

PAPEL DE LA NUTRICIÓN EN EL METABOLISMO DEL COLESTEROL

**Dr. Emillo Herrera
Dr. Carlos Bocos**

Hospital Ramón y Cajal y Universidad San Pablo-CEU ¹

INTRODUCCIÓN: IMPORTANCIA DEL COLESTEROL

El colesterol es un componente esencial de los tejidos, pues forma parte estructural de todas las membranas celulares y es precursor de sustancias esenciales (vitaminas, hormonas esteroideas, ácidos biliares). Una de las funciones más importantes del colesterol es su contribución en la formación de nuevas membranas celulares. De hecho, a través de esta función, el colesterol llega a controlar el crecimiento. De acuerdo con esta visión, en algunos estudios se ha demostrado que la suplementación dietética con colesterol favorece el crecimiento (JACOBSEN *et al.* 1974; NEU *et al.* 1987), y aunque en otros estudios no se ha observado este efecto (PATTERSON *et al.* 1992), recientemente se ha descrito la existencia de una correlación lineal, positiva y significativa entre los niveles circulantes de colesterol y el peso corporal en cerdos de 8 semanas de edad (SCHOKMECHT *et al.* 1994)).

Los procariontes no tienen colesterol, pero sí compuestos estructuralmente semejantes, los hopanos. Aunque ambos compuestos se derivan del escualeno, la diferencia se debe a que la formación del derivado 2,3 epóxido del escualeno, del que se forma el colesterol, es un proceso aeróbico, dependiente de oxígeno molecular (PRINCE 1987). Por ello, la mayoría de los procariontes que proceden de la etapa evolutiva en que la atmósfera era anaerobia, no han logrado alcanzar la síntesis del colesterol. Además de su similitud estructural con el colesterol, los hopanos de las bacterias también forman parte de las membranas celulares y realizan una función similar a la de los esteroides de eucariotas. Los hopanos aparecen en los sedimentos de más de 500 millones de años, y llegan a constituir hasta un 5% de la materia orgánica soluble de los mismos, lo que supone un total de 10^{12} toneladas en todo el planeta; es decir, la sustancia orgánica más abundante (PRINCE 1987).

Además de por su papel esencial para la vida, el colesterol ha despertado un gran interés porque mediante numerosos estudios epidemiológicos, se ha demostrado de forma inequívoca que un aumento de sus niveles en plasma se asocia con una mayor incidencia de muerte por coronariopatía. Esta relación no es absoluta, sino que depende de la forma en que el colesterol es transportado en sangre, unido a determinadas lipoproteínas. Así, como se muestra en la figura 1,

¹ Dirección para correspondencia: E. Herrera, Centro de Ciencias experimentales y técnicas, Univ. San Pablo-CEU, Apdo. de Correos 67, Boadilla del Monte, 28660-Madrid.

mientras que un aumento de la cantidad de colesterol plasmático asociado a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) implica un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, un aumento del asociado a las lipoproteínas de alta densidad (HDL), supone un menor riesgo (HERRERA *et al.* 1993; KANNEL 1991). Así pues, se dan situaciones en las que sujetos con un mismo nivel de colesterol total en plasma tienen un riesgo muy distinto de enfermedad cardiovascular, dependiendo de la relación de colesterol entre LDL/HDL, y no de su valor absoluto.

Como se muestra en la Tabla 1, el aumento en plasma de los niveles de colesterol de las LDL y la disminución del de las HDL no son los únicos factores de riesgo cardiovascular, pero sí ocupan un lugar destacado entre los que podrían denominarse como "modificables". En condiciones fisiológicas, esta modificación puede realizarse mediante cambios en la dieta. El tema tiene una gran relevancia, pues en España, como en la mayoría de los países occidentales, las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de mortalidad (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ARTERIOSCLEROSIS *et al.* 1994).

El problema es especialmente preocupante en nuestro país, pues mientras que en la mayoría de los países occidentales en que el riesgo de enfermedad cardiovascular era alto, la tendencia de los últimos años es a disminuir gracias a las intervenciones dietéticas, en España este riesgo está aumentando, siendo uno de los países en los que dicho aumento es más pronunciado (MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO 1987).

Todo lo anterior justifica el enorme interés que ha despertado el estudio sobre el colesterol en los últimos años. Prueba de ello es que ya se han concedido 13 Premios Nobel por investigaciones relacionadas con el colesterol, siendo en la actualidad la molécula más galardonada de toda la Bioquímica.

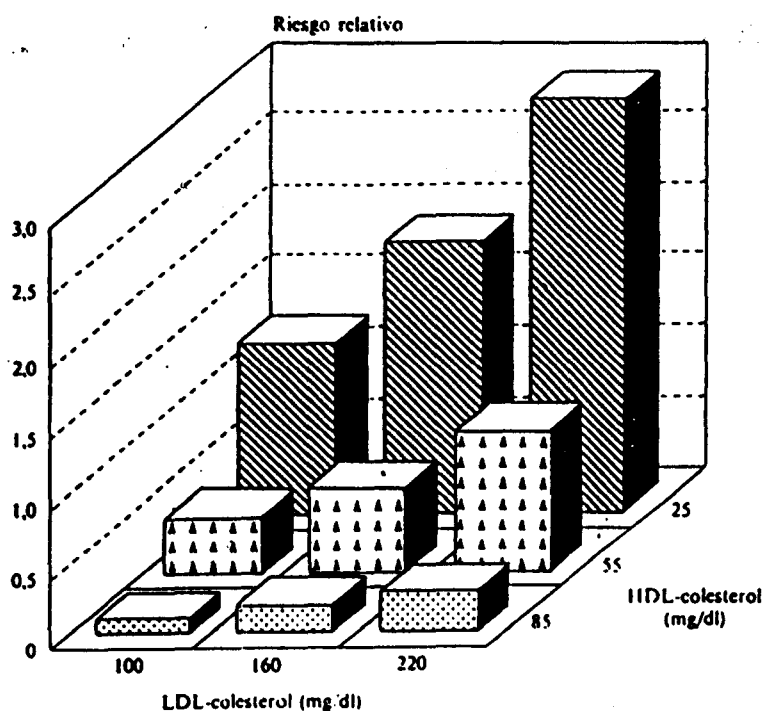


FIGURA 1: RIESGO RELATIVO DE DESARROLLAR CORONARIOPATÍA EN FUNCIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE HDL-COLESTEROL Y LDL-COLESTEROL. (TOMADO DE HERRERA, 1993, P. 584.)

TABLA 1.
PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

<i>Modificables</i>	<i>No modificables</i>
Aumento de LDL-colesterol	Edad
Disminución de HDL-colesterol	Ser varón
Hipertensión arterial	Herencia
Obesidad	Antecedentes familiares de enfermedad coronaria
Tabaco	
Sedentarismo	
Resistencia insulínica	Diabetes mellitus

METABOLISMO DEL COLESTEROL

Nuestro organismo está incapacitado para oxidar (y degradar) al colesterol. Este error congénito hace que los niveles de colesterol y el denominado "acervo de colesterol del organismo" dependan de los procesos de llegada y síntesis del colesterol en relación de los de excreción. Realmente, como se muestra en la figura 2, el esquema es relativamente complejo, y en él conviene resaltar, por un lado, que diariamente sintetizamos más colesterol del que ingerimos y, por otro lado, que eliminamos cada día prácticamente la misma cantidad que la suma de lo que sintetizamos y lo que nos llega por la dieta.

Los niveles de colesterol en sangre dependen de la actividad e interacción de las distintas vías de su metabolismo. Así pues, para entender la forma en que la dieta puede modificar dichos niveles, resulta necesario desglosar los aspectos más relevantes de su metabolismo.

Absorción

El colesterol de la dieta se encuentra normalmente en forma esterificada, y se absorbe incorporado a las micelas que se forman en el duodeno a partir de las gotas de emulsión y la acción de las enzimas pancreáticas sobre ellas. El proceso se esquematiza en la figura 3, y tiene lugar de forma gradual. Así, dichas enzimas van hidrolizando parcialmente los distintos lípidos presentes en esas gotas de emulsión, dando lugar a moléculas más polares tales como el propio colesterol libre, los lisofosfolípidos y los 2-monoacil gliceroles. Este cambio se asocia a la incorporación de sales biliares y de colesterol libre procedente de la bilis y de las células de descamación, y todo ello da lugar a unas modificaciones de las características fisicoquímicas de dichas partículas de emulsión, que poco a poco van disminuyendo de tamaño y transformándose en micelas. Aunque esas micelas se forman ya en el duodeno, donde se absorben los ácidos grasos, el colesterol se absorbe preferentemente en el yeyuno, mientras que las sales biliares lo hacen al final del yeyuno y en el ileon. El proceso molecular de la absorción intestinal del colesterol de las micelas no está del todo dilucidado, pero se realiza en forma de colesterol libre y es dependiente de su gradiente de concentración hacia el interior del enterocito.

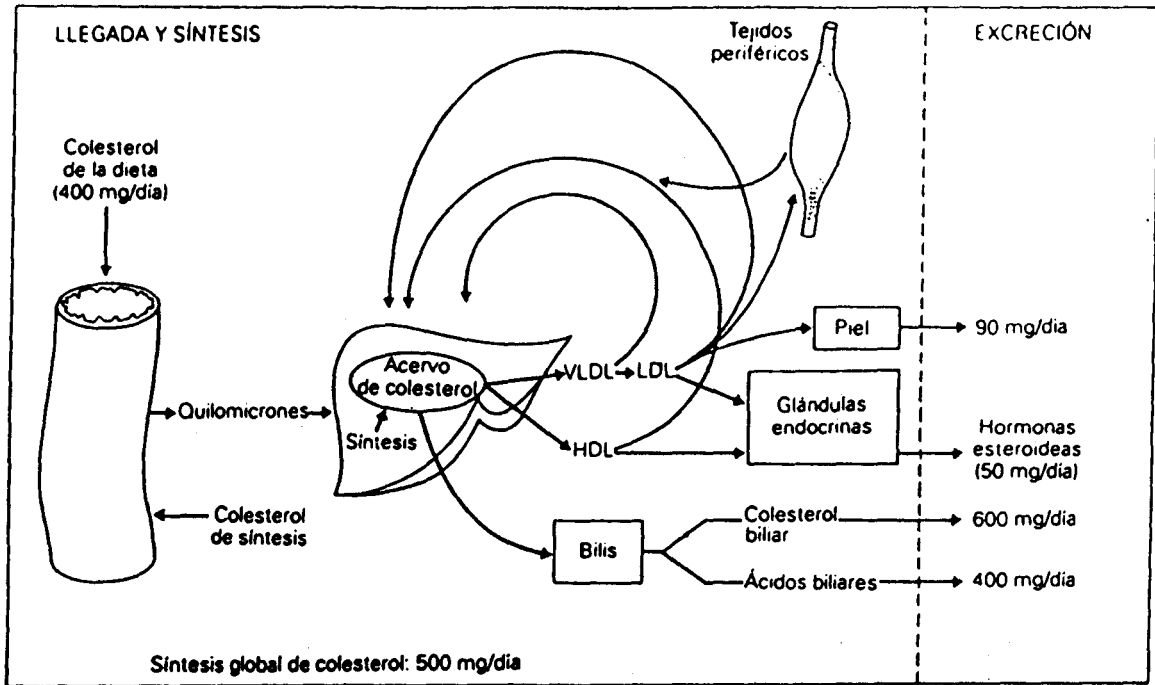


FIGURA 2: ESQUEMA DEL FLUJO DE COLESTEROL EN EL ORGANISMO. TOMADO DE LASUNCIÓN ET AL. 1993, P. 33.

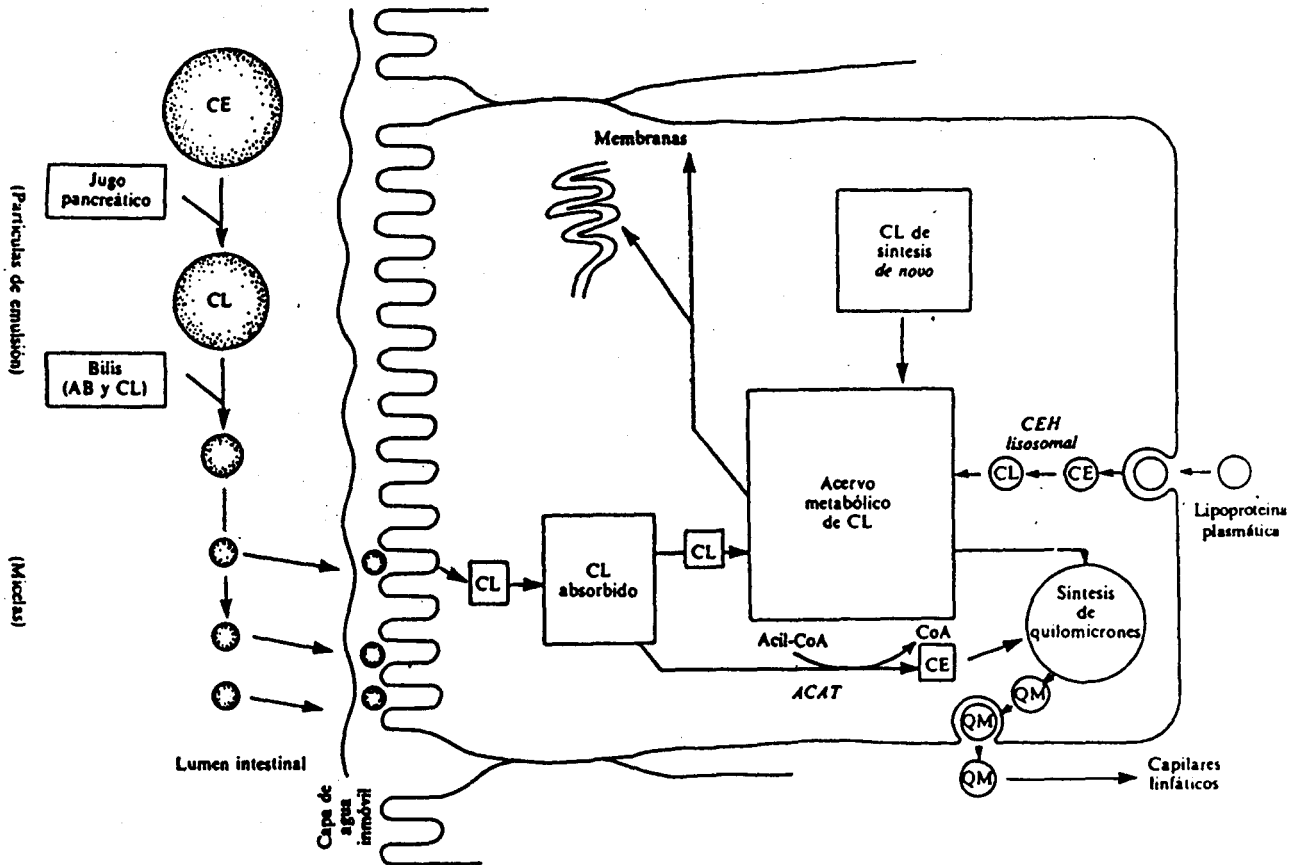


FIGURA 3: ESQUEMA DE LA ABSORCIÓN INTESTINAL DEL COLESTEROL DERIVADO DE LA DIETA. CE = COLESTEROL ESTERIFICADO; CL = COLESTEROL LIBRE; ACAT = ACIL COENZIMA-A COLESTEROL ACIL TRANSFERASA; CEH = COLESTEROL ESTER HIDROLASA; QM = QUILOMICRONES. TOMADO DE HERRERA, 1993, P. 565

Como se muestra en la figura 3, dentro de las células de la mucosa intestinal, el colesterol absorbido se une al de síntesis en la propia mucosa y al procedente de las lipoproteínas circulantes, que son captadas después de ser reconocidas por receptores específicos. En estas lipoproteínas, el colesterol está preferentemente en forma esterificada, pero una vez que son internalizadas en las células de la mucosa intestinal, la colesterol ester hidrolasa lisosomal lo transforma en colesterol libre. Así pues, la suma del colesterol libre procedente de dichas fuentes determina la concentración intracelular del mismo que participa en el gradiente que modula su absorción. Por ello, este colesterol libre tiene que ser reesterificado para así mantener el gradiente positivo hacia el interior de la célula, y esa esterificación se realiza por acción de la acil-CoA colesterol acil transferasa (ACAT). El colesterol esterificado se incorpora a los quilomicrones, que salen a los capilares linfáticos y de ahí a la circulación sistémica a través del conducto torácico, para su posterior metabolismo.

Transporte

Aunque se sale del propósito de este capítulo el hacer una revisión del metabolismo de las lipoproteínas, no podemos prescindir de analizarlo globalmente, ya que son estas partículas las que se encargan del transporte del colesterol de unos tejidos a otros, a través de la sangre. Como se muestra en la figura 4, el metabolismo de las lipoproteínas puede dividirse en dos grandes ciclos: exógeno y endógeno. En el ciclo endógeno, los quilomicrones que transportan el colesterol y otros lípidos de la dieta, son transformados en sus remanentes por acción de la lipoproteína lipasa. Esta enzima se encuentra ubicada en la pared vascular, donde hidroliza los triglicéridos de dichos quilomicrones y facilita la captación de los productos de dicha hidrólisis, ácidos grasos libres y glicerol, por los tejidos subyacentes (LASUNCIÓN *et al.* 1981). Las partículas "remanentes" de los quilomicrones circulan en sangre hasta su reconocimiento por receptores hepáticos y posterior internalización y catabolismo en este órgano.

El ciclo endógeno de las lipoproteínas se inicia por la síntesis y secreción de las de muy baja densidad (VLDL) por el hígado. Por acción de la lipoproteína lipasa, las VLDL también pierden parte de sus triglicéridos, y son transformadas en lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), que bien son reconocidas por receptores hepáticos para su internalización y catabolismo o bien son transformadas en lipoproteínas de baja densidad (LDL), ricas en colesterol. Estas LDL son reconocidas por receptores específicos presentes en los distintos tejidos, y en particular en el propio hígado. De esta forma, el colesterol circulante llega a los distintos tejidos, uniéndose al sintetizado en ellos. El exceso de colesterol en los tejidos extrahepáticos y en las propias lipoproteínas circulantes es transferido a las lipoproteínas de alta densidad (HDL), en un proceso que es facilitado por la enzima denominada lecitin colesterol acil transferasa y por la proteína transferidora de lípidos neutros. De esta forma dichas HDL transportan el colesterol hasta el hígado para su eliminación por vía biliar, en un proceso denominado "transporte reverso del colesterol".

El colesterol captado por las distintas células mediante los receptores de las LDL, lo hace en forma de colesterol esterificado, y por acción de las en-

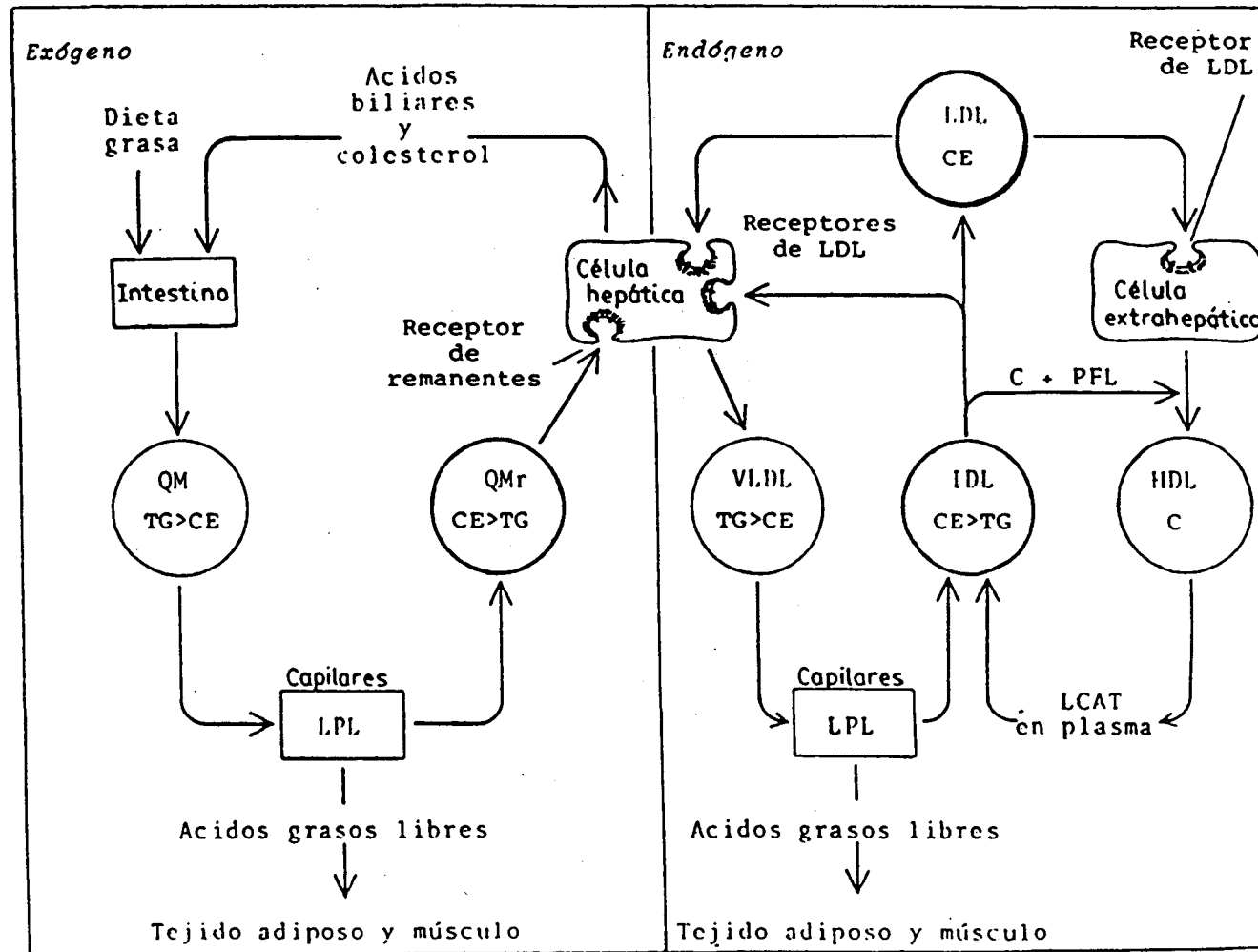


FIGURA 4: ESQUEMA GLOBAL DEL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS, MOSTRANDO LOS CIRCUITOS O CICLOS EXÓGENO Y ENDÓGENO DEL TRANSPORTE DEL COLESTEROL EN EL ORGANISMO. CE= COLESTEROL ESTERIFICADO; TG= TRIGLICÉRIDOS; C= COLESTEROL LIBRE; PFL= FOSFOLÍPIDOS; QM= QUILOMICRONES; QMr= QUILOMICRONES RESIDUALES (REMANENTES); LPL= LIPOPROTEÍNA LIPASA; LCAT= LECITÍN COLESTEROL ACIL TRANSFERASA.

zimas hidrolíticas presentes en los lisosomas (colesterol esterasa lisosomal), pasa a colesterol libre. Este colesterol libre intracelular tiene varios efectos importantes: inhibe la síntesis del receptor de las LDL, inhibe la propia síntesis de colesterol intracelular, y facilita su reesterificación mediante la ACAT.

Este conjunto de interacciones metabólicas de las lipoproteínas, es la forma como el colesterol de la dieta llega a los distintos tejidos y es transferido de unos a otros para finalmente ser eliminado por vía biliar. Como hemos comentado más arriba, este colesterol de procedencia exógena se une al de síntesis endógena, la cual es cuantitativamente más importante que el derivado de la dieta.

Síntesis

La síntesis de colesterol es mayor en el hombre que en otras especies de mamíferos, pero si se corrige por peso corporal, es considerablemente inferior que la de las otras especies. A su vez, prácticamente todos los tejidos sintetizan colesterol, pero los que lo hacen más eficazmente son el hígado, las suprarrenales, el ovario y el intestino (particularmente el delgado).

La síntesis de colesterol se realiza a través de una vía metabólica que es ramificada porque a través de ella también se sintetizan otros productos de interés (figura 5), pero que en lo referente a las reacciones que llevan desde el sustrato (acetil-CoA) hasta el colesterol, se puede esquematizar en tres etapas: formación de mevalonato a partir de acetil-CoA, transformación de mevalonato en escualeno, y ciclación de este y formación de colesterol (HERRERA 1993; LASUNCIÓN *et al.* 1993). Aunque se sale de la finalidad de este artículo analizar detalladamente el proceso, conviene destacar algunos aspectos de interés. Por un lado, como se muestra en la figura 6, el sustrato de todo el proceso, el acetil-CoA, se forma en el interior de las mitocondrias a partir de los productos del metabolismo de los distintos principios inmediatos, carbohidratos (glucosa: glucólisis aerobia), lípidos (ácidos grasos: beta oxidación) y proteínas (metabolismo de los aminoácidos). Por otro lado, el proceso es enormemente costoso desde el punto de vista energético, ya que por cada molécula de colesterol que se sintetiza se consumen 18 moléculas de acetil-CoA, que de otra forma podrían ser utilizadas en su oxidación completa hasta CO_2 y H_2O y la formación de 216 moléculas de ATP. Además, por cada molécula de colesterol que se forma se hidrolizan directamente 18 moléculas de ATP, que pasan a ADP (HERRERA 1993).

Otro aspecto que cabe destacar de la síntesis de colesterol es que está controlada por una enzima, la β -hidroxi β -metil glutaril-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa). Esta enzima se encuentra ubicada en el retículo endoplásmico liso, cataliza la transformación de β -(3)-hidroxi β -metil glutaril-CoA en mevalonato, y es interconvertible, de manera que su forma fosforilada es inactiva y la desfosforilada activa. Por este motivo, su actividad es finamente controlada a corto y a largo plazo. Los factores que modulan a esta enzima se resumen en la figura 7, donde cabe destacar que el propio colesterol es un activo inhibidor de la enzima, tanto a corto como a largo plazo. Esto es un aspecto importante, ya que un incremento de los niveles intracelulares de colesterol inhibe a esta enzima y, con ello, la síntesis intracelular de colesterol; de esta forma, el colesterol modula su propia homeostasis intracelular.

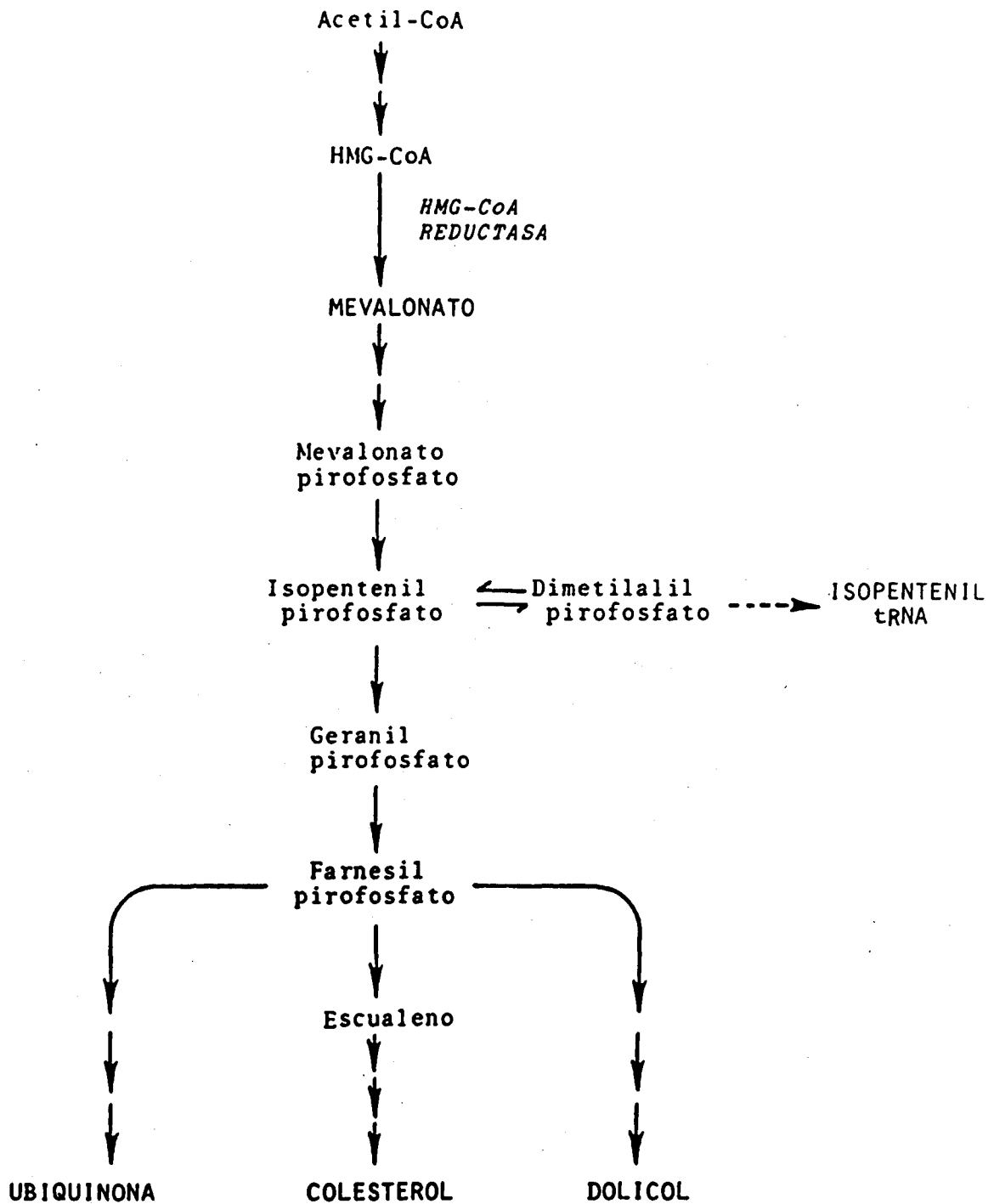


FIGURA 5: ESQUEMA DE LA VÍA DE SÍNTESIS DEL COLESTEROL, DONDE SE MUESTRA SU RAMIFICACIÓN, QUE PERMITE LA SÍNTESIS DE OTROS COMPUESTOS TALES COMO EL ISOPENTENIL- tRNA, LA UBIQUINONA Y EL DOLICOL.

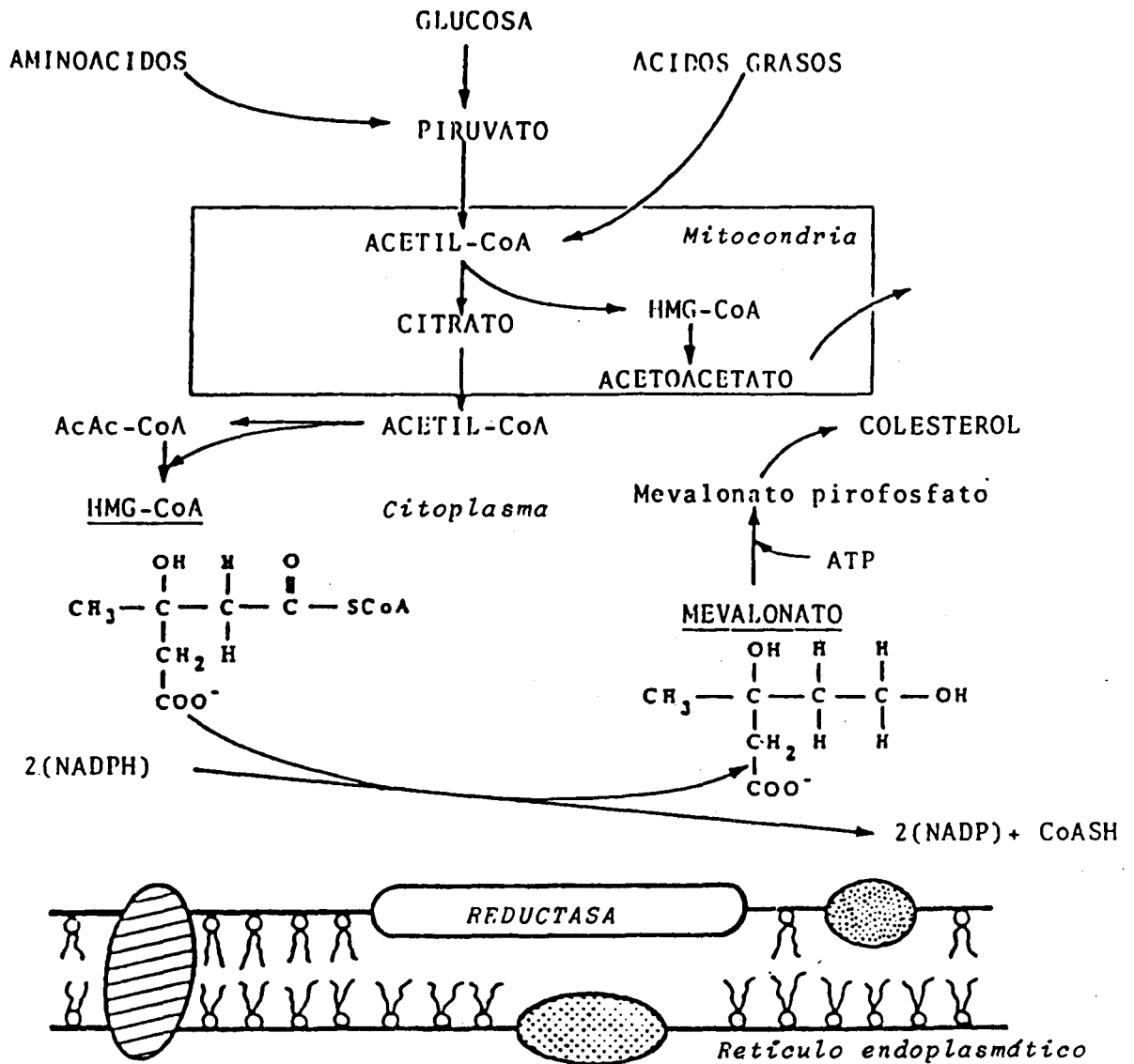


FIGURA 6: SÍNTESIS DEL COLESTEROL, CON INDICACIÓN DE LOS PRIMEROS PASOS DEL PROCESO, DONDE SE MUESTRA LA PROCEDENCIA DEL ACETIL-CoA QUE ES UTILIZADO COMO SUSTRATO Y LA LOCALIZACIÓN INTRACELULAR DE LA ENZIMA LIMITANTE DE LA VÍA, LA β-HIDROXI β-METIL GLUTARIL COENZIMA A REDUCTASA. HMG-CoA= β-HIDROXI β-METIL GLUTARIL COENZIMA A.

Excreción

La principal vía de eliminación del colesterol por el organismo es la biliar, en forma de colesterol libre o de ácidos biliares. Los ácidos grasos biliares se sintetizan mediante una serie de reacciones que se inician con la transformación del colesterol en el 7-α hidroxicolesterol, en una reacción catalizada por la colesterol 7-α hidroxilasa. Esta es la reacción limitante de la vía, y dicha enzima es inhibida por los productos finales de la vía, los ácidos biliares, por lo que si la eliminación de éstos por la bilis está disminuida y se llegan a acumular en el hígado, ellos inhiben su propia síntesis. Los ácidos biliares se canali-

zan a través de la vesícula biliar hasta la luz del intestino (figura 8), donde contribuyen activamente al proceso de absorción intestinal de los lípidos. Estos ácidos biliares son eficazmente reabsorbidos por la mucosa intestinal (preferentemente a nivel del íleon), desde donde a través de la vena porta vuelven de nuevo al hígado (figura 8). Este proceso es definido como "circulación enterohepática", la cual supone la reabsorción de hasta el 99% de los ácidos biliares que salieron inicialmente al intestino. Dado que la circulación enterohepática se realiza de 4 a 12 veces al día, el remanente de ácidos biliares que no es absorbido es eliminado por vía fecal, y ello supone la eliminación de prácticamente la misma cantidad de los que se forman diariamente en el hígado a partir de colesterol. Una variación en la eficacia de este proceso modifica la cantidad de colesterol que es eliminado por esta vía. De hecho, junto con la excreción biliar de colesterol libre, esta eliminación de los ácidos biliares por vía fecal constituyen las únicas formas por las que el colesterol puede ser eliminado eficazmente del organismo (EINARSSON *et al.* 1991).

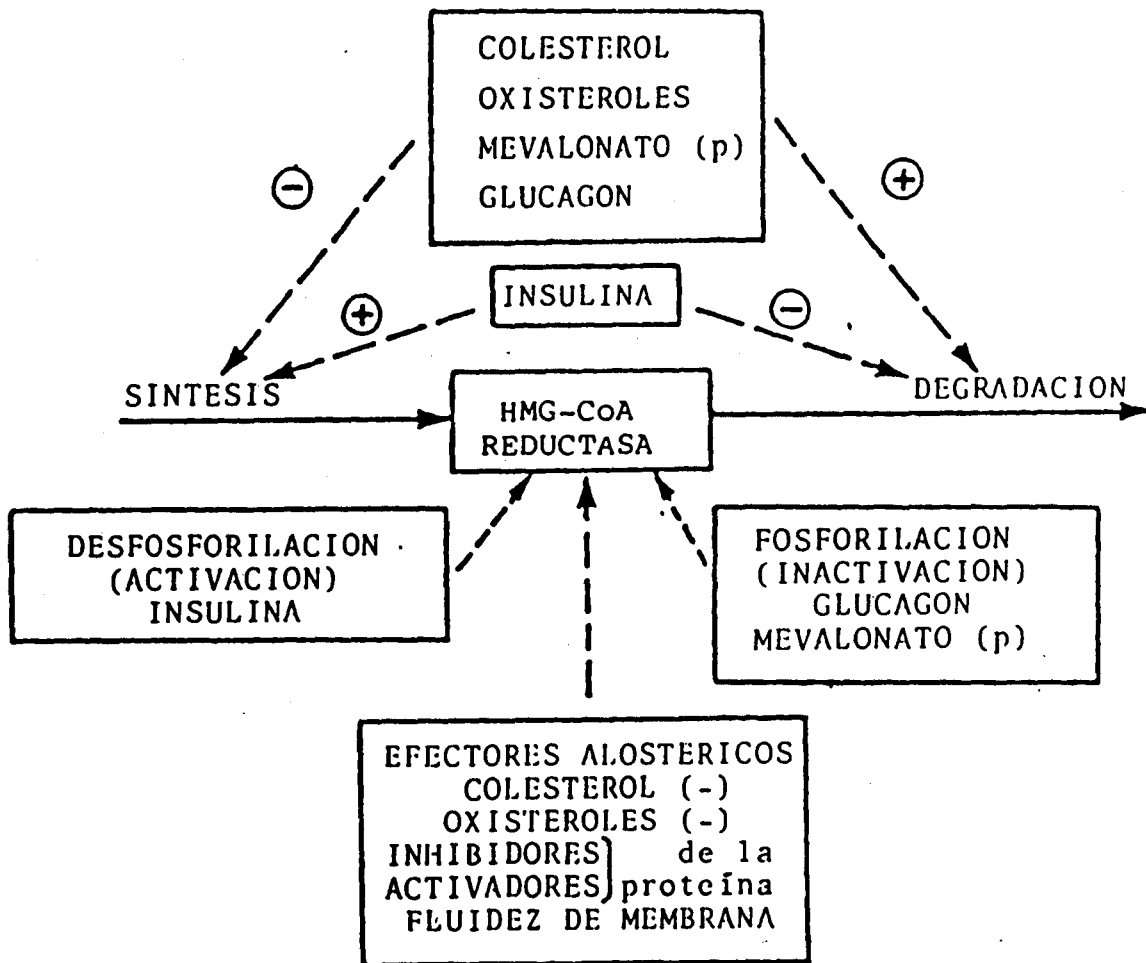


FIGURA 7: MODULACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA β -HIDROXI β -METIL GLUTARIL COENZIMA A REDUCTASA (HMG-CoA REDUCTASA). EN LA PARTE SUPERIOR DE LA FIGURA SE INDICAN LOS MODULADORES A LARGO PLAZO, MIENTRAS QUE EN LA INFERIOR LOS MODULADORES A CORTO PLAZO. MEVALONATO (p) = PRODUCTOS DERIVADOS DEL MEVALONATO.

Así pues, el organismo cuenta con mecanismos muy diversos para modular el metabolismo del colesterol. Gracias precisamente a esos sistemas de control, en condiciones fisiológicas disponemos de recursos para garantizar la presencia de unos niveles normales de colesterol en las células, compensando posibles excesos o deficiencias motivados por cambios en los sistemas de captación, síntesis y/o eliminación.

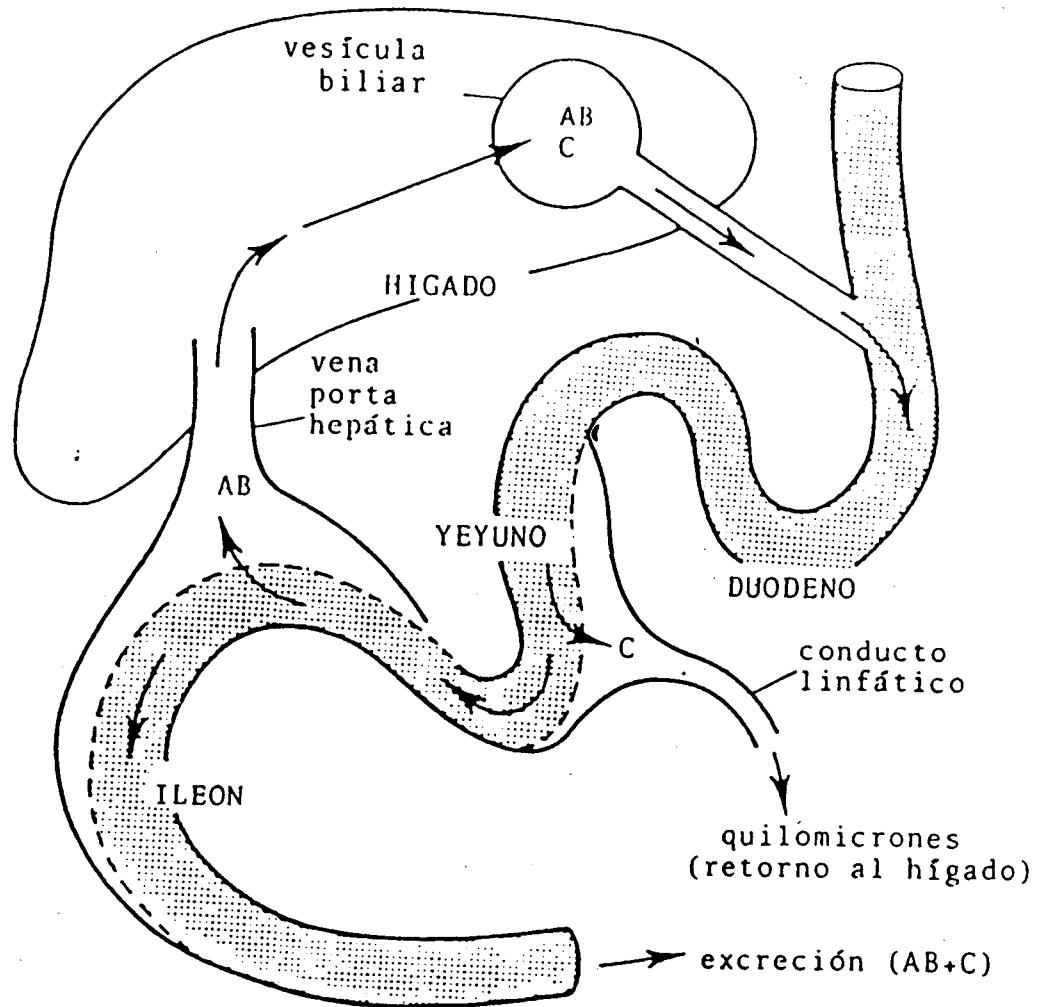


FIGURA 8: ESQUEMA DE LA CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA DE LOS ÁCIDOS BILIARES. AB= ÁCIDOS BILIARES; C= COLESTEROL.

EFFECTOS DEL COLESTEROL DE LA DIETA SOBRE LOS NIVELES CIRCULANTES DE COLESTEROL

Los sistemas de control del metabolismo del colesterol comentados en el apartado anterior, funcionan eficazmente incluso para compensar cambios bruscos del contenido de colesterol en la dieta. En la bibliografía existen diversos ejemplos representativos de esta asunción. Así, unos sujetos sanos que ingerían diez veces más colesterol que los controles, presentaban niveles de colesterol plasmático prácticamente normales (VORSTER *et al.* 1987). De forma similar, no se apreciaron diferencias en los niveles circulantes de colesterol ni

de LDL-colesterol en sujetos sanos que ingirieron 2 ó 7 huevos por semana; es decir, una diferencia de hasta tres veces el contenido de colesterol en la dieta normal (EDINGTON *et al.* 1987). Incluso se ha descrito un sujeto de 88 años que, por motivos psiquiátricos, ingería hasta 25 huevos al día (correspondientes a unos 5 g de colesterol), y sin embargo presentaba unos niveles plasmáticos normales de colesterol (200 mg/dl), LDL-colesterol (142 mg/dl) y HDL-colesterol (45 mg/dl) (KERN, 1991). En este caso, los efectos compensatorios responsables de esa normalización de los niveles circulantes de colesterol eran un aumento en la síntesis de ácidos biliares, una drástica reducción de la cantidad de colesterol absorbida y, aparentemente, una reducción en la síntesis endógena de colesterol (KERN, 1991).

Estos resultados contrastan con la creencia generalizada de que cambios en el contenido de colesterol en la dieta influyen sobre los niveles de colesterol circulante. Sin embargo, una revisión detallada de numerosos estudios epidemiológicos dirigidos a determinar los efectos del colesterol de la dieta sobre los niveles circulantes de colesterol, ha puesto recientemente de manifiesto que la adición de hasta 5000 mg de colesterol a la dieta modifica poco los niveles circulantes de colesterol (HOPKINS, 1992). De hecho, existen sujetos sensibles a los cambios de colesterol de la dieta mientras que otros son resistentes. Se ha hipotetizado que esta diferente respuesta al colesterol de la dieta de unos sujetos a otros depende del número de receptores de LDL, de la actividad de la HMG-CoA reductasa y de su sensibilidad a ser controlada, así como del contenido hepático de colesterol (HOPKINS, 1992). De cualquier forma, queda patente la resistencia de nuestro organismo a modificar los niveles circulantes de colesterol ante cambios importantes en el contenido de colesterol de la dieta. Dado que los huevos son alimentos especialmente ricos en colesterol, esta conclusión ha llevado incluso a proponer que los huevos no son tan perjudiciales para los niveles circulantes de colesterol como se pensaba (SKRABANEK *et al.* 1989).

EFFECTO DE OTROS COMPONENTES DE LA DIETA DISTINTOS DEL COLESTEROL SOBRE LOS NIVELES CIRCULANTES DE COLESTEROL

Aparte del contenido de colesterol de la dieta, hay otros factores dietéticos que influyen en los niveles circulantes de colesterol y, consecuentemente, en el riesgo de enfermedad cardiovascular; en algunos casos, esta influencia es incluso superior a la del propio colesterol, debido a los factores compensatorios que modulan la homeostasis del colesterol, y que hemos comentado en el apartado anterior.

Un enriquecimiento de ácidos grasos saturados en la dieta produce un aumento de los niveles de colesterol circulante, y en particular del asociado a las LDL. Esto ha sido demostrado tanto en estudios en los que la dieta era suplementada con ácidos grasos purificados (GRUNDY *et al.* 1990) como en los que se suministraban dietas conteniendo cantidades variables de ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados (KRIS-ETHERTON *et al.* 1993; MATA *et al.* 1992; MENSINK *et al.* 1989). En todos los casos queda patente que, mientras que un enriquecimiento de la dieta en ácidos grasos satu-

rados produce un aumento de los niveles circulantes de colesterol y del asociado a las LDL, los ácidos grasos monoinsaturados, en particular el ac. oleico, y los poliinsaturados, producen una reducción de ambos parámetros. En el caso de los ac. grasos poliinsaturados no se producen cambios apreciables en los niveles de HDL-colesterol, mientras que en el de los ac. grasos monoinsaturados hay una tendencia a aumentar (MATA *et al.* 1992), aunque este punto no ha sido siempre confirmado (MENSINK *et al.* 1989).

El mecanismo por el cual los cambios en el contenido de ác. grasos de la dieta afectan los niveles de colesterol no se conoce muy bien, pudiendo ser el resultado de una acción a diversos niveles del metabolismo del colesterol. En el caso de los ác. grasos saturados se ha propuesto que aumentan los niveles de colesterol y LDL-colesterol circulantes al actuar en diversos puntos: aumentan la producción hepática de VLDL y disminuyen los receptores hepáticos que reconocen a los remanentes de estas lipoproteínas. Con ello, los ácidos grasos saturados aumentan el acervo de sustratos para la formación de LDL y, consecuentemente, su síntesis. Se produce también una disminución de los receptores de LDL y como consecuencia de ello, del catabolismo fraccional de estas lipoproteínas, con lo que se produce un incremento en los niveles de LDL circulantes.

Existen también otros factores dietéticos que influyen en los niveles circulantes de colesterol y en el riesgo de enfermedad cardiovascular. De entre ellos cabe citar a aquellos que reducen dicho riesgo a través de afectar al metabolismo del colesterol o de las lipoproteínas que lo transportan: la fibra, el ajo, los frutos secos, cantidades moderadas de bebidas alcohólicas (en particular el vino tinto), las vitaminas y otros agentes antioxidantes, algunas frutas (como las manzanas), etc.

Se sale de la finalidad de este capítulo analizar los mecanismos por los que estos agentes dietéticos producen los efectos beneficiosos sobre el metabolismo del colesterol, reduciendo el riesgo de la enfermedad cardiovascular.

PAPEL DE LOS NIVELES DE COLESTEROL CIRCULANTE EN LA MORTALIDAD Y MORBILIDAD POR DIVERSAS CAUSAS

Resulta evidente que determinados regímenes dietéticos y/o tratamientos farmacológicos llegan a reducir los niveles circulantes de colesterol. Conviene ahora analizar de la forma más objetiva posible el papel real que juegan los cambios de los niveles circulantes de colesterol sobre la mortalidad.

Como ya comentamos más arriba, la hipercolesterolemia es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, y mediante numerosos estudios epidemiológicos se ha demostrado que existe una relación casi lineal entre los niveles circulantes de colesterol y la mortalidad por coronariopatías. Para revisiones sobre el tema, ver refs. (GOTTO, 1989; KANNEL, 1991; LAROSA *et al.* 1990). Recientemente se ha publicado un interesante estudio en el que más de mil estudiantes de la Johns Hopkins Medical School de 22 años de edad se siguieron por un total de 42 años (KLAG *et al.* 1993). En este estudio se demuestra que, una vez corregidos los datos por otros factores de riesgo, los niveles basales de colesterol circulante se asocian de una forma muy estrecha y

directa a la incidencia de enfermedad coronaria y la mortalidad por enfermedad cardiovascular.

Estos estudios han llevado a establecer estrategias para reducir los niveles circulantes de colesterol en la población. Sin embargo, también mediante estudios epidemiológicos se ha llegado a demostrar que la mortalidad total de la población aumenta cuando los niveles circulantes de colesterol disminuyen, existiendo el riesgo de un incremento de todas las causas de mortalidad cuando se reducen los niveles de colesterol (para una revisión reciente sobre el tema, ver ref. (JACOBS *et al.* 1993). El análisis de más de 30 estudios epidemiológicos realizados en diversos países, con la participación de más de 600.000 individuos (JACOBS *et al.* 1992), ha llevado a la conclusión de que la relación entre la mortalidad por todas las causas y los niveles circulantes de colesterol presentan una forma de U, con una zona de inflexión para los niveles de colesterol circulantes próximos a los 200 mg/dl. Así, mientras que niveles de colesterol circulante considerablemente por debajo de esa cifra se asocian a una mayor mortalidad por causas distintas a las enfermedades cardiovasculares, niveles elevados de colesterol se asocian a una mayor mortalidad por estas enfermedades.

Las causas de mortalidad que se incrementan cuando los niveles de colesterol circulante se reducen de una forma exagerada son muy diversas, yendo desde determinados tipos de cáncer, enfermedades respiratorias, enfermedades digestivas y enfermedades traumáticas, hasta la mortalidad por causas que no son consideradas propiamente enfermedad, tales como accidentes, suicidio y violencia (HAWTON *et al.* 1993; JACOBS *et al.* 1992; MULDOON *et al.* 1990; MULDOON *et al.* 1993). Realmente no se ha encontrado una explicación adecuada para esta curiosa asociación, habiéndose propuesto la posibilidad de que niveles bajos de colesterol circulante produzcan una disminución del contenido de colesterol en las membranas sinaptosómicas, produciendo a su vez una reducción de los receptores de serotonina y con ello una peor supresión del comportamiento agresivo (HAWTON *et al.* 1993).

Aunque resulta evidente que en casos de hipercolesterolemia, las estrategias para reducir los niveles circulantes de colesterol son esenciales para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular, las anteriores consideraciones han llevado incluso a cuestionar a numerosos autores el posible beneficio de reducir las concentraciones circulantes de colesterol en la población general (ALLRED, 1993; LAROSA, 1993; MULDOON *et al.* 1990; OLIVER, 1993; RAVNSKOV, 1992; SMITH *et al.* 1992).

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1.- El colesterol está presente en todos los organismos eucariotas. Puesto que para la síntesis del colesterol se requiere oxígeno, los procariotas no tienen colesterol, pero sí sustancias estructuralmente relacionadas a él, los hopanos, que realizan una función similar a la de aquél.

2.- El colesterol es un componente esencial de nuestro organismo, pues forma parte estructural de todas las membranas celulares y es precursor de otras sustancias esenciales.

3.- Una elevación de los niveles circulantes de colesterol, y en particular del asociado a las LDL, es un factor primario de riesgo de enfermedad cardiovascular, y todo ello justifica el interés generalizado por esta molécula.

4.- El metabolismo del colesterol es complejo. Una parte de él procede del de la dieta, pero en su mayor parte es sintetizado por todos los tejidos, y en particular por el hígado, intestino delgado, y capsulas suprarrenales.

5.- El trasiego de colesterol de unos tejidos a otros se realiza asociado a lipoproteínas, existiendo enzimas específicas que modulan el proceso. Existen mecanismos de control que modulan tanto la captación de las LDL por los tejidos como la síntesis del colesterol y su transformación en ácidos biliares y eliminación por vía biliar. Entre estos factores se encuentra el propio colesterol, que inhibe su síntesis y la de los receptores de LDL. Ello permite que, en condiciones fisiológicas, los niveles circulantes e intracelulares de colesterol se mantengan dentro de un margen bastante estrecho.

6.- Precisamente debido a esos sistemas de control, cambios en la cantidad de colesterol en la dieta afectan poco los niveles de colesterol en sangre. Sin embargo, hay otros factores dietéticos que afectan a los niveles circulantes de colesterol, incluso más que el propio colesterol. De entre los que lo aumentan cabe citar a los ácidos grasos saturados, mientras que entre los que tienden a reducirlo se encuentran los ácidos grasos mono- y poli-insaturados, la fibra, el ajo, los frutos secos, etc. Los agentes antioxidantes, como las vitaminas E, A y C, tienen también efectos protectores sobre el metabolismo del colesterol, pues evitan el acúmulo de las LDL en las células de la pared vascular.

7.- Estudios epidemiológicos han demostrado que mientras niveles altos de colesterol circulante constituyen un riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, niveles bajos de colesterol son también perjudiciales porque se asocian con un incremento de la mortalidad por otras causas. Esto permite aconsejar el tratamiento dietético e incluso farmacológico de los sujetos con hipercolesterolemias severas. Sin embargo, queda abierta a debate la cuestión del tratamiento hipocolesterolemizante a sujetos con niveles moderadamente elevados de colesterol o a la población general. Tenemos que reconocer que aún no tenemos suficiente evidencia para tomar una decisión definitiva en este tema, y se requerirán amplios estudios epidemiológicos y clínicos que permitan una conclusión clara en esta importante cuestión. Mientras esto llega, resulta fundamental mantener una posición moderada en todos los puntos relacionados al tema, incluyendo una moderación en las estrategias de reducción del colesterol circulante, de forma que únicamente aquellos individuos de alto riesgo sean sometidos a las mismas.

BIBLIOGRAFÍA CITADA

ALLRED, J. B. (1993): Lowering serum cholesterol: Who benefits. *J. Nutr.* 123: 1453-1459.

EDINGTON, J.; GEEKIE, M.; CARTER, R.; BENFIELD, L.; FISHER, K.; BALL, M.; MANN, J. (1987): Effect of dietary cholesterol on plasma cholesterol concentration in subjects following reduced fat, high fibre diet. *Clin. Res.* 294: 333-336.

EINARSSON, K. AND B. ANGELIN (1991): The catabolism of cholesterol. *Curr. Opin. Lipidol.* 2: 190-196. GOTTO, A. M. (1989): Diet and cholesterol guidelines and coronary heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 13: 503-507.

GRUNDY, S. M. AND M. A. DENKE (1990): Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. *J. Lipid Res.* 31: 1149-1172.

HAWTON, K., P. COWEN, D. OWENS, A. BOND, AND M. ELLIOTT (1993): Low serum cholesterol and suicide. *Br. J. Psychiatry* 162: 818-825.

HERRERA, E. (1993): Metabolismo del colesterol y de los ácidos biliares. En: *Elementos de Bioquímica*, editado por E. Herrera. México: Interamericana. McGraw-Hill, p. 561-582.

HERRERA, E. AND M. A. LASUNCION (1993): Metabolismo de las lipoproteínas. En: *Elementos de Bioquímica*, editado por E. Herrera. México: Interamericana. McGraw-Hill, p. 583-618.

HOPKINS, P. N. (1992): Effects of dietary cholesterol on serum cholesterol: a meta-analysis and review. *Am. J. Clin. Nutr.* 55: 1060-1070.

JACOBS, D., H. BLACKBURN, M. HIGGINS, D. REED, H. ISO, G. MCMILLAN, J. NEATON, J. NELSON, J. POTTER, B. RIFKIND, J. ROSSOUW, R. SHEKELLE, AND S. YUSUF (1992): Report of the conference on low blood cholesterol mortality associations. *Circulation* 86: 1046-1060.

JACOBS, D. R., JR. (1993): Why is low blood cholesterol associated with risk of nonatherosclerotic disease death. *Annu. Rev. Public Health* 14: 95-114.

JACOBSEN, N. L., M. RICHARD, P. J. BERGER, AND J. P. KLUGE (1974): Comparative effects of tallow, lard and soybean oil, with and without supplemental cholesterol on growth, tissue cholesterol and other responses of calves. *J. Nutr.* 104: 573-579.

KANNEL, W. B. (1991): Factores de riesgo de coronariopatía: actualización de estudio de Framingham. *Hosp. Pract. (Esp.)* 6: 45-55.

KERN, F. (1991): Normal plasma cholesterol in an 88-year-old man who eats 25 eggs a day. *N. Engl. J. Med.* 324: 896-899.

KLAG, M. J., D. E. FORD, L. A. MEAD, J. HE, P. K. WHELTON, K. Y. LIANG, AND D. M. LEVINE (1993): Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 328: 313-318.

KRIS-ETHERTON, P. M., J. DERR, D. C. MITCHELL, V. A. MUSTAD, M. E. RUSSELL, E. T. MCDONNELL, D. SALABSKY, AND T. A. PEARSON (1993): The role of fatty acid saturation on plasma lipids, lipoproteins, and apolipoproteins: I. Effects of whole food diets high in cocoa butter, olive oil, soybean oil, dairy butter, and milk chocolate on the plasma lipids of young men. *Metabolism* 42: 121-129.

- LAROSA, J. C. (1993): Cholesterol lowering, low cholesterol, and mortality. *Am. J. Cardiol.* 72: 776-786.
- LAROSA, J. C., D. HUNNINGHAKE, D. BUSH, M. H. CRIQUI, G. S. GETZ, A. M. GOTTO, S. M. GRUNDY, L. RAKITA, R. M. ROBERTSON, M. L. WEISFELDT, AND J. I. CLEEMAN (1990): The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. *Circulation* 81: 1721-1733.
- LASUNCIÓN, M. A. AND E. HERRERA (1981): "In vitro" utilization of labelled esterified fatty acids and glyceride glycerol from triglyceride-rich lipoproteins in rat adipose tissue. *Horm. Metabol. Res.* 13: 335-339.
- LASUNCIÓN, M. A. AND E. HERRERA (1993): Bases del metabolismo del colesterol. En: *Hipercolesterolemias. Problemas preventivos, diagnósticos y terapéuticos*, editado por X. Pintó y C. Brotons. Barcelona: Editorial Doyma, p. 25-51.
- MATA, P., J. A. GARRIDO, J. M. ORDOVÁS, E. BLÁZQUEZ, L. A. ÁLVAREZ-SALA, M. J. RUBIO, R. ALONSO, AND M. OYA (1992): Effect of dietary monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins and apolipoproteins in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 56: 77-83.
- MENSINK, R. P. AND M. B. KATAN (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.* 321: 436-441.
- MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO (1987): Mortalidad por cardiopatía isquémica en los países industrializados. In: *Boletín Epidemiológico Semanal*, edited by Boletín Epidemiológico Semanal. Madrid: Subdirección General de Información Sanitaria, p. 57-59.
- MULDOON, M. F., S. B. MANUCK, AND K. MATTHEWS (1990): Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *Br. Med. J.* 301: 309-314.
- MULDOON, M. F., J. E. ROSSOUW, S. B. MANUCK, C. J. GLUECK, J. R. KAPLAN, AND P. G. KAUFMANN (1993): Low or lowered cholesterol and risk of death from suicide and trauma. *Metabolism* 42 Suppl. 1: 45-56.
- NEU, J., W. R. WALKER, E. L. ENGELHARDT, C. Y. WU-WANG, M. B. RAO, M. R. THOMAS, AND P. A. GIMOTTY (1987): Alterations in piglet small intestine after cholesterol deprivation. *Pediatr. Res.* 22: 330-334.
- OLIVER, M. F. (1993): Lowering cholesterol for prevention of coronary heart disease--Problems and perspectives. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 7: 785-788.
- PATTERSON, P. W., W. W. WONG, H. P. SHENG, H. I. MERSMANN, W. INSULL, P. D. KELIN, M. L. FIOROTTO, AND W. G. POND (1992): Neonatal genetically lean and obese pigs respond differently to dietary cholesterol. *J. Nutr.* 122: 1830-1839.

PRINCE, R. C. (1987): Hopanoids: the world's most abundant biomolecules? *TIBS* 455-456.

RAVNSKOV, U. (1992): Cholesterol lowering trials in coronary heart disease: frequency of citation and outcome. *B. M. J.* 305: 15-19.

SCHOKNECHT, P. A., S. EBNER, W. G. POND, S. ZHANG, V. MCWHINNEY, W. W. WONG, P. D. KLEIN, M. DUDLEY, J. GODDARD-FINEGOLD, AND J. MERSMANN (1994): Dietary cholesterol supplementation improves growth and behavioral response of pigs selected for genetically high and low serum cholesterol. *J. Nutr.* 124: 305-314.

SKRABANEK, P., M. R. GOLDSTEIN, AND R. TOTMAN. (1989): Dietary cholesterol and heart disease. *Lancet* 110-111.

SMITH, G. D. AND J. PEKKANEN (1992): Should there be a moratorium on the use of cholesterol lowering drugs? *B. M. J.* 304-431.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ARTERIOSCLEROSIS, SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA, Y LIGA DE LA LUCHA CONTRA LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL (1994): Recomendaciones para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. *Clin. Invest. Arterioscl.* 6: 62-102.

VORSTER, H. H., N. SILVIS, C. S. VENTER, J. J. VAN RYSEN, H. HUISMAN, T. S. VAN EEDEN, AND A. R. P. WALKER (1987): Serum cholesterol, lipoproteins, and plasma coagulation factors in south african blacks on a high-egg but low-fat intake. *Am. J. Clin. Nutr.* 45: 52-57.