

Importancia de los antioxidantes dietarios en la disminución del estrés oxidativo

Luis Delgado Olivares *¹, Gabriel Betanzos Cabrera *²,
Ma. Teresa Sumaya Martínez *³

RESUMEN

Los radicales libres, producidos normalmente durante el metabolismo aerobio se utilizan en diversos procesos fisiológicos como un mecanismo de defensa contra agentes infecciosos. Sin embargo, estas moléculas son altamente reactivas, capaces de dañar a las diversas biomoléculas de nuestras células. Los radicales libres también pueden originarse a partir de contaminantes ambientales y del consumo de ciertos alimentos, lo que incrementa su concentración en las células, ocasionando un fenómeno conocido como estrés oxidativo, el cual está asociado con diversas enfermedades crónico degenerativas, que afectan tanto la calidad como la esperanza de vida de los pacientes. Por lo cual, un cambio en la dieta que incorpore alimentos con capacidad antioxidante, puede utilizarse como terapia para prevenir el daño oxidativo.

ABSTRACT

Free radicals produced during the normal aerobic metabolism are used in diverse physiologi-

Palabras clave: Radicales libres, estrés oxidativo, antioxidantes, enfermedades degenerativas, terapia antioxidante.

Key words: Free radicals, oxidative stress, antioxidants, degenerative diseases, antioxidant therapy.

Recibido: 10 de diciembre de 2009, aceptado: 26 de julio de 2010

* Área Académica de Nutrición, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

¹ dolito2@hotmail.com

² gbetanzo@uaeh.reduaeh.mx

³ Unidad Académica y Agricultura, Universidad Autónoma de Nayarit, teresumaya@hotmail.com

cal processes, as well as a defense mechanism against infectious agents. However, these highly reactive molecules are capable to do damage to various biomolecules in our cells. Free radicals can also be produced from environmental pollutants and consumption of certain foods, giving an increased concentration into the cells, causing a phenomenon known as oxidative stress, which is associated with various diseases, affecting both the quality and life expectancy of patients. Therefore a change of diet that incorporates foods with antioxidant capacity can be used as therapy to prevent oxidative damage.

INTRODUCCIÓN

El estilo de vida actual puede promover inadecuados hábitos alimenticios, consumiendo alimentos con baja calidad nutricional y capacidad antioxidante. Lamentablemente en nuestra dieta se incluye comida rápida con alto contenido en grasas, alimentos chatarra, enlatados que contienen conservadores y bebidas con alto contenido de azúcar como los refrescos, reduciendo el consumo de alimentos naturales. Ésto ha causado graves problemas de salud en nuestra sociedad como la desnutrición y obesidad, así como el aumento de diversas enfermedades crónico degenerativas, como una consecuencia del estrés oxidativo.

Actualmente, diversas enfermedades crónico degenerativas como el cáncer, la diabetes mellitus y las enfermedades cardiovasculares, entre otras, son la principal causa de muerte entre la población. Ésto tiene un gran impacto socio-económico, por lo que es muy importante hacer conciencia de que un cambio en la dieta puede traer altos beneficios a la salud. Por lo que una

dieta basada en alimentos como frutas, vegetales, granos y algunas carnes como pescado y aves, entre otros (Tabla 1) (Halliwell, 1996), suplirá a nuestro organismo de las cantidades adecuadas de antioxidantes, con lo que, podremos disminuir los efectos negativos del estrés oxidativo sobre el cuerpo humano y aumentar la esperanza y sobre todo la calidad de vida de la población (Agudo, *et al.*, 2007). El presente artículo tiene la finalidad de exponer en forma clara y sencilla los efectos del estrés oxidativo sobre el deterioro celular, así como la importancia de los antioxidantes dietarios sobre la reducción de dicho estrés.

Especies reactivas de oxígeno

El oxígeno molecular (O_2), que se encuentra en el aire que respiramos, al ser utilizado por los organismos aerobios da lugar a la formación de las Especies Reactivas de Oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés). La reducción del O_2 se produce a tra-

vés de los electrones que escapan de la cadena respiratoria, dando origen al súper oxido ($O_2^{\cdot-}$), el cual puede dismutar fácilmente y formar el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), que en presencia de metales de transición como el hierro (Fe^{2+}) y el cobre (Cu^+), produce el radical Hidroxil (OH), mediante la reacción de Fenton (Roche y Romero, 1994), que es considerado la especie oxidante más dañina en los sistemas biológicos y el principal responsable del daño oxidativo (Fig. 1) (Perl-Treves y Perl, 2002). Las ROS son también considerados radicales libres (RL), ya que son moléculas cuyos átomos carecen un electrón (e^-), ésto hace que sean muy reactivos porque toman el e^- que les falta de una molécula vecina provocando así la oxidación de ésta última, que a su vez, al quedarse sin un e^- , se convierte en un RL con la capacidad de oxidar a otra molécula cercana, induciendo una reacción en cadena (Adam-Vizi, 2005; Benezzer-Benezzer, *et al.* 2008; Turrens, 2003).

Tabla I. Antioxidantes Exógenos

Antioxidante	Fuente	Acción antioxidante	Efectos secundarios.
Vitamina E (tocoferol)	Aguacate, camote, espárragos, espinacas, tomate, brócoli, zanahoria, aceites (oliva, maíz, cártamo, soya), cereales, arroz integral, lentejas, yema de huevo, mantequilla, plátano, moras, frutos secos.	Mantiene la integridad de la membrana celular, protege la destrucción de la vitamina A, retarda el envejecimiento celular.	NRN
Vitamina C (ac. ascórbico)	Acelgas, tomates, perejil, pimiento verde, coliflor, coles de Bruselas, nabos, grosellas, cítricos, melón, kiwi, fresas.	Inhibidor de la oxidación de lípidos, regenera a la vitamina E, ofrece protección contra todo tipo de cánceres.	Su ingesta en grandes cantidades puede ocasionar presencia de cálculos en riñones o vías urinarias.
β-Caroteno (pro-vitamina A)	Zanahoria, tomates, espinacas, melón, melocotón, mango.	Protege al DNA, detiene el deterioro de tejidos.	Su consumo excesivo produce descamaciones de la piel, caída del cabello, debilidad, ahogo y vómito.
Flavonoides (polifenólicos)	Espinacas, cebolla, ajo, té verde, vino, manzanas, peras, cítricos.	Quela metales.	NRN
Oligoelementos Selenio (Se), Zinc (Zn), Manganeso (Mn), Cobre (Cu)	Carne, pescado, cereales integrales, lácteos, ajo, cebollas, brócoli, frutos secos, te, piña, vísceras, cacao y derivados.	Forman parte del núcleo activo de las enzimas con actividad antioxidante, mantienen en buen estado las funciones hepáticas, cardíacas y reproductoras, protector contra el cáncer.	El Se, es el más tóxico de los minerales, su ingestión en dosis altas produce pérdida de cabello, alteración de uñas y dientes, náuseas, vómito y aliento a leche agria.

Fuentes: <http://www.novavit.com/html/antioxidantes.html>; <http://quimicayciencias.cjb.net>

NRN. No se reportan efectos nocivos por exceso en su consumo.

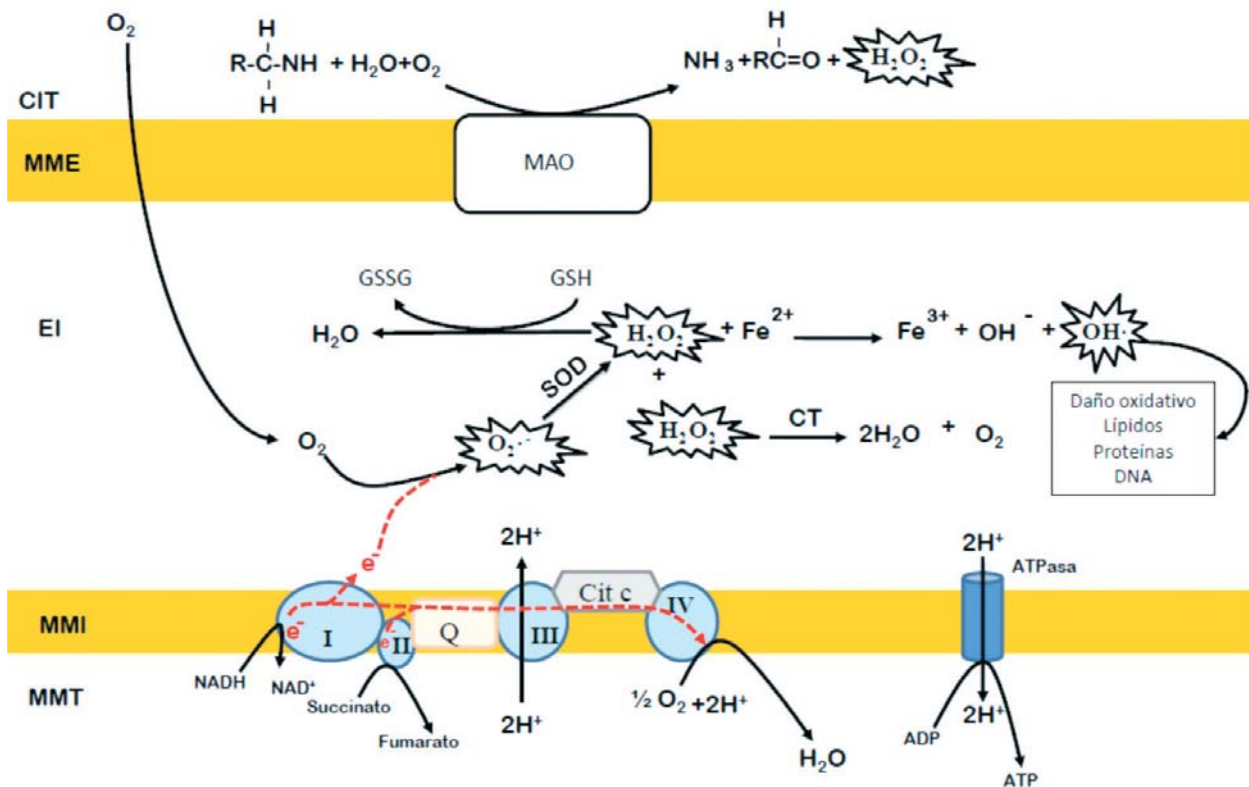


Figura 1. Las mitocondrias son la fuente principal de producción de Especies Reactivas de Oxígeno entre las que se incluyen los RL. Durante la fosforilación oxidativa, existe un flujo (- - -) de electrones (e^-) a través de los complejos (del I al IV) de la cadena respiratoria en la membrana mitocondrial interna (MMI), donde el oxígeno molecular es el último aceptor de electrones, dando como resultado la producción de agua y la obtención de energía con la formación de ATP. Durante su viaje a través de la cadena respiratoria, algunos electrones pueden escapar de los diversos complejos que forman la cadena y reducir el oxígeno molecular dando lugar a la formación del superóxido ($O_2^{\cdot-}$); éste, mediante la acción de la enzima superóxido dismutasa (SOD), da origen al peróxido de hidrógeno (H_2O_2), que también puede ser formado mediante la acción de la monoamina oxidasa (MAO), enzima que se encuentra en la membrana mitocondrial externa (MME). El H_2O_2 puede ser inactivado mediante la acción de la enzima catalasa o mediante la actividad de la glutatión, o bien al encontrarse en presencia de metales de transición como el hierro, y dar lugar a la reacción de Fenton para formar el RL más reactivo y más dañino: el radical oxidrilo (OH^{\cdot}), responsable de la mayoría de los daños celulares causados por los RL, cuando éstos logran escapar del espacio intermembranal (EI) de la mitocondria al citosol (CIT) o a la matriz mitocondrial (MMT).

Origen de los Radicales Libres (RL)

Los RL se producen normal y continuamente durante el metabolismo celular, que se llevan a cabo principalmente en la mitocondria, por las diversas reacciones redox, realizadas por enzimas como la NADPH oxidasa, lipoxigenasas, ciclooxigenasas y peroxidases (Adam-Vizi, 2005; Turrens, 2003), existen otras fuentes endógenas de RL como son las oxidaciones microsomales, los fagosomas, la autooxidación de sustratos y los neutrófilos (Roche y Romero, 1994).

Los RL endógenos, son producidos normalmente en el organismo y juegan un importante

papel en su defensa del mismo contra infecciones por bacterias y virus. También, participan en procesos como la maduración de los reticulocitos y degradación de proteínas (Benezzer-Benezzer, *et al.*, 2008; Mohseni Salehi Monfared SS, *et al.*, 2009; Roche y Romero, 1994). Si bien, la concentración de éstos puede ser controlada por los sistemas antioxidantes endógenos, el problema radica cuando los RL provienen de fuentes exógenas, tales como el consumo de alimentos con alto contenido de grasa (hamburguesas y aderezos), alimentos procesados (embutidos), fritos o asados y con conservadores, también por el consumo excesivo de alcohol, la exposición a diversos químicos (pin-

turas y pegamentos) o contaminantes del medio ambiente (agentes oxidantes que se encuentran en el humo del tabaco, herbicidas, smog, agua clorada, presencia de metales pesados y la exposición de asbestos, entre otros), radiaciones ionizantes (utilizados en radioterapia, los rayos X y la luz UV) y la exposición prolongada a temperaturas elevadas (Nguyen y Donnaldson, 2005).

Estrés oxidativo

Este aumento en la concentración de RL, provoca un desbalance entre la velocidad de formación y su neutralización por el sistema antioxidante endógeno en el organismo, dando lugar a lo que se conoce como estrés oxidativo (EO), capaz de producir severos daños celulares (Venereo, 2002).

El EO es responsable de la degeneración celular, debido a que los RL pueden reaccionar químicamente con proteínas, lípidos y DNA, produciendo en milisegundos (Donaldson, *et al.*, 1996) un daño celular irreversible que puede llevar al daño del tejido y eventualmente a la muerte celular (Turrens, 2003).

Se conoce que los RL oxidan a los aminoácidos, que constituyen a las proteínas produciendo diversas modificaciones tales como: la formación de grupos carbonilo (Imlay, 2003; Nyström, 2003), asociación de fragmentos proteicos por entrecruzamientos de enlaces disulfuro, rompimiento de enlaces peptídicos, pérdida de la afinidad por los metales, incremento en la hidrofobicidad, ocasionando que las proteínas sufran cambios en su estructura, actividad y funcionalidad y provocando que las proteínas que sufren un daño oxidativo presenten un deterioro en la actividad hormonal y enzimática, así como el transporte de iones, además de una mayor sensibilidad a la degradación proteolítica (Roche y Romero, 1994; Perl-Treves y Perl, 2002).

Por otro lado, los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) —parte esencial de los fosfolípidos que forman la capa bilipídica de las membranas dándole fluidez— al ser oxidados por los RL dan lugar a la lipoperoxidación, una reacción en donde los PUFA ceden sus electrones a los RL. Este efecto provoca el mayor daño a la célula al producir cambios en la estructura molecular de la membrana, lo anterior aunado a la formación de puentes disulfuro de las proteínas de membrana, dan como resultado la pérdida de permeabi-

lidad y estabilidad de la membrana, provocando la muerte celular (Huanqui, 1997).

Los RL también atacan al DNA, moleúla donde se guarda la información genética que se transmite de una generación a otra; dañando a los genes que codifican a las proteínas necesarias y lleven a cabo todas las funciones celulares. Se sabe que el daño oxidativo sobre el DNA producido específicamente por el OH[•]; conduce a diversas modificaciones, principalmente en la desoxirribosa, provocando una liberación de las bases nitrogenadas que se encuentran unidas a este azúcar. Lo anterior produce el rompimiento de una o ambas cadenas ocasionando deleciones que dan como resultado mutaciones, reordenamientos cromosómicos, activación o inactivación de genes, que afectan incluso la biosíntesis de cadenas de DNA. Además el EO produce errores durante la transcripción y traducción del RNA (Dunkan, *et al.*, 2000). Así, el daño oxidativo sobre las diversas biomoléculas puede conducir a un deterioro del metabolismo y estructura celular que provoca la muerte de las células (Lieber *et al.*, 2004; Venereo, 2002).

Estrés oxidativo y las enfermedades crónico degenerativas

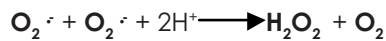
Tal deterioro celular producido por el estrés oxidativo es responsable de diversas enfermedades crónico degenerativas, en donde hay una asociación directa o indirecta con la exposición a los radicales libres. Ejemplos de estas patologías son: el Alzheimer, Parkinson, lesión cerebral hipertensiva, distrofia muscular, esclerosis múltiple, cáncer, catarogénesis, degeneración de la retina, fibroplasia retrolental, enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, diabetes mellitas, síndrome metabólico, anomalías cardiovasculares, hipertensión, trastornos nefrológicos, enfisema pulmonar, infarto, artritis reumatoide, anemia, hepatitis, pancreatitis, envejecimiento, enfermedad de Werner (envejecimiento prematuro), la aparición de arrugas prematuras y la resequead de la piel, disfunción endotelial, dermatitis, entre otras, (Halliwell, 1996; Markesbery, 1997; Zalba, *et al.*, 2002; Malaga y Ordoñez, 2006; Uttara, *et al.*, 2009; Roerts y Sindhu, 2009).

Sistema antioxidante y la terapia antioxidante

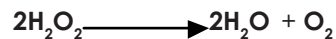
El daño oxidativo puede ser prevenido por moléculas antioxidantes, las cuales son capaces de donar electrones para estabilizar a los radicales libres y neutralizar sus efectos dañinos, éstas pue-

den ser de origen endógeno (sintetizados por el organismo) y exógeno (provenientes de fuentes externas) (Uttara, *et al.*, 2009).

Entre los antioxidantes endógenos, se encuentran: la superóxido dismutasa (SOD) que cataliza la dismutación del $O_2^{\cdot -}$ para dar origen al H_2O_2 (Markesbery, 1997) de acuerdo a la siguiente reacción:



El H_2O_2 es descompuesto en oxígeno y agua por la catalasa (CT), mediante la siguiente reacción (Agudo, *et al.*, 2007; Murray, *et al.*, 1994; Perltreves y Perl, 2002):



La glutatión peroxidasa (GHX), dependiente de selenio que cataliza la reducción del H_2O_2 (Cisneros, *et al.*, 1997; Halliwell, 1996). La glutatión (GHS), quien contribuye con la GHX, para reducir el H_2O_2 a agua (Elejalde, 2001), así mismo neutraliza al OH^{\cdot} cediéndole un electrón. Además recicla antioxidantes como la vitamina C, reduciéndolos para que puedan continuar neutralizando a los RL (Guido y Aalt, 1983).

Por otra parte, los antioxidantes exógenos se encuentran en los alimentos naturales (Tabla I), entre estos están las vitaminas A, E y C, los β -carotenos, luteína, flavonoides, licopenos, el

ácido tióico o lipoico, los cofactores (cobre, zinc manganeso, hierro y selenio) que son necesarios para la actividad del sistema enzimático endógeno y la coenzima Q, (Halliwell, 1996; Mohseni Salehi Monfared SS, *et al.*, 2009; Venereo, 2002).

Algunos reportes muestran a la terapia antioxidante como una alternativa para prevenir y contrarrestar a las diversas enfermedades asociadas al estrés oxidativo, manteniendo el balance entre la formación y neutralización de los RL (Nuttall *et al.*, 1999; Mohseni Salehi Monfared SS, *et al.*, 2009).

Los antioxidantes obtenidos a través de la dieta, pueden actuar de dos formas: primero, previniendo la generación excesiva de RL, evitando así que se produzca el daño celular por efecto del estrés oxidativo. Y segundo, después de que se ha producido el daño, los antioxidantes pueden controlar los niveles de RL evitando que el daño continúe avanzando y con ello algunos síntomas de las enfermedades producidas por el efecto del estrés oxidativo pueden disminuir (Nuttall, *et al.*, 1999; Uttara, *et al.*, 2009).

CONCLUSIONES

Los efectos nocivos del estrés oxidativo, sobre la salud humana, pueden ser reducidos a través de la ingesta de antioxidantes dietarios, presentes en diversos alimentos, principalmente las frutas y verduras. Logrando además un aumento en la esperanza y calidad de vida de las personas.



Diversos alimentos, en su mayoría frutas y verduras son una fuente natural de antioxidantes, su consumo contrarresta el efecto de los radicales libres previniendo el estrés oxidativo, el cual está implicado en diversas enfermedades crónico degenerativas, que afectan a la población en la actualidad.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo de las PLN. Aideé Márquez Ramírez, Samantha Mirjana Pérez Rocha y Tania García Vázquez, por la edición de la fotografía (una composición de varias imágenes tomadas de internet).

REFERENCIAS

- ADAM-VIZI, V., Production of reactive oxygen species in brain mitochondria: Contribution by electron transport chain and non-electron transport chain sources, *Antioxidants and Redox Signaling*. 7(8), 1140-1149, 2005.
- AGUDO, A. CABRERA, L. AMIANO, P. ARDANAZ, E. BARRICARTE, A. BERENQUER, T. CHIRLAQUE, M.D. DORRONSORO, M. JAKSZYN, P. LARRAÑAGA, N. MARTÍNEZ, C. NAVARRO, C. QUIRÓS, J.R. SÁNCHEZ, M.J. TORMO, M.J. GONZÁLEZ, C.A., Fruit and vegetable intakes, dietary antioxidant nutrients, and total mortality in Spanish adults: findings from the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain), *American Journal Clinical Nutrition*. 85(6), 1634-42, 2007.
- BENEZER-BENEZER, M. CASTRO-MERCADO, E. y GARCÍA PINEDA, E., La producción de Especies Reactivas de Oxígeno Durante la Expresión de la Resistencia a Enfermedades en Plantas, *Revista Mexicana de Fitopatología*. 26(1), 56-61, 2008.
- CISNEROS, P.E. PUPO, B.J. y CÉSPEDES, M.E., Enzimas que participan como barreras fisiológicas para eliminar los radicales libres: III. Glutación peroxidasa, *Revista Cubana Investigación Biomédica*. 16(1), 10-15, (1997).
- DONALDSON, K. BESWICK, P.H. y GILMOUR, P.S., Free radical activity associated with the surface of particles: a unifying factor in determining biological activity, *Toxicology Letters*. 88(1-3), 293-298, 1996.
- DUNKAN, S. FAREWELL, A. BALLESTEROS, RADMAN, M. Y NYSTROM T., Protein oxidation in response to increased transcriptional or translational errors, *Proceedings of the National Academy of Science*, 97(11), 5746-5749, 2000.
- ELEJALDE, G.J.I., Oxidación, entre la vida y la enfermedad, *Anales de medicina Interna*. 18(1), 1-4, 2001.
- GUIDO, R.M.M. y AALT, B., Protection against lipid peroxidation by a microsomal glutathione-dependent labile factor. *FEBS Letter*, 159(1-2), 24-28, 1983.
- HALLIWELL, B., Antioxidants in humans health and disease, *Annual Reviews*. 16, 33-50, 1996.
- HUANQUI, G.C., Oxidantes-antioxidantes en reumatología. *Revista Peruana de Reumatología*, 3(1), 35-40, 1997.
- IMLAY J.A., Pathways of oxidative damage, *Annals Review of Microbiology*. 57, 395-418, 2003.
- LIEBER, M.R. y KARANJAWALA, Z.E., Ageing, repetitive genomes and DNA damage, *Nature*. 5, 69-75, 2004.
- MALAGA, G. y ORDOÑEZ, A.F.A., Crisis Hipertensivas, *Boletín de Pediatría*. 46(S1), 24-28, 2006.
- MARKESBERY, W.R., Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease, *Free Radical Biology & Medicine*. 23(1), 134-147, (1997).
- MOHSENI SALEHI MONFARED, S.S. VAHIDI, H. ABDOLGHAFFARI, A.H. NIKFAR, S. y ABDOLLAHI, M., Antioxidant therapy in the management of acute, chronic and post-ERCP pancreatitis: a systematic review, *World Journal of Gastroenterology*. 15(36), 4481-90, 2009.
- MURRAY, R.K., et al., *Bioquímica de Harper*. Ed. 13ª, México: El manual moderno, 135-142, 1994.
- NGUYEN, A.T. y DONNALSON, R.P., Metal-Catalyzed oxidation induces carbonylation of peroxisomal proteins and loss of enzymatic activities, *Archives of Biochemistry and biophysics*. 439, 25-31, 2005.
- NUTTALL, S.L. KENDALL, M.J. y MARTIN, U., Antioxidant therapy for the prevention of cardiovascular disease, *Quarterly Journal of Medicine*. 92, 239-244, 1999.
- NYSTRÖM, T., Role of oxidative carbonilation in quality control and senescence, *The EMBO Journal*, 60, 1333-1341. 2003.
- ROCHE, C.E. Y ROMERO, A.D., Estrés oxidativo y degradación de proteínas, *Medicina clínica*. 103(5), 189-196, 1994.
- PERL-TREVES, R. y PERL, A., Oxidative Stress: An introduction in Inzé, D. and Van Montagu M. (ed). *Oxidative stress in plants*. London: Taylor & Francis, 1-32, 2002.
- ROBERTS, C.K. Y SINDHU, K.K., Oxidative stress and metabolic syndrome, *Life Sciences*. 80, 705-712, 2009.
- TURRENS, F.J., Mitochondrial formation of reactive oxygen species, *Journal Physiology*. 552(2), 335-344, 2003.
- UTTARA, B. SINGH, A.V. ZAMBONI, P. y MAHAJAN, R.T., Oxidative stress and neurodegenerative diseases: A review of Upstream and Downstream antioxidant therapeutic options, *Current Neuropharmacology*. 7, 65-74, 2009.
- VENEREO, G.J.R., Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes, *Revista Cubana Medico Militar*. 31(2), 126-133, 2002.
- ZALBA, G. SAN JOSÉ, G. MORENO, M.U. y DÍEZ, J., Papel del anión superóxido en la fisiopatología de las enfermedades vasculares, *Nefrología*. 22(S7), 13-20, 2002.