

FACTORES NUTRICIONALES Y ATEROESCLEROSIS

DR. CARLOS GITLER

LOS ESTUDIOS realizados sobre la influencia de factores dietéticos en la ateroescclerosis se han basado en dos hipótesis:

1) que los niveles de colesterol y de otros lípidos en la sangre están relacionados directamente con la frecuencia o con la gravedad de las ateroescclerosis, y 2) que la presencia en la dieta de sustancias que disminuyen el nivel de lípidos circulantes provoca una mejoría de la ateroescclerosis. Como el motivo de esta presentación no es el de discutir la validez de las hipótesis anteriores, nos limitaremos a presentar los efectos de algunos factores dietéticos sobre los niveles de lípidos sanguíneos.

Numerosos datos experimentales indican que hay factores de origen dietético que causan variaciones notables en los niveles de colesterol y lípidos en la sangre. Aunque esta relación era de esperarse, pues es lógico creer que los niveles sanguíneos de colesterol y lípidos dependen de las cantidades ingeridas de estas sustancias, los resultados obtenidos señalan que existen mecanismos más finos responsables de la regulación de dichos niveles, y que aún más que las cantidades absolutas, los factores determinantes son el balance y el tipo de las grasas consumidas.

Esta conclusión se hizo patente a partir de resultados obtenidos en experiencias en las que se trató de variar las concentraciones de colesterol sanguíneo, modificando los niveles de colesterol dietético. Así, Keys¹ no obtuvo aumento en los niveles de colesterol sanguíneo mediante la ingestión diaria de cantidades tan elevadas como 10 g. de colesterol. La reducción de colesterol en las dietas de 800 a 200 mg. por día, tampoco causó cambios en el colesterol de la sangre y sólo fué posible disminuir esta concentración cuando las dietas se hicieron rigurosamente libres de grasas.

Estos datos fueron confirmados por los estudios de Ahrens y col.² quienes encontraron que el consumo de 60 mg. a 8 g. de colesterol por día en dietas que contenían aceite de maíz no causó variación del nivel de colesterol. Numerosos investigadores^{3,4} obtuvieron resultados similares. Se ha observado^{5,6} que la síntesis endógena de colesterol se disminuye cuando esta sustancia se encuentra elevada en la dieta, lo cual explicaría las observaciones anteriores. Es así que el consumo de altas cantidades de colesterol causa una disminución en la síntesis de este compuesto en el hígado y un consumo bajo da por resultado un aumento en su síntesis. De esta manera, la concentración de colesterol en el suero tiende a mantenerse constante.

Es evidente, entonces, que si las concentraciones de colesterol sanguíneo no son alteradas por los niveles de colesterol en la dieta, deben existir otros mecanismos responsables de los cambios observados.

El primer indicio de que estos cambios se deben al tipo de grasa ingerida, se obtuvo en 1952 cuando Kinsell⁷ y Ahrens⁸ demostraron casi simultáneamente que las grasas vegetales y las grasas de origen animal afectan de diferente manera los niveles de colesterol en la sangre.

Groen y col.⁹ en un estudio con 60 voluntarios en el que cada uno servía como su propio testigo, encontraron clara prueba de que los niveles más altos de colesterol se obtenían con la administración oral de grasas de origen animal, y que los niveles más bajos se obtenían con dietas cuyo contenido era el mismo en calorías pero proporcionadas por grasa vegetal.

Bronte-Stewart y colaboradores,¹⁰ obtuvieron datos similares en negros bantúes con niveles bajos y en europeos con niveles altos de colesterol sanguíneo; el aceite de semilla de girasol y la fracción no saturada del aceite de sardina ingeridos como única fuente de grasa o suplementados de colesterol, redujeron el nivel de colesterol y de beta lipoproteínas en sangre. Estos estudios han sido ampliamente confirmados.

La diferencia entre las grasas de origen animal y las vegetales no es tan sencilla como puede creerse, pues se encontró que no todas las grasas de origen vegetal reducen el nivel de colesterol en sangre y que no todas las de origen animal lo aumentan.

La razón por la cual algunas grasas bajan el nivel de colesterol mientras que otras lo aumentan, se ha investigado en muchos laboratorios. Los experimentos de Ahrens y col.² fueron llevados a cabo con una metodología rigurosa, pues usaron dietas cuyos componentes se administraron en forma líquida¹¹ y así las cantidades ingeridas pudieron ser perfectamente reguladas. Algunos de los resultados de Ahrens son presentados en las figuras 1 a 4.

En la Fig. 1, se indican resultados típicos obtenidos en experimentos en los que se usaron dietas líquidas para establecer el efecto de diferentes

NIVELES DE LÍPIDOS EN SUERO EN UN PACIENTE DE 27 AÑOS DE EDAD CON HIPERCOLESTEROLEMIA

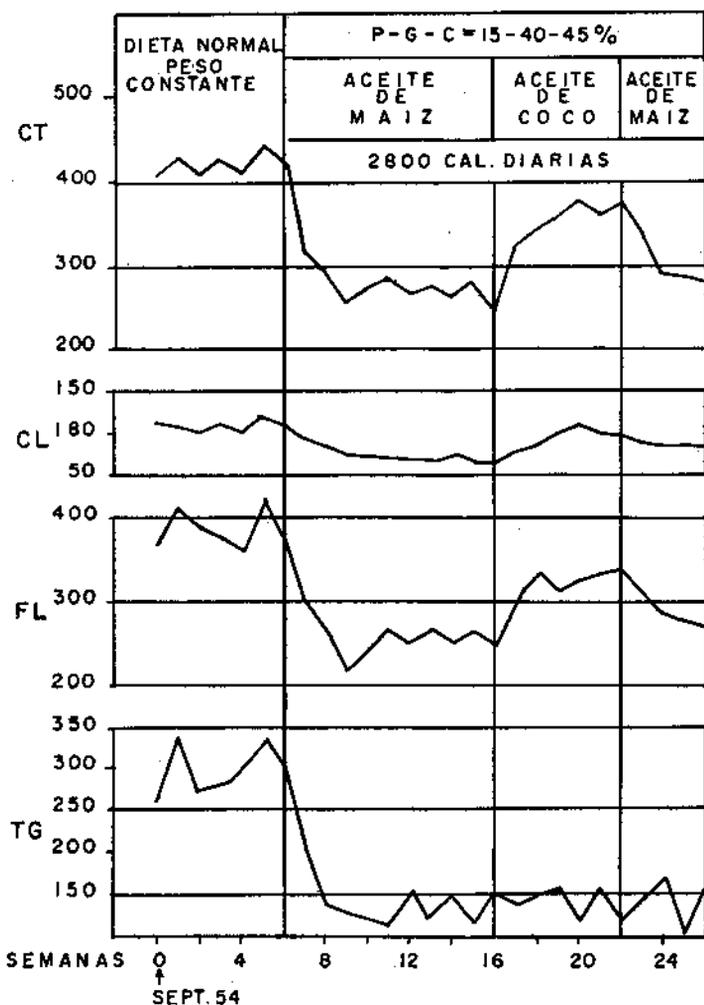


Fig. 1 Efecto del aceite de maíz y del aceite de coco (ingeridos como única fuente de grasa) sobre los niveles de lípidos en suero en un paciente de 27 años de edad con hipercolesterolemia. C. T. = Colesterol total C. L. = Colesterol libre F. L. = fosfolípidos T. G. = Triglicéridos P. G. C. = Por ciento de calorías totales proporcionadas por proteínas, grasas y carbohidratos. Tomado de Ahrens y Cols. 2

aceites sobre los niveles de lípidos en suero. La dieta está constituida por una mezcla en la que las calorías provienen de proteína, grasa y carbohidratos en una relación de 15, 40 y 45 por ciento del total. El contenido de calorías se mantuvo constante en 2800 por día. Puede notarse que cuando la dieta normal fué sustituida por una dieta que contenía aceite de maíz se obtuvo durante un período de tres semanas una rápida caída en los niveles de todos los lípidos del suero, hasta obtenerse un nuevo nivel estable. La sustitución del aceite de maíz por aceite de coco produjo un aumento de colesterol y fosfolípidos, aproximadamente de un 40 por ciento sobre el nivel obtenido con el aceite de maíz.

La reproducibilidad de la disminución debida al aceite de maíz se aprecia en la Fig. 2. Puede verse que aun cuando no es posible anticipar

EFFECTO DEL ACEITE DE MAIZ SOBRE EL NIVEL DE COLESTEROL EN SUERO

% DE DISMINUCION CUANDO SE USA LA DIETA CON ACEITE DE MAIZ

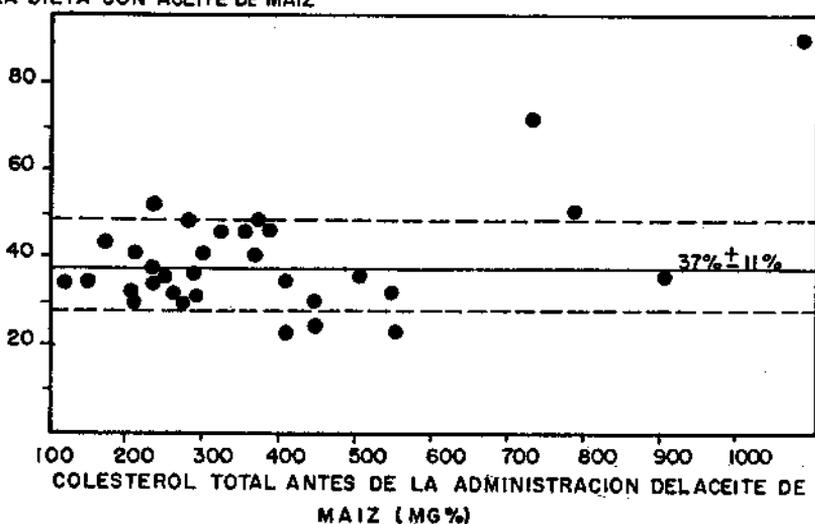


Fig. 2 Variación de los niveles de colesterol sanguíneo en 40 pacientes a quienes se administró una dieta con aceite de maíz. Tomando de Ahrens y Cols. 28.

la respuesta que se obtendrá en cada individuo, en la mayoría se obtiene un marcado descenso en los niveles de colesterol.

La razón por la que se obtienen el rápido descenso en los niveles de lípidos en suero al suministrar aceite de maíz, fué investigada a continua-

ción por el grupo de Ahrens. En las Figuras 3 y 4 se presentan los datos obtenidos por este autor con el fin de encontrar una correlación entre el índice de yodo de la grasa ingerida y el contenido en ácido linoleico y los

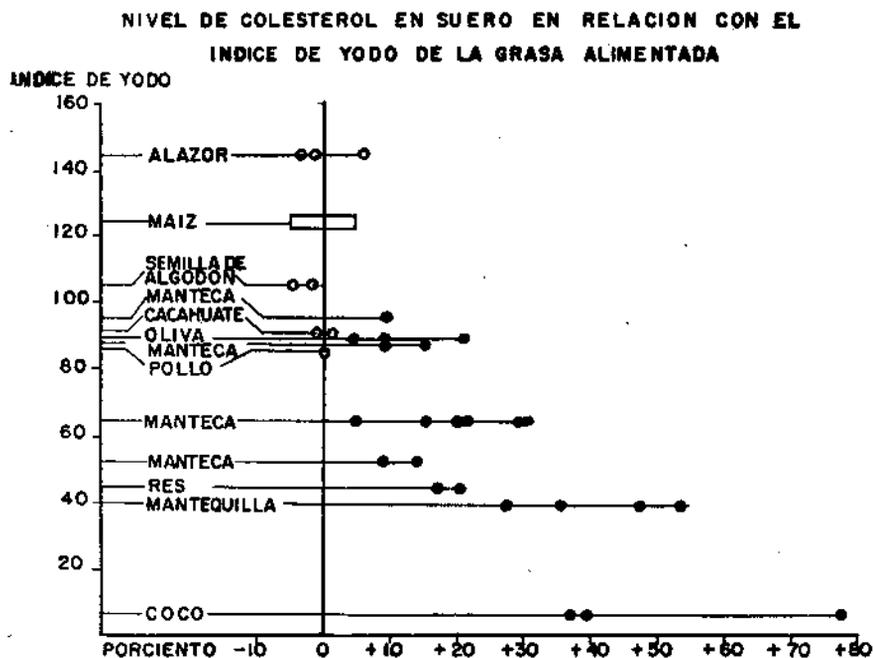


Fig. 3 Los resultados se expresan como por ciento de cambio en relación al nivel obtenido con una dieta que contiene aceite de maíz. Tomado de Ahrens 28.

niveles de colesterol sanguíneo. Los pacientes fueron primeramente sometidos a una dieta que contenía aceite de maíz; al obtenerse el descenso de los lípidos a un nivel base se substituyó esta grasa por las que están indicadas en las figuras. Los resultados se expresan como por ciento de cambio en relación al nivel base obtenido con aceite de maíz. Puede notarse que obtuvo una excelente correlación entre el índice de yodo y los niveles de colesterol en suero. Las grasas con un índice de yodo menor que el de maíz causaron un aumento de los niveles de colesterol mientras que aquellas con un índice de yodo similar al del aceite de maíz no causaron cambios o en todo caso disminuyeron los niveles de colesterol (alazor, semilla de algodón).

Se obtuvieron resultados similares al correlacionar los niveles de colesterol en suero y el contenido de ácido linoleico de los aceites y grasas.

NIVEL DE COLESTEROL TOTAL EN SUERO
EN RELACION CON EL NIVEL DE ACIDO LINOLEICO
EN LA GRASA ALIMENTADA

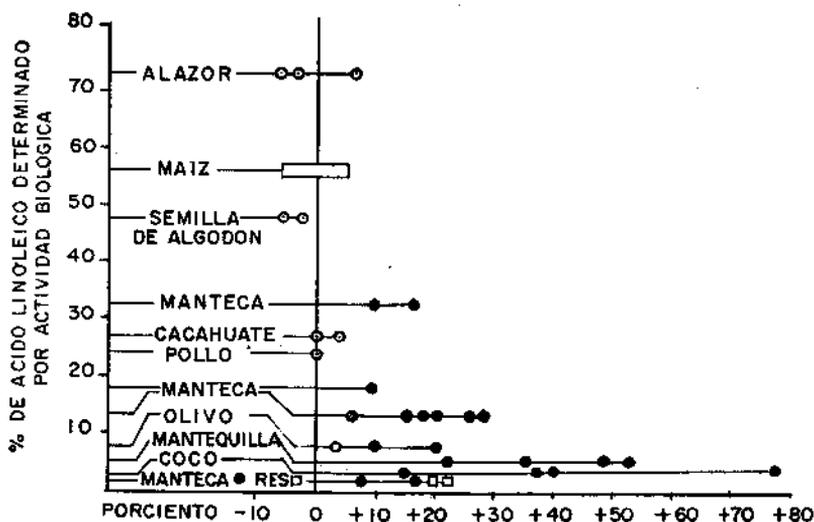


Fig. 4 Los resultados están expresados como por ciento de cambio en relación al nivel obtenido con una dieta que contiene aceite de maíz, los niveles de ácido linoleico fueron obtenidos por determinación biológica.¹² Tomado de Ahrens.²⁸

DERIVACION DE KEYS

$$\Delta \text{COL} = b (\Delta S) + c (\Delta M) + d (\Delta P)$$

COL = COLESTEROL EN MG/100 ML. DE SUERO.

S = PORCIENTO DE LAS CALORIAS TOTALES CONTRIBUIDAS POR ACIDOS GRASOS SATURADOS.

M = PORCIENTO DE LAS CALORIAS TOTALES CONTRIBUIDAS POR ACIDOS GRASOS CON UNA DOBLE LIGADURA.

P = PORCIENTO DE LAS CALORIAS TOTALES CONTRIBUIDAS POR ACIDOS GRASOS CON DOS O MAS DOBLES LIGADURAS.

VALORES :

$$\bar{\Delta} \text{COL} = 2.73 (\Delta S) + 0.01 (\Delta M) - 1.31 (\Delta P)$$

$$r = 0.97$$

Fig. 5. Tomado de Keys y Cols.¹³

El hecho de que los ácidos grasos saturados puedan causar un aumento de los lípidos en suero y que los ácidos grasos no saturados ocasionen una disminución ha sido expresado por Keys en forma de una ecuación de regresión (figura 5). Como puede verse se obtuvo un coeficiente de correlación muy elevado (0.97). De la ecuación puede inferirse que los ácidos grasos saturados tienen mayor influencia sobre los niveles de colesterol que los ácidos grasos no saturados y que de estos últimos los monoctenoides como el oleico tienen un efecto menor que los polictenoides de los cuales el principal sería el ácido linoleico. La exactitud de esta afirmación se comprobó al obtenerse un mayor descenso en el nivel de colesterol sanguíneo cuando se eliminó de la dieta los ácidos grasos saturados que cuando se sustituyeron estos últimos por ácidos grasos no saturados. Esta ecuación es aplicable a personas con un nivel de colesterol en suero de aproximadamente 225 mg./100 ml. Resultados más marcados se obtienen cuando los niveles de colesterol en suero son más elevados. Es fácil deducir, de los datos presentados, que la capacidad que tiene una grasa para afectar los niveles de colesterol sanguíneo depende de su contenido en ácidos grasos saturados y no-saturados. Cuando el balance favorece a los saturados, el nivel de colesterol aumenta y cuando predominan los no saturados el nivel disminuye.

Sin embargo, debe agregarse, que no es posible todavía atribuir toda la actividad del aceite de maíz a su contenido en ácidos grasos no saturados pues hay controversia acerca de si existe en su fracción no-saponificable alguna sustancia que tenga un efecto específico sobre la reducción del colesterol sanguíneo. Así Beveridge¹⁴ ha postulado que los esteroides de la fracción no saponificable del aceite de maíz se suman a los ácidos grasos no saturados, en su efecto reductor del colesterol sanguíneo. No obstante, los amplios experimentos de Ahrens y col.² no concuerdan con la afirmación de Beveridge. Es menos factible que el efecto observado se deba a la presencia de beta-sitosterol, pues los resultados obtenidos con el uso de fitosteroides, indican que es necesario administrar cantidades mucho mayores que las presentes en el aceite de maíz para causar algún efecto.

Las dietas bajas en grasa se han usado para lograr una disminución del nivel de lípidos en pacientes hipercolesterolémicos¹⁵. Roen¹⁶ comunicó una reducción de lípidos en el suero de 50 pacientes hipercolesterolémicos al ingerir dieta baja en grasa. Se obtuvo descenso de 146 mg. de colesterol por 100 ml. de sangre como promedio. Los pacientes fueron observados durante un período de dos y medio a seis años; y durante este lapso se mantuvo en 82 por ciento de la reducción observada.

Newberg y Kempner refieren que se requiere una restricción muy se-

vera para que los niveles de lípidos y colesterol en sangre disminuyan. Además estos métodos son difíciles de mantener por largo plazo.

Por esta razón, se han buscado métodos terapéuticos que no requieren cambios drásticos en los hábitos dietéticos. La administración de grandes cantidades de fitosteroles ha recibido gran atención. Se cree que estas sustancias bloquean la absorción del colesterol ingerido y del colesterol biliar. Varios estudios han indicado que este es un método efectivo para reducir el nivel plasmático de colesterol y de lipoproteínas. Sin embargo, en algunos casos no se ha observado esta reducción.^{17 a 21} Se puede concluir, de la mayoría de los experimentos publicados, que la administración de cantidades altas de fitosterol causa una reducción de los niveles de colesterol en suero, aunque este efecto es transitorio. Por otra parte, algunos experimentos recientes²² indican que la administración de estas sustancias debe hacerse con cautela pues el dihidrocolesterol y los esteroides de la soya se absorben en cantidades significativas y han sido usados para inducir aterosclerosis. A esto hay que añadir que muchos pacientes no puedan tolerar por largos períodos las cantidades requeridas de los esteroides.

Parsons y Flinn estudiaron detalladamente el uso del ácido nicotínico para reducir el colesterol. Encontraron que la administración oral de cantidades altas de ácido nicotínico (3 a 6 g. diarios) provocó una reducción significativa de los niveles de colesterol en dos terceras partes de los pacientes. En 6 de 8 pacientes seguidos durante 30 semanas se sostuvieron a los niveles normales. Se requirieron dosis mayores de 3 g. de ácido nicotínico por día en más de la mitad de los pacientes. Si después de administrado el ácido nicotínico, se da nicotinamida en las mismas cantidades, se obtiene como resultado un aumento del colesterol al nivel que se tenía antes de la administración de ácido nicotínico. El rubor y el prurito provocado por la ingestión de ácido nicotínico desaparecen después de la primera semana de tratamiento. No se ha podido atribuir a la droga ninguna reacción tóxica. Se obtiene una reducción del nivel de colesterol por la administración de ácido nicotínico aún cuando los pacientes consuman una dieta normal.

Las recientes demostraciones de los efectos de las grasas ingeridas en la coagulación de la sangre han sugerido que los lípidos agravan o precipitan la trombosis por un mecanismo hasta ahora no esclarecido. Brock y Bronte-Stewart²³ observaron que los bantúes alimentados con dieta baja en grasa tenían una tendencia menor a la coagulación sanguínea.

Buzina y Keys²⁴ comunicaron que en sujetos normales la ingestión de una dieta alta en grasa produjo una disminución significativa del tiempo de coagulación y el nivel de la lipemia.

Greig ²⁵ ha demostrado que en seres humanos al consumo de una dieta alta en grasas inhibe la fibrinólisis y que la inhibición está en relación con la lipemia observada.

Se ha notado que la administración de heparina a sujetos con plasma lipémico en una dosis incapaz de tener efecto anticoagulante, vuelve la actividad fibrinolítica a su nivel normal. Por otra parte se sabe que la heparina elimina los quilomicrones de la sangre. Korn ²⁶ ha sugerido que este efecto se debe a que la heparina causa la liberación de una lipoproteína del corazón con actividad enzimática de lipasa, la cual considera como responsable del aclaramiento del plasma. Se ha demostrado que la lipemia de un suero puede ser reducida *in vitro* por la adición de esta enzima purificada o por la adición del plasma de un sujeto a quien se había administrado previamente heparina.

Se ha postulado que la lipemia que se obtiene después de la ingestión de grasas se prolonga cuando la producción endógena de heparina es deficiente.

Es aparente que apenas se empiezan a conocer los mecanismos que regulan los niveles de lípidos en la sangre y que es necesario mayor trabajo experimental especialmente en conexión a las sustancias que inhiben la síntesis o activan la destrucción de colesterol. Se recomienda a este respecto la lectura de las excelentes revisiones de Schropfer ²⁷ y de Page ²⁸.

REFERENCIAS

1. Keys, A., Michelsen, O., Miller, B. U. D. y Chapman, C. E. Science 112: 79, 1950.
2. E. H., Ahrens, W., Insull, R., Blonstrand, J., Hersh, T. T., Tsaltas y M. L. Peterson. The Lancet I: 943, 1957.
3. Beveridge, J. M. R., W. Foru-Connello, G. A., Mayer, J. B., Firtbook y M. S. De Wolf J. Nutrition, 56:311, 1955.
4. D. C. Miller, F. J., Stare, P. D. White y J. E. Gordon. Amer. J. Med. Sci. 232:329, 1957.
5. I. D., Frantz, H. S., Schneider y B. T., Hinkelman. Circulation 6:467, 1952.
6. Gould, H. y Taylor, J. C., Fed. Proc. 9:179, 1950. Circulation 2:467, 1950.
7. Kinsell, L. W., Michaels, G. D., Partridge, J. W., y Margen, S. J. Clin. Endocrin. Metab. 12:909, 1952.
8. Ahrens, E. H., Blankenhorn, D. H., y Isaltas, T. T. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 86:872, 1954.
9. Groen, J., Ijiong, B. K., Kamminga, C. E. y Willibrand, A. F. Voeding. 13: 556, 1952.
10. Bronte-Stewart, B., Antonis, A., Eales, L., y Brock, J. F. Lancet I:6922, 1956.
11. Ahrens, E. H., Dole, V. P. y Blankenhorn, D. H. Amer. J. Clin. Nut. 2:336, 1954.
12. Thomasson, H. J. Int. Conf. on Biochemical Problems of Lipids Brussels, 1953, p. 212.
13. A., Keys, J. T., Anderson y Francisco Granch The Lancet I:787, 1957.
14. Beveridge, J. M. R., Connell, W. F. y Maer, G. A. Fed. Proc. 16:11, 1957.

15. Z. A., *Leitner*, *The Lancet* I:689, 1956.
16. *Roent*, P. B., *Geriatrics*, 11:200, 1956.
17. *Joyner*, C. Jr. y *Kuo*, P. T., *Amer. J. Med. Sci.* 230:636, 1955.
18. *Wilkinson*, C. F. Jr., *Boyle*, E., *Jackson*, R. S. y *Benjamin*, M. R. *Metabolism Clin. and Exptl.* 4:302, 1955.
19. *Friedman*, M., *Homer*, R. y *Bryers*, S. O. *Circulation* 14:77, 1956.
20. *Wilkinson*, C. F., *Boyle*, E., *Jackson*, R. S. y *Benjamin*, M. R. *Metabolism* 4:302, 1955.
21. *Winer*, N., *Walker*, W. J. y *Milch*, L. S. *Amer. J. Med. Sci.* 235:405, 1952.
22. *Curran*, G. K. y *Costello*, R. K. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 91:52, 1956.
23. *Brock*, J. F. y *Bront-Stewart*, B., *Minnesota Med.* 38: 1956.
24. *Buzina*, R. J. A., *Keys*. *Circulation* 14:854, 1956.
25. *Greig*, H. B., *Lancet* 2:16, 1956.
26. *Knorn*, E. D., *J. Biol. Chem.* 215:15, 1955.
27. *Schroffler*, G. J. Jr., *New England J. Med.* 257:1275, 1957.
28. *Page*, I. H., *Chemistry of Lipids as related to Arteriosclerosis*, Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1958.