

Expertos Invitados

EFFECTOS DE LA ADMINISTRACION DE LEPTINA EN DIFERENTES DOSIS PARA LA REGULACIÓN DEL PESO CORPORAL EN HOMBRES OBESOS



Autor:
Dra. Margriet S. Westerterp Plantenga
Columnista Experto de SIIC

Institución:
Diabetes Center, Sasebo Chuo Hospital, Nagasaki, Japón

Introducción

La obesidad es una condición médica que si no es tratada en forma adecuada se asocia con una tasa relativamente elevada de morbilidad y mortalidad precoz.¹⁻⁴ Los métodos para el control del peso utilizados comúnmente como la dieta y el ejercicio,⁵ así como los enfoques farmacológicos,⁶ a menudo producen resultados en el corto plazo. Sin embargo, si bien algunas veces el mantenimiento del peso después de su reducción es posible, en general es difícil de lograr.⁵⁻⁷ De este modo, debido al aumento en la prevalencia de obesidad,⁸⁻¹⁰ deben considerarse otros tratamientos que puedan alcanzar efectividad a largo plazo. Al respecto, despertó interés la identificación de la leptina (o proteína OB, una hormona proteica circulante) a partir de la clonación posicional del gen *ob*¹¹ como un posible regulador del equilibrio energético. La expresión del gen *ob* está presente en el tejido adiposo y la placenta.

¹² La concentración de leptina en el suero cambia en respuesta a factores conocidos que afectan el peso corporal.^{12,13} Además, la evidencia genética de que esta hormona es un regulador importante en el equilibrio energético en seres humanos surgió de la descripción de individuos congénitamente deficientes en leptina que presentaban obesidad extrema.¹⁴ Se ha demostrado que los niveles sanguíneos de leptina se correlacionan con los porcentajes de grasa corporal y están elevados en los obesos.¹⁵ A pesar de que las concentraciones elevadas deberían reducir la ingesta alimentaria y la grasa corporal, estos sujetos parecen ser insensibles o resistentes a la leptina y mantienen el aumento en la grasa corporal. Se ha comunicado que los obesos disminuyen sus niveles de leptina cuando logran bajar de peso, y los aumentan cuando lo recuperan.

¹⁶ Cuando la leptina se administró en forma intraperitoneal o subcutánea tanto en ratones y ratas delgados como obesos, se observó una reducción dosis dependiente en la ingesta alimentaria y el peso.¹⁷⁻¹⁹ En los ratones delgados bajo restricción dietética, se evidenció un incremento en el gasto de energía con el tratamiento con leptina.

²⁰ Los autores concluyen que la leptina controla el gasto energético termorregulatorio cuando los alimentos escasean y hay cambios en la ingesta, más que cuando la comida es abundante.²⁰ Estas observaciones sugieren un posible efecto terapéutico de la leptina recombinante humana en la obesidad. Además, la leptina exógena cruza la barrera hematoencefálica en los seres humanos, a pesar de que sería esperable que las concentraciones séricas muy elevadas saturen el sistema de transporte.²¹ Se ha propuesto la existencia de un mecanismo de transporte no saturable (quizás más de uno) en el pasaje de leptina al cerebro.

²¹ Así, es posible estudiar la leptina exógena para determinar si el incremento en sus niveles en el líquido cefalorraquídeo produce pérdida de peso en individuos obesos.²¹ En los ensayos patrocinados por un laboratorio, se observaron reducciones significativas dosis dependientes en la grasa y peso corporales después de la administración diaria, subcutánea de met-leptina (metionil-leptina) recombinante humana a 0.01-0.03 mg/kg por 24 semanas en obesos.²² El tratamiento de las mujeres obesas muy jóvenes con met-leptina diaria causó reducciones marcadas en el apetito, la conducta de búsqueda de comida, la ingesta alimentaria y el peso corporal.²³ Los polietilenglicoles (PEG) son polímeros anfófilos de etilenglicol con diversos pesos moleculares, que pueden activarse y unirse en forma covalente a las proteínas. La modificación proteica con los PEG produce incremento en la vida media sérica y disminución en la inmunogenicidad de numerosas proteínas.^{24,25} El peso molecular promedio de los PEG ramificados utilizados es de 42 000 daltons.^{26,27} En adición a los parámetros fisiológicos, los psicológicos también pueden cumplir un papel en la terapia de la obesidad y deben ser tenidos en cuenta. Se evidenciaron cambios en la actitud hacia la comida, medidos con el TFEQ (cuestionario sobre 3 factores acerca de la alimentación), en un

programa de reducción del peso, que apoyan el mantenimiento de aquel.²⁸⁻³² El TFEQ mide 3 factores de relevancia respecto de las actitudes humanas hacia los alimentos, como la restricción dietética voluntaria, la desinhibición y el hambre. A menudo, se observa que la primera aumenta durante los programas de limitación energética, mientras que las 2 últimas disminuyen.²⁸⁻³² Se ha demostrado que el éxito en el mantenimiento del peso luego de un programa de este tipo parece ser función del incremento en el control voluntario de la ingesta durante el proceso de reducción del peso.^{29,32} El interrogante suscitado se basa en si el tratamiento farmacológico, por ejemplo con leptina, reemplaza o apoya la restricción dietética durante la terapia.

Se analizaron los efectos de las inyecciones subcutáneas semanales de la proteína en pegilación recombinante humana OB (leptina) sobre el perfil de apetito y el metabolismo de energía en hombres obesos, bajo condiciones de déficit de ingreso energético leve.

³³⁻³⁶ Tanto la leptina como el placebo se administraron en una dosis fija de 20 mg por 12 semanas^{33,34} y de 80 mg por 6 semanas,^{35,36} para probar la hipótesis nula de que no había diferencias en el apetito, la ingesta alimentaria, el peso y composición corporales y el gasto energético.

^{33,34} El objetivo específico del segundo estudio fue establecer el papel de la restricción dietética durante el tratamiento con leptina y en el primer periodo de mantenimiento del peso.

³⁶

Sujetos y métodos El diseño fue prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo. Participaron 30 hombres obesos que recibieron la dosis baja de leptina^{33,34} y 24 a los que se les administró la dosis más elevada (índice de masa corporal [IMC], 32 ± 3 kg/m²; edad, 40 ± 5 años).^{35,36} Los ensayos se llevaron a cabo bajo las guías para una "Buena práctica clínica" y el IHSC.

Los individuos fueron estratificados y pareados de acuerdo con la edad, IMC, leptina sérica en ayunas y concentraciones de insulina para lograr un tratamiento equilibrado por medio de un enfoque basado en la frecuencia. Antes del tratamiento, y después de él, se determinaron perfil del apetito, metabolismo energético y utilización de sustratos, peso y composición corporales, y concentraciones séricas de leptina en ayunas.³³⁻³⁹ Se evaluaron el gasto energético mediante agua radiomarcada doblemente de acuerdo al protocolo Maastricht,⁴⁰ el metabolismo energético de 24 horas y la tasa metabólica durante el sueño por medio de la cámara de respiración.⁴¹ La composición corporal se determinó con un hidrodensimetría y dilución isotópica, y se calculó con la ecuación combinada de Siri.⁴² Las muestras de sangre para establecer los niveles de leptina sérica en ayunas se recolectaron semanalmente antes de la dosis siguiente y se midieron por medio del ensayo de ELISA con anticuerpos doble "sándwich" con un anticuerpo monoclonal específico para la leptina humana.³³⁻³⁶ Durante los tratamientos con leptina o placebo, a todos los sujetos se les indicó una dieta calculada para provocar un déficit de 2.1 MJ/día a lo largo del estudio.³³⁻³⁶

Resultados Las concentraciones totales basales de leptina no difirieron entre los grupos de tratamiento.

³³⁻³⁴ Durante el periodo de tratamiento con dosis de 20 mg/semana de leptina, sus concentraciones séricas se incrementaron hasta un nuevo nivel de meseta, mientras que en los que recibieron placebo, cayeron junto con la pérdida de peso (figura 1; $p < 0.05$).^{33,34}

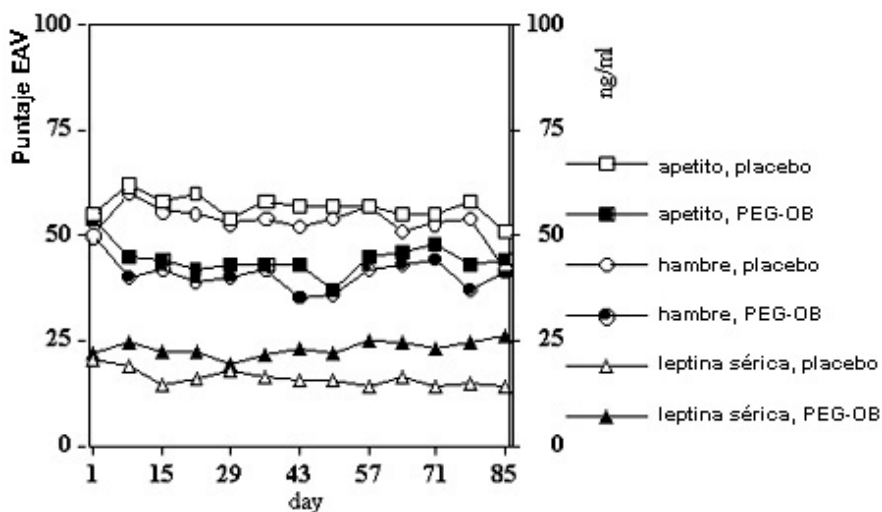


Figura 1. EAV (escala analógica visual). Eje izquierdo: puntuaciones de apetito y hambre. Eje derecho: valores séricos de leptina en el grupo de tratamiento con 20 mg/semana ($n = 15$) y en el placebo ($n = 15$), todos antes del desayuno. Diferencias significativas en los cambios en el apetito y hambre durante el tratamiento en ambos grupos (ANOVA de dos factores, mediciones repetidas con interacción; $p < 0.01$). En los tratados con PEG-OB, el apetito y el hambre disminuyeron del día 1 al 8 y permanecieron en el nivel más bajo; con el placebo se incrementaron del día 1 al 8 y permanecieron al nivel más alto. Diferencias significativas en los cambios en las concentraciones séricas de leptina durante el tratamiento en ambos grupos dos factores de medidas repetidas con interacción; $p < 0.05$). Las concentraciones séricas de leptina en las muestras tomadas justo antes de la dosis siguiente semanal de PEG-OB aumentaron hasta un nuevo estado de meseta durante las semanas 9-12 del estudio en los sujetos tratados. Las concentraciones totales cayeron con la pérdida de peso en el grupo placebo, alcanzando un nuevo estado de meseta

también a las semanas 9-12.

Reproducido con autorización de la *American Journal of Clinical Nutrition*. © Am J Clin Nutr. American Society for Clinical Nutrition.

También la puntuación semanal del perfil de apetito antes del desayuno evidenció un cambio respecto de los valores basales: el apetito y el hambre disminuyeron en el grupo de leptina y aumentaron en el placebo (figura 1).^{33,34} Durante el tratamiento, continuaron con valores significativamente más bajos comparados con el placebo.^{33,34} El gasto energético fue de 16.5 ± 2 MJ/d y 17.0 ± 2.8 MJ/d (basal), y 15.4 ± 2 MJ/d y 14.7 ± 2.2 MJ/d (después de 12 semanas de terapéutica) en los grupos de leptina y placebo, respectivamente.^{33,34} Esto indica reducción en el consumo de energía de 1.1 ± 1 MJ/d en el primero y de 2.3 MJ/d en el segundo. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0.07$).^{33,34} Con respecto al metabolismo energético de 24 horas y las mediciones de oxidación de los sustratos en la cámara de respiración, después de 12 semanas de tratamiento con leptina o placebo, no se encontraron diferencias en el gasto de energía, la tasa metabólica durante el sueño o la oxidación de sustratos entre los grupos.^{33,34} El gasto energético fue en promedio el 93% del basal. El CR no cambió significativamente en el período de tratamiento.

En cuanto a la seguridad, la leptina parece ser en general bien tolerada y segura.

Durante el período de tratamiento con 80 mg/semana de leptina, el peso corporal, el IMC, el porcentaje de grasa corporal, la masa grasa y la libre de ésta disminuyeron en forma significativa en ambos grupos.^{35,36} A final de este lapso, la pérdida de peso fue de 14.6 ± 0.8 kg en los que recibieron leptina *versus* 11.8 ± 0.9 kg con el placebo ($p < 0.05$).^{35,36} El gasto energético y el CR disminuyeron significativamente en ambos grupos luego de 6 semanas de tratamiento.

^{35,36} Ninguno de estos cambios fue significativamente diferente entre los grupos.^{35,36} La puntuación de restricción dietética voluntaria (factor 1 TFEQ) aumentó significativamente en ambos grupos durante el período terapéutico.³⁶ La de hambre (factor 3 TFEQ) disminuyó en ambos.³⁶ En el grupo de leptina, la reducción en esta última durante las 6 semanas de tratamiento se relacionó positivamente con la pérdida de peso ($r^2 = 0.56$; $p < 0.01$).³⁶ Los tratados con leptina evidenciaron incrementos significativos en el peso y el IMC después de 4 y 8 semanas de seguimiento.³⁶ El aumento en el peso fue más lento en el grupo placebo respecto del de leptina (figura 2).³⁶

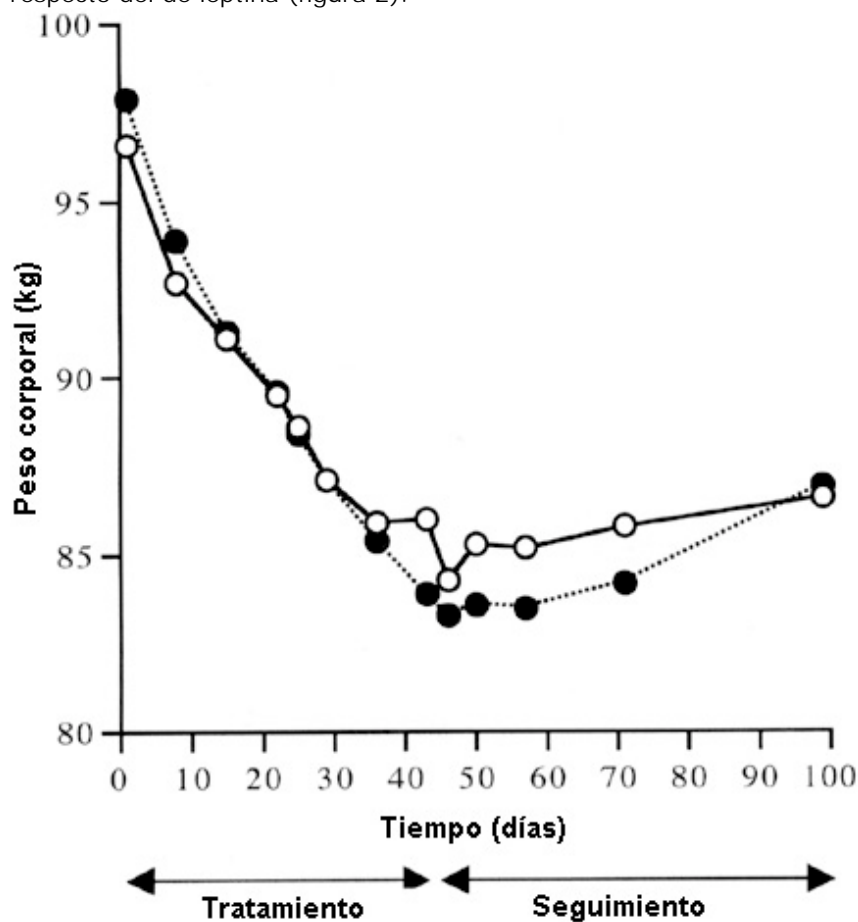


Figura 2. Recuperación de peso corporal a lo largo del tiempo para el placebo (O) ($n = 10$) y 80 mg/semana de leptina (•) ($n = 12$).

El peso corporal disminuyó significativamente en ambos grupos.^{35,36} La pérdida media de peso fue 14.6 ± 0.8 kg en el grupo de leptina y 11.8 ± 0.9 kg en el placebo ($p < 0.05$).^{35,36} El grupo de leptina mostró incrementos significativos en el peso corporal y el IMC después de 4 y 8 semanas de seguimiento.

³⁶ El aumento en el peso fue más lento en el grupo placebo ($p < 0.05$).

Durante el seguimiento, en el grupo placebo, la recuperación del peso se correlacionó en forma inversa con los cambios en la restricción alimentaria voluntaria ($r^2 = 0.60$; $p = 0.01$) ³⁶ y con la disminución en la puntuación ($r^2 = 0.47$; $p = 0.04$). ³⁶ Después de 8 semanas de seguimiento, la recuperación de peso en el grupo de leptina se correlacionó inversamente con el incremento en la restricción dietética voluntaria durante el período de tratamiento ($r^2 = 0.49$; $p < 0.02$). ³⁶ La recuperación en el seguimiento no se relacionó con el peso inicial o la pérdida del mismo durante la dieta con muy bajo aporte energético. ³⁶

Discusión El tratamiento de hombres obesos con inyecciones subcutáneas semanales de 20 mg de leptina bajo condiciones de déficit energético de 1-2 MJ/d, produjo disminución en el apetito y en los niveles de hambre antes del desayuno en comparación con el placebo. ^{33,34} Estas reducciones ocurrieron en el estado de abstinencia durante un período de equilibrio energético negativo. ³⁴ Por el contrario, tanto el apetito como el hambre aumentaron en el grupo placebo. ³⁴ Estas observaciones fueron paralelas al incremento en los niveles séricos de leptina en los tratados con esta sustancia y su reducción en los que recibieron placebo. ^{33,34} Además, se observó una disminución general del hambre, indicada por la valoración del TFEQ, en el grupo de leptina durante un período de equilibrio energético negativo comparado con el placebo, ³⁴ pero que no provocó cambios en la limitación en la ingesta diaria de alimentos, la masa o los cambios en la composición corporales. ³⁴ El tratamiento no evidenció un efecto independiente sobre el gasto calórico como los cambios en la tasa metabólica durante el sueño o en función de la masa libre de grasa. ³⁴ Cuando los sujetos fueron sometidos a un equilibrio energético al corto plazo (a 93% del nivel original), no se encontraron variaciones en el perfil de apetito al final de las 12 semanas de terapia comparado con los valores basales ni diferencias entre los tratamientos. ³⁴ La leptina a 20 mg/semana, modificó el apetito pero no cambió la composición corporal, el gasto energético o la pérdida de masa corporal comparado con el placebo.

³⁴ Esto sugiere que la leptina tiene una actividad biológica predominantemente central en los hombres obesos. ³⁴ Durante las 6 semanas de tratamiento con leptina a 80 mg/semana, la pérdida de peso en ambos grupos (leptina y placebo) estuvo basada fundamentalmente en el incremento en la restricción dietética y en la reducción general en el hambre. ³⁶ Sin embargo, la pérdida adicional en el grupo de leptina se debió a la administración de la dosis antes mencionada. ^{35,36} De este modo, los resultados referentes a la pérdida de peso son comparables a los estudios con modelos animales^{17,18} y a los trabajos de intervención iniciales en seres humanos.

^{22,23} La pérdida adicional de peso en el grupo de leptina durante el tratamiento probablemente no se debió a un efecto metabólico, ya que la reducción en la tasa metabólica en reposo fue similar en ambos grupos. ^{35,36} Esto es compatible con los resultados obtenidos durante el estudio con dosis menores. Por ende, las pérdidas extras de peso sólo pueden explicarse por la mayor restricción en la ingesta alimentaria en los tratados con leptina versus el placebo. ³⁶ Se dieron instrucciones sobre la aceptación dietética independientemente de la terapéutica debido al incremento en los puntajes de restricción alimentaria voluntaria durante el programa de limitación energética. ³⁶ La tasa de recuperación de peso corporal (expresada como porcentaje de pérdida de peso) después de 8 semanas de seguimiento fue mayor en el grupo de leptina respecto del placebo. ³⁶ Debido a que no hubo una relación entre la recuperación de peso y la pérdida del mismo, puede decirse que no se debió a la mayor pérdida de peso. ³⁶ Probablemente, el grupo placebo experimentó mayor apoyo en los cambios en los hábitos alimentarios y el hambre general para el mantenimiento del peso que el grupo de leptina. ³⁶ En conclusión, aunque el tratamiento con leptina llevó a mayor pérdida de peso corporal comparado con el placebo, el mantenimiento no fue sostenido por esta terapéutica.

³⁶ Por el contrario, la restricción alimentaria fue más efectiva en el primer período de mantenimiento en el grupo placebo, lo que produjo una recuperación más lenta del peso. ³⁶ Es probable que el tratamiento con leptina limite los cambios en el estilo de vida necesarios para la estabilización del peso después de haber adelgazado.

³⁶ Quizá, para lograr mantener el peso luego del tratamiento con leptina se requiera su continuación con dosis más bajas.

BIBLIOGRAFIA

1. National Institutes of Health Consensus Developments Panel on the Health Implications of Obesity. Health Implications of obesity. *Ann Intern Med.* 1985; 103:1073-1077. 2.
2. Lew E. Mortality and weight: Insured lives and the American Cancer Society. *Ann intern Med.* 1985; 103:1024-1029. 3.
3. Hubert H, Feinleid M, McNamara P, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1983;67:986-977. 4.
4. Donahue R, Bloom E, Abbot R. et al. Central obesity and coronary heart disease in men. *Lancet.* 1987;1(8537):821-824. 5.
5. Pasman WJ, Rössner S, Westerterp-Plantenga MS, Saris WHM. Body weight changes after treatment of obesity or pregnancy. Chapter 13 in: Regulation of food intake Westerterp-Plantenga MS, Steffens A, Tremblay A (eds) EDRA, Milan, 1999. 6.
6. Hanotin C, Thomas F, Jones SP, Leutenegger E, Drouin P. A comparison of sibutramine and dexfenfluramine in the treatment of obesity. *Obes Res.* 1998; 6:285-291. 7.

7. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, et al., Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *The Lancet* 1998; 352: 167- 172. 8.
8. Kuczmarski RJ, Flegal RM, Campbell SM, et al. Increased prevalence of overweight among US adults. *The National Health and Nutrition examination surveys, 1960-1991. JAMA* 1994; 272: 205-211. 9.
9. Seidell JC. The impact of obesity on health status: some implication for health care costs. *Int J Obes* 1997; suppl 6: S13-16. 10.
10. Sjöström L, Narbo K, Sjöström D. Costs and benefits when treating obesity. *Int J Obes*. 1997; suppl 6: S9-15. 11.
11. Zhang Y, R Proenca, M Maffei, M. Barone, L. Leopold, J.M. Friedman. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432. 12.
12. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. The OB protein (leptin) pathway-a link between adipose tissue mass and central neural networks. *Horm. Metab. Res.* 1996; 28: 619-632. 13.
13. Campfield LA, Smith FJ, Burn P. OB protein: A hormonal controller of central neural network mediating behavioral, metabolic and neuro endocrine responses. *Endocrinology and Metabolism* 1997; 4; 81-102. 14.
14. Montague CT, Farrogi IS, Whitehead J, et al. Congenital deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*, 1997; 387: 903-908. 15.
15. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New England journal of Medicine*. 1996; 334: 292-295. 16.
16. Pasmán WJ, Westerterp-Plantenga MS, Saris WHM. The effect of exercise training on leptin levels in obese males. *Am J. Physiol.* 1998; 274: E280-E286. 17.
17. Kahler A, Geary N, Eckel LA, Campfield LA, Smith FJ, Langhans W. Chronic administration of OB protein decreases food intake by selectively reducing meal size in male rats. *Am J Physiol* 1998; 275: R180-R185. 18.
18. Eckel LA, Langhans W, Kahler A, Campfield LA, Smith FJ, Geary N. Chronic administration of ob protein decreases food intake by selectively reducing meal size in female rats. *Am J Physiol* 1998; 275: R186-R193. 19.
19. Pellemounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269: 540-543. 20.
20. Doring H, Schwarzer K, Nuesslein-Hildesheim B, Schmidt I. Leptin selectively increases energy expenditure of food-restricted lean mice. *Int J Obes* 1998, 22: 83-88. 21.
21. Fujioka K, Patane J, Lubina J, Lau D. CSF Leptin levels after exogenous administration of recombinant methionyl human leptin. *JAMA* 1999; 282: 1517-1518. 22.
22. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Russell MD, Kushner R, Hunt T, Lubina J, Patane J, Self B, Hunt P, McCamish M. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults. A randomized, controlled dose-escalation trial. *JAMA* 1999; 282: 1568-1575. 23.
23. Farooqi LS, Jebb S, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice A, Hughes LA, McCamish M, O'Rahilly S. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *The New Eng. J. Med.* 1999; 341: 879-884. 24.
24. Nucci ML, Shor R, Abuchoweski A. The therapeutic value of poly(ethylene glycol)-modified proteins. *Adv Drug Delivery Rev.* 1991; 6: 133-151. 25.
25. Fuertges F, Abuchowski A. The clinical efficacy of poly(ethylene glycol)-modified proteins. *J Controlled Rel.* 1990; 11: 139-148. 26.
26. Campfield LA, Devos R, Guisez Y. Pegylated obese (OB) protein compositions. US Patent Number 6,025,324, 2/15/2000. 27.
27. Bailon P, Campfield LA, Devos R. Pegylated obese (OB) protein compositions. US Patent Number 6,025,325, 2/15/2000. 28.
28. Pasmán WJ, Saris WHM, Westerterp-Plantenga MS. Predictors of weight maintenance. *Obes Res* 1999; 7: 43-50. 29.
29. Westerterp-Plantenga MS, Kempen KP, Saris WHM. Determinants of weight maintenance in women after diet-induced weight reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 1-6. 30.
30. Pekkarinen T, Takala I, Mustajoki P. Two year maintenance of weight loss after a VLCD and behavioral therapy for obesity: correlation to the scores of questionnaires measuring eating behavior. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 332-337. 31.
31. Clark MM, Marcus BH, Pera V, Niaura RS. Changes in eating inventory scores following obesity treatment. *Int J Eat Disord* 1994; 15: 401-405. 32.
32. Lejeune MPGM, Van Aggel DCP, Van Baak MA, Westerterp-Plantenga MS. Dietary restraint during weight maintenance with or without exercise training, in men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25 suppl 2: S51. 33.
33. Hukshorn CJ, Saris WHM, Westerterp-Plantenga MS, Farid AR, Smith FJ, Campfield LA. Weekly Subcutaneous Pegylated Recombinant Native Human Leptin (PEG-OB) Administration in Obese Men. *JCEM*, 2000; 85: 4003-4009. 34.
34. Westerterp-Plantenga MS, Saris WHM, Hukshorn CJ, Campfield LA. Effects of weekly administration of pegylated recombinant human OB-protein on appetite profile and energy metabolism in obese men. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 426-434. 35.
35. Hukshorn CJ, Westerterp-Plantenga MS, Saris WHM. Pegylated human recombinant leptin (PEG-OB) causes additional weight loss in severely energy-restricted, overweight men. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 771-776. 36.
36. Lejeune MPGM, Hukshorn CJ, Saris WHM, Westerterp-Plantenga MS. Effect of dietary restraint during and following pegylated recombinant leptin (PEG-OB) treatment of overweight men. In press, 2003. 37.
37. Westerterp-Plantenga MS, Westerterp KR, Nicolson NA, Mordant A, Schoffelen PFM, ten Hoor F. The shape of the cumulative food intake curve in humans, during basic and manipulated meals. *Physiol Behav* 1990; 47, 3: 569-576. 38.
38. Westerterp-Plantenga MS, Rolland V, Wilson SAJ, Westerterp KR. Satiety related to 24h diet-induced thermogenesis during high protein /carbohydrate versus high fat diets, measured in a respiration chamber . *EJCN*, 1999; 53: 495-502. 39.
39. Stunkard AJ, Messick S. The Three Factor Eating Questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. *Psych Res* 1985; 29: 71-83. 40.
40. Westerterp KR, Wouters L, van Marken Lichtenbelt WD. The Maastricht protocol for the measurement of body composition and energy expenditure with labeled water. *Obes. Res.* 1995; 3 suppl 1: 49-57. 41.
41. Schoffelen PFM, Westerterp KR, Saris WHM, ten Hoor F. A dual respiration chamber with automated calibration. *J. Appl. Physiol.* 1997; 83, 2064-2072. 42.
42. Siri WE. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. In: *Techniques for measuring body composition*. Brozek J, Henschel A (eds) National Academy of Science, Washington DC 1961; 223-244.

REPERCUSION DE LAS DIETAS QUE CONTIENEN ACEITES VEGETALES SOBRE EL PLASMA Y EL METABOLISMO LIPÍDICO LIPOPROTEICO EN HOMBRES

Autor:

Dr. Karl-Heinz Wagner
Columnista Experto de SII C

Institución:

Institute of Nutritional Sciences, University of Vienna, Viena, Austria

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. Los niveles altos de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), colesterol total (CT), triacilglicerol (TAG) y los niveles bajos de colesterol asociado a lipoproteína de alta densidad (cHDL) están vinculados con aumento del riesgo de padecer ECV.^{1,2} El cLDL y el CT se han identificado como los componentes principales en el desarrollo de aterosclerosis (acumulación de depósitos grasos en la íntima arterial).

Fundamentalmente como consecuencia de esto, el cLDL y el CT aumentan el riesgo de las enfermedades isquémicas cardíacas, de los accidentes cerebrovasculares isquémicos y de otras enfermedades vasculares. Se estima que la hipercolesterolemia causa el 18% de la enfermedad cerebrovascular global y el 56% de la enfermedad cardíaca isquémica global.

En conjunto, la cifra asciende a 4.4 millones de muertes, la cual representa el 7.9% del total de muertes en todo el mundo.³ Uno de los principales factores causales de la alta incidencia de hipercolesterolemia y, por lo tanto, del riesgo aumentado de aterosclerosis y ECV es un modelo cualitativamente deficiente de consumo de ácidos grasos, con alta proporción de ácidos grasos saturados (AGS) y ácidos grasos *trans* (AGT).⁴ Por otro lado, el consumo de lípidos con alto contenido de ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) y, fundamentalmente, de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) se ha asociado con concentraciones bajas de cLDL y CT y, en consecuencia, con disminución de la incidencia de aterosclerosis en estudios humanos^{5,6} y animales.⁷ Desde que se conoce que el riesgo de ECV es multifactorial, diversas variables son materia de discusión en cuanto a su influencia sobre la susceptibilidad a las enfermedades coronarias, entre ellas los factores genéticos, el género, el estado hormonal, la homocisteína, la presión arterial, la obesidad o el sedentarismo.^{3,8} No obstante, este artículo examina la repercusión de la saturación de los ácidos grasos de la dieta sobre los factores de riesgo cLDL, CT y TAG.

Durante la última década, los estudios clínicos y epidemiológicos constituyeron el fundamento para postular una relación entre el consumo de aceites vegetales y los niveles circulantes de lípidos plasmáticos. Los aceites comestibles disponibles en el comercio son diferentes en cuanto a la composición de ácidos grasos y sustancias no saponificables, y muestran diferentes consecuencias sobre el metabolismo lipídico. En especial, es sabido que la «dieta mediterránea», rica en AGMI, la cual se basa en el aceite de oliva como principal fuente de grasas en la dieta, se asocia con niveles plasmáticos reducidos de cLDL y triglicéridos.^{9,10} Además, se han informado las ventajas del aceite de oliva en relación a las enfermedades cardiovasculares¹¹ y el cáncer de mama.¹² En cambio, otros datos de experimentos controlados en seres humanos indican que, si el aceite de oliva es el componente principal de las grasas de la dieta, el colesterol total y el cLDL muestran niveles un tanto más altos que si la misma cantidad de grasa está constituida por aceite de canola o aceite de girasol, rico en ácido oleico, ambos monoinsaturados en forma predominante, pero con mayor contenido de AGPI que el aceite de oliva.¹³ En varios estudios realizados en seres humanos, los AGMI mostraron menor efecto reductor sobre el colesterol plasmático que los AGPI.^{14,15} Los niveles de cHDL se encuentran aumentados¹⁶ o no muestran cambios¹⁷ en las dietas ricas en AGMI o AGPI. Así, los aceites vegetales comestibles con composición modificada de ácidos grasos, como el aceite de colza (con poco contenido de ácido erúico y rico en AGMI), el aceite de girasol (con alto contenido de ácido oleico) o las mezclas de aceites no muestran los mismos efectos sobre el metabolismo lipoproteico que los equivalentes convencionales o el aceite de oliva mismo.^{18,19}

Breve descripción de sujetos y métodos

Basados en esta incongruencia, planeamos un estudio de intervención humana con 28 individuos de sexo masculino, edad media de 23.7 años, para comprobar si una mezcla de aceites de oliva y girasol (relación 85:15) rica en AGMI, proporcionada a través de la dieta, influye sobre el plasma y las concentraciones lipídicas lipoproteicas en mayor grado que una dieta con aceite de maíz, abundante en AGPI. El experimento se realizó durante 42 días, seguidos de un período de seguimiento de 35 días, mientras que los períodos de ajuste y de intervención con entrecruzamiento duraron 14 días cada uno (figura 1).

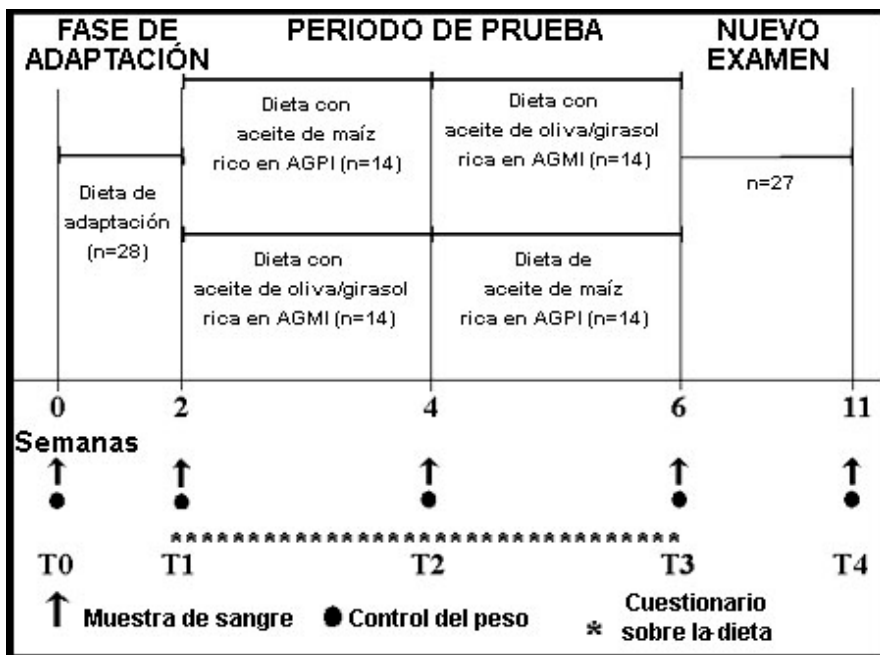


Figura 1. Diseño del estudio.²⁰

Se informó a los individuos acerca del propósito, naturaleza y riesgos potenciales del estudio; además, dieron el consentimiento informado por escrito. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Viena, Austria. Todos los participantes del estudio se encontraban en buenas condiciones de salud, según un cuestionario de antecedentes médicos y los resultados de análisis clínicos de laboratorio, eran normolipémicos y no fumadores, no presentaban enfermedad aguda o crónica alguna, se encontraban dentro de los límites normales del índice de masa corporal (20.3 ± 2.3), y no tomaron ninguna medicación ni suplementos vitamínicos o minerales durante las 4 semanas previas al comienzo y el transcurso del estudio. La elección de utilización de los aceites se basó en el perfil de ácidos grasos de cada uno, pero también para asegurar una diferente proporción de tocoferoles alfa y gamma (tabla 1). Para una descripción más detallada, véanse los artículos publicados.²⁰⁻²²

Tabla 1: Perfil de ácidos grasos (% de ácidos grasos totales) y contenido de tocoferoles (mg/100g) en aceites vegetales y manteca utilizados para el estudio (20)

	Ácidos grasos (% de ácidos grasos totales)							Tocoferoles (T) (mg/100g)	
	C16:0	C16:1	C18:0	C18:1	C18:2	C18:3	C20:0	α-T	γ-T
Aceite de maíz	10.0	0.5	2.4	31.1	50.0	0.9	0.5	24.8	126.2
Aceite de girasol	6.2	0.5	4.8	21.9	60.2	0.5	0.5	85.3	8.8
Aceite de oliva	10.8	1.5	2.4	71.7	8.0	0.9	0.5	20	1.7
Manteca	21.0	1.8	9.7	20.1	1.8	1.2	0.1	2.1	n.d.*

* no detectable

Resultados y discusión

La totalidad de los voluntarios completó el estudio de manera exitosa y no comunicó efecto colateral alguno atribuible a las dietas, dentro del período de estudio. Todos mantuvieron el peso corporal y los cambios fueron inferiores a 0.6 kg. Esto último fue muy satisfactorio para nosotros y constituye una prueba favorable del diseño y realización del experimento. El consumo calórico diario medio de las dietas de prueba, salvo las fuentes de aceite, fue comparable con los antecedentes alimentarios respectivos (tabla 2).

Tabla 2: Consumo diario medio de nutrientes en las dietas (20)

	Ajuste	Grupo de aceite de maíz	Grupo de mezcla de aceites
Energía (Poder energético) (MJ)	11.8 ± 1.3	12.4 ± 1.1	12.2 ± 1.3
Proteínas (% de energía)	13	14	14
Carbohidratos (% de energía)	52	55	55
Grasas (% de energía)	35	31	31
Ácidos grasos (% de energía total)			
Saturados (AGS)	13.2	8.8	8.7
Monoinsaturados (AGMI)	14.7	10.2	15.1
Ácido oleico (18:1)	13.0	9.6	13.6
Poliinsaturados (AGPI)	7.1	12.0	7.2
Ácido linoleico (C 18:2 n-6)	5.1	11.3	5.7
Colesterol (mg/d)	291 ± 39	278 ± 51	284 ± 48
Fibra en la dieta (g/d)	41	42	42
Proporción S/M/P	38/42/20	28/33/39	28/49/23

Desde el punto de vista del responsable del plan, esta compatibilidad fue de suma importancia para comparar y discutir los resultados. Numerosos estudios, basados en el efecto de las dietas de alto contenido de AGMI y AGPI sobre el colesterol total, se llevaron a cabo con individuos hipercolesterolémicos. Hemos realizado esfuerzos para estudiar el efecto de los aceites, incorporados a través de una dieta de equilibrio nutricional óptimo y sin modificar el consumo de otros nutrientes, en hombres jóvenes sanos, no fumadores y con niveles normales de colesterol. Excepción hecha de la ingestión de alimentos, los individuos mantuvieron las actividades habituales cotidianas.

La proporción de grasas poliinsaturadas y saturadas (proporción P/S) de la dieta con aceite de maíz (AM) fue de 1.39, la de la dieta con mezcla de aceites (MA), 0.82, y durante un periodo de ajuste, 0.53. El contenido total de colesterol de las dietas se mantuvo constante durante el periodo de estudio (191-335 mg/día). El cumplimiento de la dieta se monitoreó mediante el análisis de ácidos grasos de las fracciones lipoproteicas LDL y HDL. La proporción promedio de ácido oleico (C 18:1n9) respecto del ácido linoleico (C 18:2n6) en las LDL fue de 0.46 ± 0.08 en la dieta de ajuste. La dieta AM se caracterizó por una proporción de 0.32 ± 0.02 significativamente menor que la dieta MA (0.62 ± 0.06) ($p < 0.001$). Luego del entrecruzamiento, se evaluó una evolución inversa significativa ($p < 0.001$) del perfil de ácidos grasos, correspondiente a los cambios de dieta (tabla 3).

[Tabla 3](#)

Este fenómeno dependió de la diversa contribución de la dieta AM de alto contenido de ácido linoleico y de la dieta MA de alto contenido de ácido oleico, a los lípidos de las LDL. Estos últimos resultados dan cuenta de las incógnitas respecto de la duración del periodo de estudio, dado que fue posible demostrar que 14 días eran suficientes para cambiar el perfil de ácidos grasos en las fracciones de colesterol.

Sólo el aceite de maíz, abundante en AGPI, fue capaz de reducir de manera significativa los niveles de cLDL, cVLDL, TAG y VLDL-TAG, y sólo los del CT no mostraron cambios significativos. Esto último puede obedecer al diseño de intervención breve; sin embargo, después del entrecruzamiento de las dietas de prueba, la dieta con aceite de maíz fue capaz de disminuir el CT en forma significativa, comparado con la mezcla de aceites de alto contenido en AGMI. De suma importancia, ni la dieta de alto contenido de AGMI ni la dieta de alto contenido de AGPI modificaron los niveles de HDL de manera significativa (tabla 4).

[Tabla 4](#)

El efecto reductor de la colesterolemia observado en este estudio, por un lado, se basa en el alto contenido de AGPI del AM (proporción P/S = 4.2) pero, por el otro, también debe considerarse el alto contenido de sustancias no saponificables, como las quinonas, carotenoides, y principalmente de fitosteroles en el AM.²³

En particular, la capacidad de los fitosteroles para disminuir las concentraciones de cLDL ya era conocida en las últimas décadas.²⁴ En un estudio publicado recientemente, Howell y col.

observaron un efecto reductor de la colesterolemia debido a la adición de fitosteroles al aceite de oliva, en comparación con el aceite de oliva sin el enriquecimiento con fitosteroles.²⁵ Es sabido que el aceite de maíz es una de las fuentes más abundantes de fitosteroles entre los aceites vegetales, con una cantidad total superior a 800 mg cada 100 g de aceite.²⁴ En el presente estudio no se evaluó el contenido total de fitosteroles en el régimen con aceite de maíz.

El efecto de la reducción de cLDL por los AGPI no fue sorprendente, ya que había sido postulada por Mensink y Katan,²⁶ quienes comprobaron que el nivel de cLDL aumentaba debido a los AGS, disminuía debido a los AGPI, y no presentaba cambios debido a los AGMI. Sin embargo, la ausencia de cambios respecto del cHDL fue bastante diferente de lo observado en algunos estudios previos, pero por otro lado, nuestros resultados también respaldan hallazgos anteriores que indican que las dietas abundantes en AGPI no disminuían los niveles de cHDL cuando el consumo de ácido linoleico es moderado (< 10- 13% de la calorías totales).^{17,25} En el estudio presentado, el consumo diario promedio de ácido linoleico en el grupo que consumía AM fue de 12.2% de las calorías diarias totales.

Para concluir nuestros hallazgos, los resultados muestran un efecto reductor de la colesterolemia sólo en relación con el aceite de maíz, abundante en AGPI. La dieta con aceite de maíz también disminuyó los niveles plasmáticos de cLDL y cVLDL, así como los de VLDL-TAG, comparada con la dieta de mezcla de aceites, abundante en AGMI; en cambio, ambas dietas no modificaron la cHDL.

Incluso, desde la publicación de este estudio,²⁰⁻²² se publicaron varios artículos sobre este tema, enfocados fundamentalmente en las dietas abundantes en ácidos grasos omega-3 (AGO-3) y con alto contenido de aceite de oliva como el principal aceite vegetal consumido, abundante en AGMI. Puiggros y col.²⁷

compararon los dos últimos aceites en las dietas, y evaluaron la repercusión sobre el perfil de lípidos séricos y la oxidación de éstos. Comprobaron un efecto beneficioso sobre los lípidos séricos con la dieta de alto contenido de aceite de oliva, pero ausencia de cambios favorables adicionales en los lípidos séricos en 14 sujetos con hipercolesterolemia leve con aceite de pescado. Asimismo, la dieta enriquecida con AGO-3 aumentó la susceptibilidad oxidativa de la fracción de LDL.

El Estudio de Nutrición Español describe un ensayo clínico en el cual pacientes españoles afectados por enfermedad vascular periférica (estadio Fontaine II) recibieron suplementos lipídicos específicos. Diseñado como un estudio de intervención longitudinal, los pacientes recibieron aceite de oliva durante 3 meses, seguidos por un período de lavado de otros 3 meses, y luego se les proporcionó un suplemento de combinación de aceite de pescado y aceite de oliva durante un período final de 3 meses. Se evaluaron los cambios plasmáticos y de la composición de ácidos grasos lipoproteicos, y la susceptibilidad de la LDL a la oxidación *in vitro*. Además, se midieron los cambios de las propiedades de la LDL inducidos por el suplemento lipídico, como la movilidad electroforética relativa y la captación de macrófagos. Por otro lado, trece pacientes que no fueron tratados con la mezcla de aceite de pescado y oliva se incluyeron como grupo control, y veinte individuos sanos - compatibles en cuanto a la edad- se tomaron como grupo de referencia. El consumo del suplemento de aceite de oliva produjo aumentos significativos de los niveles plasmáticos de ácido eicosapentanoico (20:5n-3) y ácido docosahexanoico (22:6n-3), en comparación con las concentraciones previas a la intervención, con el grupo de aceite de oliva y el grupo control. El consumo de aceite de pescado disminuyó en forma significativa los niveles plasmáticos de TAG, comparado con el período de consumo de aceite de oliva y con los grupos de control y referencia. La susceptibilidad de la LDL a la oxidación mediada por cobre fue menor en los pacientes que consumían el suplemento de aceite de oliva y pescado, que en el grupo control, y la captación de macrófagos fue significativamente menor en el grupo suplementado con aceite de pescado. Concluyeron que el consumo de aceite de oliva acompañado de un suplemento dietético de aceite de pescado puede ser útil para el tratamiento nutricional de los pacientes afectados por enfermedad vascular periférica, en términos del incremento de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n-3 y de la disminución de la susceptibilidad de la LDL a la oxidación.²⁸ Este resultado fue notablemente diferente al del estudio mencionado anteriormente, el cual puede explicarse debido al consumo combinado de AGPI de cadena larga n-3 y de aceite de oliva, abundante en AGMI, que redujo la susceptibilidad de la LDL a la oxidación, debido al alto contenido de ácido oleico.

Este resultado acerca de la peroxidación lipídica fue bastante similar al de nuestro estudio,²¹ donde también se evaluó la repercusión sobre los parámetros de oxidación lipídica. Sin embargo, ni la dieta de aceite de maíz, abundante en AGPI, ni la dieta de aceite de oliva y girasol, abundante en AGMI, disminuyeron la capacidad antioxidante total del plasma y LDL; el malondialdehído como indicador de oxidación lipídica, no estaba aumentado. Una explicación para estos hallazgos puede encontrarse en el alto contenido de antioxidantes y varios otros compuestos bioactivos de los aceites vegetales, y en el consumo adicional relativamente abundante. Esto parece ser suficiente para compensar la alta susceptibilidad para la oxidación lipídica debida a los AGPI.

Otro abordaje consistió en observar si las comidas abundantes en aceite de oliva o de cártamo calentados proveen una dirección discriminadora de la oxidación del suero posprandial en hombres sanos.²⁹ Este grupo comprobó que la susceptibilidad para la oxidación de las lipoproteínas en medios de baja capacidad antioxidativa, similares al suero diluido, puede estar aumentada en el período posprandial luego del consumo de alimentos abundantes en aceites vegetales modificados por el calor y en aceites no calentados con alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados, pero no luego de la ingestión de alimentos con alto contenido de aceite de oliva natural.

Basados en los datos bibliográficos en conjunto, las dietas con alto contenido de AGPI se recomiendan cada

vez más para las poblaciones en riesgo de ECV. No obstante, es evidente la necesidad de una nueva evaluación de los beneficios de las dietas abundantes en AGMI, debido a estudios recientes que demuestran que los regímenes con alto contenido de aceite de oliva producen activación posprandial más intensa del factor VII de coagulación sanguínea que las dietas abundantes en ácidos grasos saturados. Kelly y col.³⁰ evaluaron la evidencia de los efectos de las dietas con alta proporción de AGMI sobre los parámetros hemostáticos del ayuno y posprandiales, y describen datos de un estudio de intervención dietética controlada a largo plazo, recientemente finalizada. Los datos muestran que un régimen abundante en AGMI no presenta efectos adversos sobre las variables hemostáticas en el ayuno y que disminuye la activación posprandial del factor VII en respuesta a los alimentos con un contenido estándar de grasas. Dado que la observación también mostró significativa reducción de la activación de las plaquetas *ex vivo* en sujetos que consumían la dieta de alto contenido de AGMI, los autores concluyen que no hay motivos de preocupación respecto de las consecuencias adversas sobre la hemostasia de las dietas de alto contenido en AGMI. Desde el punto de vista nutricional, las dietas deberían ser abundantes en aceites vegetales con alta proporción de AGMI o de AGPI, preferibles a las dietas de saturación elevada, las cuales aumentan el riesgo de ECV. En consecuencia, un régimen que incluya una mezcla de una variedad de aceites vegetales con altas proporciones de AGMI y AGPI parece ofrecer mayor calidad que las dietas basadas en un sólo aceite vegetal. Pese a esto, también existen pruebas suficientes para recomendar fuentes alimenticias con alto contenido de compuestos bioactivos. Los aceites vegetales constituyen una de las fuentes más importantes de estos compuestos. Desde una perspectiva práctica, este hecho se traduce en la recomendación de una dieta abundante en aceites vegetales o de semilla mezclados.

Bibliografía del artículo

1. Fernandez LM, West KL, Roy S, Ramjiganesh T (2001): Dietary fat saturation and gender/hormonal status modulate plasma lipids and lipoprotein composition. *J Nutr Biochem* 12: 703-710
2. Kromhout D (2002): Epidemiology of cardiovascular diseases in Europe. *Public Health Nutr* 4: 441-57
3. World Health Report 2002: Reducing risks, promoting health life. World Health Organization, Geneva, pp 57-61
4. Lichtenstein AH, Kennedy E, Barrier P, Danford D, Ernst ND, Grundy SM, Leveille GA, Van Horn L, Williams CL, Booth SL (1998): Dietary fat consumption and health. *Nutr Rev* 56: S3-19
5. Massaro M, De Caterina R (2002): Vasculoprotective effects of oleic acid: epidemiological background and direct vascular antiatherogenic properties. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 12: 42-51.
6. Gardner CD, Kraemer HC (1995): Monounsaturated versus polyunsaturated dietary fat and serum lipids. A meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995 15: 1917-1927
7. McNamara DJ (1992): Dietary fatty acids, lipoproteins, and cardiovascular disease. *Adv Food Nutr Res* 36: 253-351
8. Nicolosi RJ, Wilson TA, Lawton C, Handelman GJ (2001): Dietary effects on cardiovascular disease risk factors: beyond saturated fatty acids and cholesterol. *J Am Coll Nutr* 20: 421S-427S
9. Kromhout D (1999): Serum cholesterol in cross-cultural perspective. The Seven Countries Study. *Acta Cardiol* 54: 155-158
10. Trichopoulou A, Ligiou, P (1997): Worldwide patterns of dietary lipids intake and health implications. *Am J Clin Nutr* 66: 961S-964S
11. Mensink RP, Katan MB (1987): Effect of monounsaturated fatty acids versus complex carbohydrates on high-density lipoproteins in healthy men and women. *Lancet* 17: 122-125
12. Martin-Moreno JM, Willett WC, Gorgojo L, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Fernández-Rodríguez JC, Maisonneuve P, Boyle P (1994): Dietary fat, olive oil intake and breast cancer risk. *Int J Cancer* 58: 774-780
13. Truswell AS, Choudhury N (1998): Monounsaturated oils do not all have the same effect on plasma cholesterol. *Eur J Clin Nutr* 52: 312-315
14. Berry EM, Eisenberg S, Haratz Z, Friedlander Y, Norman Y, Kaufmann NA, Stein Y (1991): Effects of diets rich in monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins - The Jerusalem Nutrition Study: High MUFA vs. High PUFAs. *Am J Clin Nutr* 53: 899-907
15. Carmena R, Ascaso JF, Camejo G, Varela G, Hurt-Camejo E, Ordovas JM, Martínez-Valls J, Bergstom M, Wallin B (1996): Effect of olive and sunflower oils on low density lipoprotein level, composition, size, oxidation and interaction with arterial proteoglycans. *Atherosclerosis* 125: 43-255
16. Mensink RP, Katan MB (1992): Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 12: 911-919
17. Valsta LM, Jauhiainen M, Aro A, Katan MB, Mutanen M (1992): Effects of a monounsaturated rapeseed oil and a polyunsaturated sunflower oil diet on lipoprotein levels in humans. *Arterioscler Thromb* 12: 50-57
18. Lichtenstein AH, Ausman LM, Carrasco W, Jenner JL, Gualtieri LJ, Goldin BR, Ordovas JM, Schaefer EJ (1993): Effects of canola, corn, and olive oils on fasting and postprandial plasma lipoproteins in humans as part of a National Cholesterol Education Program Step 2 diet. *Arterioscler Thromb* 13: 1533-1542
19. Perez-Jimenez F, Espino A, Lopez-Segura F, Blanco J, Ruiz-Gutierrez V, Prada JZ, Lopez-Miranda J, Jimenez-Perez J, Ordovas JM (1995): Lipoprotein concentrations in normolipidemic males consuming oleic acid-rich diets from two different sources: olive oil and oleic acid-rich sunflower oil. *Am J Clin Nutr* 62: 769-775
20. Wagner KH, Tomasch R, Elmadfa I (2001): Impact of diets containing corn oil or olive/sunflower oil mixture on the human plasma and lipoprotein lipid metabolism. *Eur J Nutr* 40: 161-167
21. Tomasch R, Wagner KH, Elmadfa I (2001): Antioxidative power of plant oils in humans: the influence of alpha- and gamma-tocopherol. *Ann Nutr Metab* 45: 110-115
22. Schurgers LJ, Shearer MJ, Soute BA, Elmadfa I, Harvey J, Wagner KH, Tomasch R, Vermeer C (2002): Novel effects of diets enriched with corn oil or with an olive oil/sunflower oil mixture on vitamin K metabolism and vitamin K-dependent proteins in young men. *J Lipid Res* 43: 878-884
23. Insull W, Silvers A, Hicks L, Probstfield JL (1994): Plasma lipid effects of three common vegetable oils in reduced fat diets of free

- living adults. *Am J Clin Nutr* 60:195-202
24. Mattson FH, Grundy SM, Crouse JR (1982): Optimizing the effect of plant sterols on cholesterol absorption in man. *Am J Clin Nutr* 35:697-700
 25. Howell TJ, MacDougall DE, Jones PJ (1998): Phytosterols partially explain differences in cholesterol metabolism caused by corn or olive oil feeding. *J Lipid Res* 39:892-900
 26. Mensink RP, Katan MB (1989): Effect of a diet enriched with monounsaturated or polyunsaturated fatty acids on levels of low-density and high-density lipoprotein cholesterol in healthy women and men. *N Engl J Med* 17:436-441
 27. Puiggros C, Chacon P, Armadans LI, Clapes J, Planas M (2002): Effects of oleic-rich and omega-3-rich diets on serum lipid pattern and lipid oxidation in mildly hypercholesterolemic patients. *Clin Nutr* 21:79-87
 28. Ramirez-Tortosa C, Lopez-Pedrosa JM, Suarez A, Ros E, Mataix J, Gil A (1999): Olive oil- and fish oil-enriched diets modify plasma lipids and susceptibility of LDL to oxidative modification in free-living male patients with peripheral vascular disease: the Spanish Nutrition Study. *Br J Nutr* 82:31-39
 29. Sutherland WH, de Jong SA, Walker RJ, Williams MJ, Murray Skeaff C, Duncan A, Harper M (2002): Effect of meals rich in heated olive and safflower oils on oxidation of postprandial serum in healthy men. *Atherosclerosis* 160:195-203
 30. Kelly CM, Smith RD, Williams CM (2002): Dietary monounsaturated fatty acids and haemostasis. *Proc Nutr Soc* 60:161-170

Trabajos Distinguidos, Serie Factores de Riesgo, integra el Programa SIIC
de Educación Médica Continuada