

La dieta mediterránea se correlaciona con un menor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes tipo 2, Alzheimer, entre otros. Estos efectos positivos en la salud pueden explicarse por la sinergia de compuestos bioactivos, vitaminas y ácidos grasos insaturados, presentes en distintos alimentos de la dieta. La mayoría de estos compuestos tienen acción antioxidante e intervienen en rutas de inflamación y de proliferación celular, de donde se deduce su función en la prevención de enfermedades. No obstante, los beneficios asociados a la dieta mediterránea no solo se deben al patrón dietético, sino también a otras costumbres saludables propias de la región mediterránea, como el ejercicio físico.

The Mediterranean diet correlates with a lower risk of suffering from cardiovascular disease, cancer, type 2 diabetes, Alzheimer, among others. These positive effects in health account for a synergy of bioactive agents, vitamins and unsaturated fatty acids, present in different foods in the diet. Most of these compounds have antioxidant action and are implicated in routes of inflammation and cell proliferation, from which its role in disease prevention is deduced. However, the benefits associated with the Mediterranean diet are not only due to the dietary pattern, but also to other healthy practices typical of the Mediterranean region, such as physical exercise.

Dieta mediterránea, compuestos bioactivos, fenoles, hidroxitirosol, terpenoides, ácidos grasos omega 3, antioxidante, antiinflamatorio, cáncer.



¿Por qué es tan beneficiosa?

Por las mañanas una cucharada de aceite de oliva,

¡que para todo ayuda!

No caer en la tentación del azúcar y la harina,

¡y disfrutar de la fruta madura!

A la hora de comer, elegir el pescado ante la carne roja,

¡y verdura en caso de duda!

Beber siempre agua y un vasito de vino sin que sea paradoja,

¡Cuerpo sano y mente aguda!

Poema de Inés Bravo Ruíz.



La dieta mediterránea, ¿quién no ha escuchado hablar de ella? El concepto general de en qué consiste está bien establecido en la población, sobre todo para aquella afortunada parte que, bañados por el Mediterráneo, disfrutamos de unas buenas tostadas con aceite de oliva y tomate para desayunar, de una dorada al horno para almorzar y de una rica ensalada con queso, atún, nueces y un poquito más de aceite para cenar. Si se nos hace la boca agua al leer esto, será que estamos de acuerdo en el sabor tan autén-

tico de estos platos. Pero no es ésta la razón por la que se ha hecho popular internacionalmente; si no, pregunten a los estadounidenses lo sabrosa que está su hamburguesa, a los chinos por los rollitos de primavera o a los alemanes por su *currywurst*. La fama de la dieta mediterránea recae no solo en su sabor, sino precisamente en los beneficios que aporta frente a otras dietas basadas en alimentos ultraprocesados.

Entre sus muchos beneficios, la dieta mediterránea contribuye a la prevención de enfermedades car-

diovasculares y obesidad, combate la oxidación y el envejecimiento celular prematuro, teniendo un efecto protector frente a enfermedades neurológicas como el Alzheimer o la depresión e incluso, un papel preventivo relevante en ciertos tipos de cánceres. En base a la evidencia de los efectos positivos de esta dieta, surge la pregunta: *¿qué es lo que hace que sea tan saludable?*

El patrón dietético mediterráneo se basa en una ingesta rica en frutas y verduras, cereales, legumbres, frutos secos, aceite de oliva, una ingesta baja de carnes rojas (sustituidas preferiblemente por las carnes blancas de bajo contenido en grasa y pescado) y un consumo habitual pero moderado de vino. Entre todos estos alimentos, el aceite de oliva virgen extra, empleado para cocinar alimentos, aderezar ensaladas y hasta en las tostadas, tiene un papel destacable. No obstante, los beneficios de la dieta mediterránea parecen asociarse más bien con una sinergia entre varias moléculas, con propiedades particulares, presentes en los alimentos más representativos de esta dieta.

Estas moléculas, conocidas como agentes bioactivos, son minoritarias pero de carácter beneficioso por sus funciones vinculadas a la prevención de diversas enfermedades. Dichos compuestos bioactivos, también denominados fitoquímicos por tener un origen vegetal, son principalmente de naturaleza fenólica o terpenoide. En esta sección, nos centraremos en algunos de ellos: el hidroxitirosol, como fenol simple; el resveratrol como ejemplo distintivo de los polifenoles, junto a los flavonoides; y el licopeno, del grupo de los terpenoides. También mencionaremos a otras moléculas presentes en la dieta mediterránea que, no siendo considerados estrictamente agentes bioactivos, contribuyen especialmente al mantenimiento de la salud, como son los ácidos grasos insaturados esenciales, el óxido nítrico o algunas vitaminas, como la E y C.

Compuestos y alimentos beneficiosos de la dieta mediterránea

Los ácidos grasos insaturados son conocidos por poseer dobles enlaces o insaturaciones en su cadena carbonada, distinguiendo monoinsaturados y poliinsaturados. Su consumo es preferible al de los ácidos grasos saturados, puesto que aportan flexibilidad a las membranas plasmáticas, siendo parte constituyente de ellas, además de tener una función señalizadora y en regulación de la expresión génica fundamental para el correcto funcionamiento del organismo.

Dentro de este grupo, destaca el aceite de oliva, alimento básico de la dieta mediterránea. En el aceite

de oliva, se distinguen dos fracciones: una representa hasta el 98-99% del peso total de éste, la fracción saponificable, que se corresponde con triglicéridos, ácidos grasos monoinsaturados (en particular el oleico) y fosfolípidos. La otra fracción no saponificable incluye compuestos fenólicos, triterpenoides, esteroides y compuestos alifáticos, a los que se le atribuyen la mayoría de los beneficios del aceite de oliva.

El ácido oleico es un ácido graso monoinsaturado perteneciente a la familia omega 9 por poseer el doble enlace en el carbono cis número 9. Aparte de la familia omega 9, los ácidos omega-3/-6 son conocidos por desempeñar funciones cruciales y antagónicas en el organismo. La biosíntesis en el ser humano de estos ácidos grasos es limitada (de ahí que se consideren esenciales), por lo que sus efectos son notables con una ingesta de alimentos donde abundan. Los ácidos omega-6 provienen principalmente de carnes y de algunos frutos secos y cereales, los ácidos omega-3 se obtienen en cantidades considerables de semillas y aceites, y del pescado, que lo incorpora a su vez de las algas o del plancton como fuente primaria. En esta sección, dedicaremos especial atención a los ácidos grasos poliinsaturados de la familia omega-3: el α -linolénico y sus derivados, ácido eicosapentaenoico y docosahexaenoico, ya que parecen ser responsables de bastantes beneficios de la dieta mediterránea^[1,2].

El siguiente grupo de moléculas beneficiosas de la dieta mediterránea son los compuestos fenólicos. Los polifenoles y compuestos fenólicos simples son sustancias químicas que presentan al menos un grupo fenol en su composición. Entre ellos, destaca el hidroxitirosol, que es un compuesto fenólico simple con propiedades antioxidantes, tanto en su forma libre como en su forma de glucósido secoiridoide (un grupo de monoterpenos) esterificado, la oleuropeína. El hidroxitirosol es uno de los fenoles más importantes del aceite de oliva, mientras que el resveratrol, un polifenol, lo es del vino tinto. Aunque estas moléculas no destacan por ser un componente abundante, tienen un valor para la salud de gran importancia.

Por otra parte, las frutas y verduras proveen un rango de nutrientes y compuestos bioactivos muy amplio, de los cuales destacaremos los flavonoides y los terpenoides, junto a las vitaminas. La vitamina E o α -tocoferol es conocida por su acción antioxidante y se encuentra presente en el aceite de oliva, los frutos secos y los vegetales de hoja verde. Es una vitamina liposoluble que protege del estrés oxidativo, regula la función inmune y mantiene la integridad de las células endoteliales.

La vitamina C o ácido ascórbico es una vitamina hidrosoluble presente en frutas ácidas como la fresa, el kiwi, el mango o las grosellas. Su deficiencia causa

el escorbuto; es una importante coenzima y molécula antioxidante.

Finalmente, la última molécula a destacar es el óxido nítrico, que se obtiene a partir del metabolismo del aminoácido *L*-arginina, por acción de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS), en presencia de NADPH y oxígeno. Este aminoácido abunda en alimentos como la remolacha, las nueces, la sandía, las espinacas o la naranja.

Efectos positivos en la salud de la dieta mediterránea

Efecto vasodilatador y cardioprotector

La enfermedad cardiovascular es una de las más prevalentes en el mundo desarrollado actualmente. Esto va asociado con una mayor prescripción de fármacos hipotensores, que podrían imitar las propiedades vasodilatadoras de ciertos nutrientes de la dieta mediterránea.

Un ejemplo es el óxido nítrico, descrito como «factor relajante del endotelio». Este gas, en el organismo, acciona un mecanismo de bajada de niveles de calcio, favoreciendo la relajación del músculo liso arteriolar. Ello supone un aumento de la luz de las arterias y menor riesgo de hipertensión.

Otro ejemplo de compuestos de acción vasodilatadora son los eicosanoides derivados de omega-3. Los fosfolípidos dispuestos en la membrana plasmática pueden ser hidrolizados por la fosfolipasa A2, liberando los ácidos grasos omega-3 y omega-6 de la posición 2, a partir de los cuales las enzimas ciclooxigenasas y lipooxigenasas desencadenan una cascada de señalización que concluye en la síntesis de eicosanoides: prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos (propios de plaquetas) y leucotrienos (propios de leucocitos). De gran importancia es el hecho de que existen distintas isoformas de estos eicosanoides con diferente función biológica, según el tipo de ácido poliinsaturado del que provengan. Así, mientras los tromboxanos procedentes del ácido araquidónico (omega-6) contribuyen a agregación plaquetaria y vasoconstricción, los procedentes de ácido eicosapentanoico (omega-3) son biológicamente inactivos. Por tanto, en la dieta mediterránea, donde el consumo de pescado es abundante en detrimento de las carnes rojas, los omega-3 aumentan su proporción, contrarrestando la acción vasoconstrictora de los omega-6.

Además, en esta ruta inciden muchos otros compuestos bioactivos. El hidroxitirosol y el resveratrol son inhibidores de las ciclooxigenasas (con un mecanismo similar al del ácido acetilsalicílico), de forma

que también tienen una acción antiplaquetaria y antiinflamatoria^[3,4,5].

Acción antioxidante

Muchas patologías están íntimamente relacionadas con el estrés oxidativo (enfermedad cardiovascular, Alzheimer, cáncer, envejecimiento celular, etc.)^[6], de forma que la ingesta de alimentos con moléculas antioxidantes propios de la dieta mediterránea es una de las explicaciones más evidentes de la diversidad de beneficios de la misma.

En cuanto a los antioxidantes, especial mención a la vitamina E o α -tocoferol, de gran importancia en el ciclo de peroxidación lipídica, donde los radicales libres oxidan a ácidos poliinsaturados de forma cíclica. La peroxidación lipídica es relevante en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer.

Asimismo, la diabetes y la aterosclerosis son otras patologías promovidas por el estrés oxidativo. Respecto a esta última, caracterizada por la formación de placas de ateroma que pueden desprenderse y generar trombos, se sabe que la oxidación de LDL es el factor aterogénico principal. En este punto intervienen muchos compuestos bioactivos, manifestando la transcendencia en el estado de salud que puede tener la combinación de estos compuestos, a partir de una dieta variada. Por ejemplo, mientras que los ácidos grasos insaturados antes nombrados reducen el nivel de la lipoproteína de baja densidad (LDL) circulante, algunos compuestos fenólicos con capacidad reductora impiden su oxidación. Entre estos, destacamos el hidroxitirosol, el resveratrol, la oleuropeína y el licopeno, carotenoide abundante en el tomate. El resultado sinérgico es una disminución de la colesterolemia y menor riesgo de complicaciones vasculares.

Poder antiinflamatorio

Junto al poder antioxidante, la función antiinflamatoria es una característica común a muchos de los nutrientes de la dieta mediterránea. Posibles mecanismos mediante los cuales se regula la inflamación son la ruta de eicosanoides y la inhibición del gen *NF κ B1*.

Por una parte, puesto que los leucotrienos (resultantes del metabolismo de los ácidos grasos esenciales) están implicados en quimiotaxis de células del sistema inmune e inflamación, los polifenoles nombrados que interfieren en esta ruta ejercen un papel antiinflamatorio, al igual que los ácidos grasos omega-3. Además, el ácido docosohexanoico también forma derivados

que participan en la resolución de la inflamación, conocidos como resolvinas. Este mecanismo podría explicar precisamente el papel protector de este ácido graso poliinsaturado en el cerebro, donde se produce un tipo de resolvina, neuroprotectina, que inhibe la apoptosis de las neuronas. Las resolvinas pueden afectar en numerosos procesos de inflamación, siendo importantes en la peritonitis, colitis e inflamación cutánea.

Por otra parte, se sabe que muchos compuestos bioactivos inhiben la síntesis de interleuquinas implicadas en la respuesta inflamatoria. El hidroxitirosol disminuye niveles de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleuquina 1 alfa (IL-1 α). El licopeno inhibe a TNF- α y estimula producción de IL-10. La quercetina es un polifenol flavonoide abundante en cebollas rojas, manzana y brócoli, que también inhibe TNF- α . El TNF- α , es un potente activador del gen *NFkB1*, factor de transcripción maestro que activa una gran variedad de genes proinflamatorios, controlando asimismo la proliferación y apoptosis.

Efecto anticancerígeno

Uno de los descubrimientos más recientes^[7,8] menciona que la oleuropeína y el hidroxitirosol (ambos comparten un anillo similar al estradiol, hormona sexual femenina) podrían estar implicados en la ruta PI3K-ERK-AKT de las células cancerosas^[9]. De hecho, hay estudios^[10,7] que proponen cómo estos compuestos fenólicos del aceite de oliva compiten antagónicamente por los receptores EGFR, relacionados con la señalización intracelular que promueve la proliferación y la supervivencia de las células del cáncer de mama a través del factor Ras-Raf y de las proteínas ERK, que serían inhibidas también. Además, la oleuropeína e hidroxitirosol inhiben al TNF- α por fosforilación. Este factor induce un ambiente oxidativo y a unas proteínas implicadas en la apoptosis, las caspasas-9.

También se ha recomendado^[10] el consumo de miel, pues sus componentes bioactivos están relacionados con la activación de la apoptosis por medio de las caspasas-3, disminuyendo los niveles de especies oxidantes y protegiendo a las células de la actividad de la fosfatasa alcalina. La miel, sobre todo, fortalece el sistema inmune por sus compuestos fenólicos, de igual forma que lo hacen el ajo, la cebolla y el romero.

Otras moléculas esenciales de las frutas y verduras son los flavonoides, que actúan inhibiendo la metástasis mediante la fosforilación de receptores del factor de crecimiento endotelial (EGFR)/ factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2), unos receptores muy activos durante la angiogénesis y diseminación del tumor. Junto a los alcaloides, regulan las quinasas dependientes de ciclina, proteínas que por fosforilación intervienen en las distintas fases del ciclo celular.

Uno de los flavonoides que podríamos destacar es la quercetina. Se ha comprobado que ésta es capaz de regular el metabolismo glucolítico así como podría intermediar en la ruta PI3K-AKT1-p53 (Figura 1) previniendo la aparición de un linfoma.

No olvidemos los aceites esenciales y las vitaminas, procedentes de las plantas aromáticas, de las verduras y de las frutas. Están contruidos a base de terpenoides, los cuales manifiestan su actividad anticancerígena activando señalizadores pro-apoptóticos en las células tumorales, estimulando a p53 (proteína protectora frente a la carcinogénesis) y deteniendo el ciclo celular en el punto de control G2/M. Las vitaminas y los omega-3 también inhiben EGFR/HER2 (frenando la proliferación de células cancerosas) y combaten las especies reactivas del oxígeno (ROS) por su efecto antioxidante y antiinflamatorio. Las vitaminas inducen la apoptosis al estimular las caspasas-3 y p53. Este factor, conocido como el guardián del genoma, activa BAX, proteína inhibidora de BCL2, cuya función es reprimir la apoptosis en condiciones normales. Este efecto de inhibir al inhibidor de apoptosis promueve la muerte celular de células cancerosas.

El terpenoide licopeno, por su parte, inhibe ERK1/2, GSK3A/B y la fosforilación de AKT, proteína clave en la señalización del ciclo celular, el crecimiento y la migración celular.

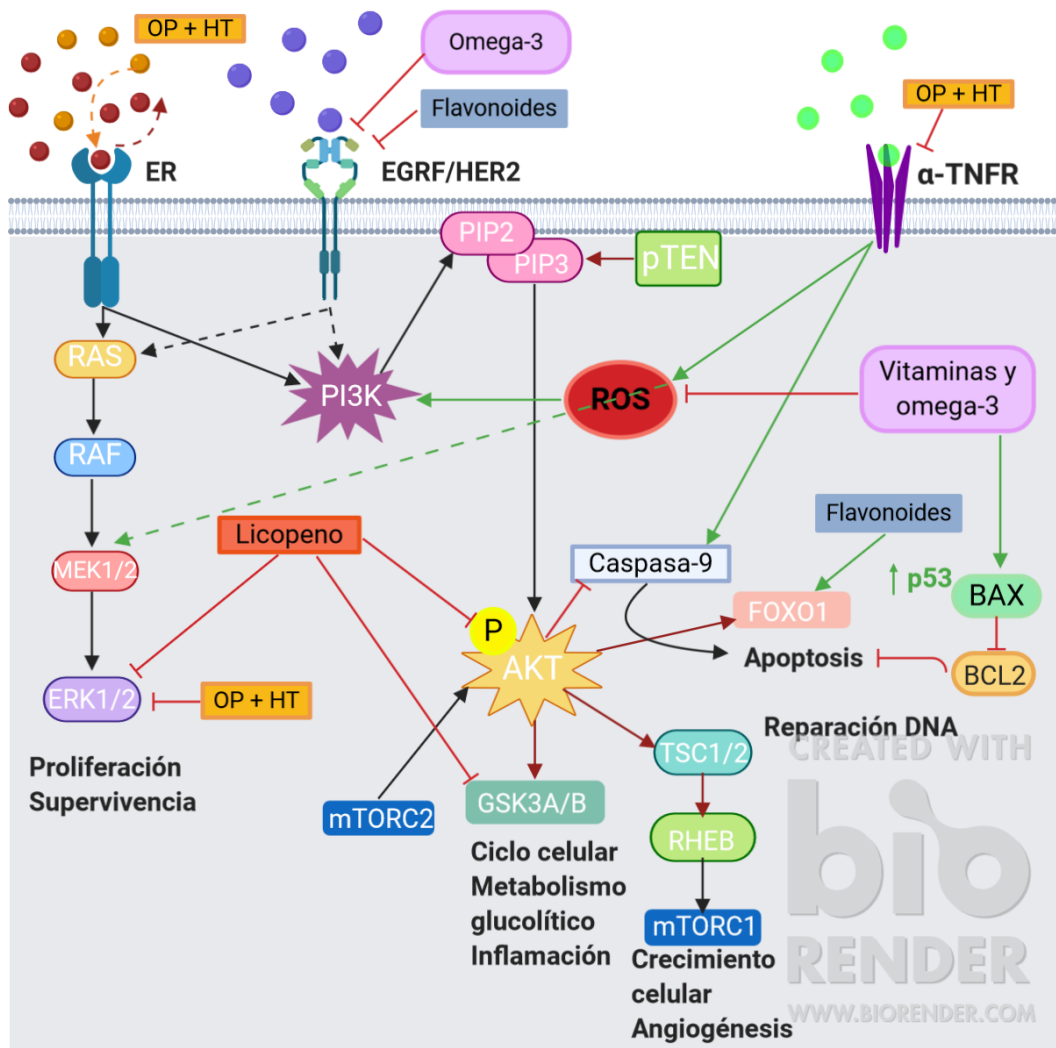


Figura 1. Ruta PI3K-ERK-AKT y TNFR en células cancerosas y las implicaciones de los bioagentes de la dieta mediterránea (creado con Biorender). Basada en la figura original de: «Molecular characterization and targeted therapeutic approaches in breast cancer» (Toss, 2015).

diabetes^[9].

Obesidad

Como valor añadido, algunos de estos compuestos previenen la obesidad al activar genes relacionados con la captación y utilización de metabolitos energéticos. Un ejemplo claro es la interacción de estos ácidos omega 3 con el receptor nuclear PPARG (receptor de factores activados por proliferadores de peroxisomas gamma)^[3]. PPARG induce la transcripción de genes que promueven la oxidación de ácidos grasos e inhiben la adipogénesis. Otro ejemplo, es el flavonoide quercetina que aumenta la síntesis de adiponectina, hormona implicada en la captación de glucosa, sensibilidad a insulina y oxidación de ácidos grasos.

Por ello, las dietas occidentales actuales basadas en grasas saturadas o trans y escasez de frutas y verduras contribuyen a condiciones metabólicas como la obesidad, dislipidemia, resistencia a insulina y

Conclusiones

La dieta mediterránea ofrece muchos beneficios por la combinación de moléculas con propiedades positivas para la salud, que se encuentran precisamente en abundancia en alimentos de esta dieta. No obstante, no debemos deleitarnos demasiado con la innumerable lista de beneficios, ya que, para conseguir el máximo efecto, es preciso acompañar la dieta de una rutina diaria de ejercicio y una buena salud psíquica. Por tanto, es crucial entender la dieta mediterránea como un estilo de vida más que como una dieta milagrosa, lo cual no implica que, dadas sus propiedades, pudiera empezar a prescribirse sin reparo como una dieta preventiva contra enfermedades cardiovasculares y cáncer^[9].

Referencias

- [1] Nadtochiy, M. & Redman, E.K. (2011). Mediterranean diet and cardioprotection: the role of nitrite, polyunsaturated fatty acids and polyphenols. *Nutrition*, 27(7-8), 733-744.
 - [2] Perez-Jimenez, F. et al. (13 de Mayo de 2005). International conference on the healthy effect of virgin olive oil. *European Journal of Clinical Investigation*, 35(7), 421-424.
 - [3] Rodríguez, M. H., & Gallego, A. S. (1999). Tratado de nutrición. Ediciones Díaz de Santos. ISBN: 84-7978-387-7.
 - [4] . Serra-Majem, L. et al. (2019). Benefits of the Mediterranean diet: Epidemiological and molecular aspects. *Molecular Aspects of Medicine*, 67, 1-55.
 - [5] Moreno-Agostino, D. et al. (2018). Mediterranean diet and well-being: evidence from a nationwide survey. *Psychology & Health*, 34(3), 321-335.
 - [6] Davinelli, S. T. (2018). The potential nutrigenoprotective role of Mediterranean diet and its functional components on telomere length dynamics. *Ageing Research Reviews*, 49, 1-10.
 - [7] Maruca, A. et al. (2019). The Mediterranean Diet as source of bioactive compounds with multi-targeting anti-cancer profile. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 181, 1-23.
 - [8] Pauwels, K. (2011). The Protective Effect of the Mediterranean Diet: Focus on Cancer and Cardiovascular Risk. *Medical Principles and Practice*, 20, 103-111.
 - [9] Toss, A. & Cristofanilli, M. (2015). Molecular characterization and targeted therapeutic approaches in breast cancer. *Breast cancer research*, 17(60), 1-11.
 - [10] Battino, M. et al. (2018). Relevance of functional foods in the Mediterranean diet: the role of olive oil, berries and honey in the prevention of cancer and cardiovascular diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(6), 893-920.
-
-