

Determinantes metabólicos de las concentraciones de colesterol en el hombre (II). Importancia de los factores dietéticos

R. Solá Atberich, L. Masana Marín, P. Sardá Auré, J. Joven Maried, A. Escobar Ferraté y J. Salas Salvadó

Departamento de Medicina. Hospital de Sant Joan. Reus (Tarragona).
Facultad de Medicina (Extensión de Reus). Universidad de Barcelona

En 25 varones sanos, de 30 a 50 años, con colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) en los deciles 1, modal y 9 de una población de 201 individuos analizados previamente, se estudió la relación entre la dieta y los parámetros cinéticos de LDL y la actividad de receptores LDL. No existieron diferencias valorables entre las dietas de los tres deciles. La ingesta de colesterol, ácidos grasos saturados y poliinsaturados no se correlacionó con la síntesis ni el catabolismo de las apoB-LDL. Solamente los ácidos grasos monoinsaturados, que suponen el 18 % del aporte calórico del grupo, en forma de aceite de oliva, se correlacionaron negativamente con la síntesis de apoB-LDL ($r = -0,48$; $p < 0,05$) y directamente con las cifras de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) ($r = 0,45$; $p < 0,05$). Estos datos refuerzan el papel beneficioso del aceite de oliva sobre los lípidos plasmáticos.

Metabolic determinants of cholesterol concentrations in men (II).
Importance of the dietetic factors

In 25 healthy men, 30 to 50 years of age, with LDL cholesterol in deciles 1, modal and 9, of a population of 201 subjects who had been previously analysed, the relationship between diet and kinetic parameters of LDL and LDL receptor activity were studied. No calculable differences existed among the diets of the three groups. Cholesterol intake as well as that of saturated and polyunsaturated fatty acids did not correlate with the synthesis or catabolism of the apoB-LDL. Only the monounsaturated fatty acids, which represent 18 % of the calories supplied by the group, in the form of olive oil, showed an indirect correlation with the apoB-LDL synthesis ($r = 0.48$; $p < 0.05$) and a direct correlation with the levels of cholesterol in the HDL ($r = 0.45$; $p < 0.05$). These data further support the beneficial role of olive oil on the plasma lipids.

Med Clin (Barc) 1987; 89: 811-814

Correspondencia: Dr. L. Masana Marín. Departament de Medicina. Facultat de Medicina (Extensió de Reus). Universitat de Barcelona. Sant Llorenç 21. 43201 Reus. Tarragona

Manuscrito aceptado el 5-6-1987

Las elevadas concentraciones plasmáticas de colesterol total (CT) son uno de los mayores factores de riesgo de la cardiopatía isquémica (CI)¹. Los mecanismos que regulan las concentraciones de CT dentro de una población con valores considerados normales son poco conocidos. La variabilidad de los niveles de CT está condicionada por factores ambientales y genéticos². La importancia de los factores ambientales, como la actividad física y la dieta, radica en que son modificables.

Diversos cambios dietéticos se han asociado a variaciones en las concentraciones de CT y de las fracciones lipoproteicas³. Pero la dieta también ejercería su influencia sobre los determinantes metabólicos que condicionan las diferentes concentraciones de CT, es decir, en la producción y en la catabolización (*fractional catabolic rate* o FCR) de las lipoproteínas de baja densidad (low density lipoprotein o LDL), que son las que transportan el mayor contingente de CT. Un factor crucial en la regulación de los niveles de CT es el receptor celular de las LDL⁴. La FCR de las LDL se realiza por dos vías; la vía más importante es la específica de los receptores celulares de las LDL, localizada fundamentalmente en el hígado y otra vía, menos importante cuantitativamente, es la independiente del receptor^{4,5}. La dotación de receptores de LDL de cada individuo vendría condicionada genéticamente, pero su grado de expresividad es modulable⁴; en esta regulación intervendrían diversos factores, entre ellos los dietéticos⁶.

Nuestro estudio, centrado en determinar las bases metabólicas, la síntesis y la FCR, que condicionan las distintas concentraciones de colesterol-LDL (C-LDL) en una población, también valoró la influencia de la dieta de los individuos que participaban en el estudio como un factor influyente en los niveles plasmáticos de

lipidos, de las diferentes fracciones lipoproteicas y en los mecanismos metabólicos de regulación de las concentraciones de lipoproteinas. Los resultados de este trabajo han sido parcialmente publicados formando parte de un estudio multicéntrico internacional⁷, pero creemos de interés comunicar estos datos inéditos.

Individuos, material y método

La metodología ha sido previamente detallada⁸. En resumen, en la primera fase del estudio participaron 501 varones aparentemente sanos, de 30 a 50 años; 300 eran trabajadores de una empresa química y 201 procedían de una población rural. A todos los participantes se les determinó el CT.

El trabajo continuó con el grupo rural. En la segunda fase se distribuyeron los individuos por deciles y se estudió a los de los deciles 1, mediano y 9. A los 59 individuos pertenecientes a estos tres deciles se les repitió el CT y se comprobó que 29 permanecían en el mismo decil. Se invitó a éstos a continuar en el estudio y 4 renunciaron por problemas personales o familiares. Los 25 participantes de la tercera fase del trabajo fueron redistribuidos según los niveles de C-LDL; ésta fue la distribución definitiva. A estos individuos se les realizó un estudio cinético, que permitió conocer la tasa de síntesis y la FCR de la apoB de las LDL (apoB-LDL). Paralelamente, se determinó la actividad de los receptores celulares de LDL en linfocitos no desaprímidados *in vitro*.

Durante la semana que se realizaba el estudio cinético, los participantes cumplimentaron una encuesta alimentaria por el método 24 h recall siete días consecutivos^{9,10}; se les entregó un cuestionario y un listado de alimentos que les facilitaba la recogida cuantitativa y cualitativa de los componentes de la dieta tras una entrevista personal con un miembro del grupo de trabajo que les adiestraba en dicha recogida de datos.

La conversión de alimentos en nutrientes se realizó aplicando la tabla de composición USDA (United States Department Agriculture) mediante el programa Nutritionist II del N-Square computing.

La valoración dietética permitió calcular el valor energético de los alimentos ingeridos y los porcentajes aportados como proteínas, grasas e hidratos de carbono, así como los porcentajes y gramos diarios de los ácidos grasos saturados (AGS), poliinsaturados (AGPI) y monoinsaturados (AGMI). El colesterol alimentario diario se valoró en mg.

Para la comparación de los resultados se utilizaron los valores de los nutrientes de la dieta relacionados con el índice ponderal (peso/altura²).

Las diferencias entre las medias (\pm EEM) de los diferentes grupos se determinó por la prueba de la t de Student. La relación entre dos variables cuantitativas se calculó mediante el coeficiente r de correlación lineal.

Resultados

Los individuos que participaron en la última fase del estudio realizaban una ingesta diaria de 3.348,36 \pm 7,24 (media \pm EEM) kilocalorías, sin diferencias estadísticamente significativas entre los tres deciles estudiados (fig. 1).

La valoración porcentual mostró que el 14,22 \pm 0,60 % (media \pm EEM) del total calórico lo aportaban las proteínas, el 43,74 \pm 2,70 % se obtenía de los hidratos de carbono y las grasas representaban el 35,57 \pm 3,19 % del total energético. El alcohol contribuía en el 6,74 \pm 1,78 % del total calórico.

La ingesta de los diferentes tipos de ácidos grasos estudiados por separado no

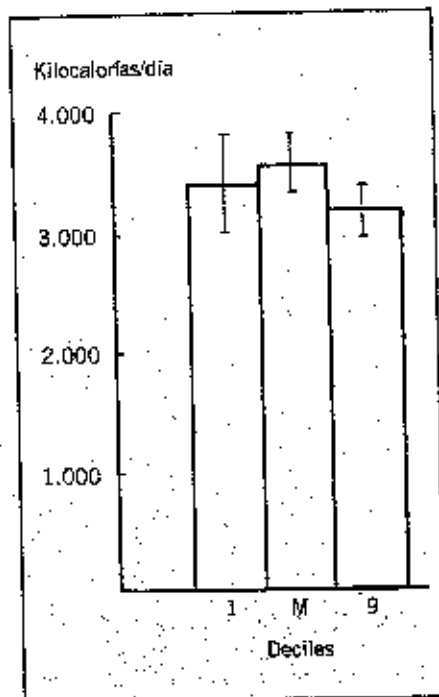


Fig. 1. Kilocalorías ingeridas en 24 horas (media \pm EEM).

mostraba diferencias entre los tres deciles. Los AGPI aportaron una media \pm EEM del 6,20 \pm 1,71 % del total calórico y los AGS, el 11,72 \pm 2,03 %. La relación entre los AGPI y los AGS (P/S) fue de 0,53. Es importante destacar que el 18 % de las calorías diarias era aportado por los AGMI, fundamentalmente en forma de aceite de oliva; este porcentaje alcanzaba en algunos individuos el 20 % del total energético (fig. 2).

Los individuos del decil superior declararon una menor cantidad de ingesta de colesterol que los individuos del mediano e inferior, con diferencias estadísticamente significativas. La ingesta media (\pm EEM) diaria de colesterol era de 531 \pm 11 mg (fig. 3).

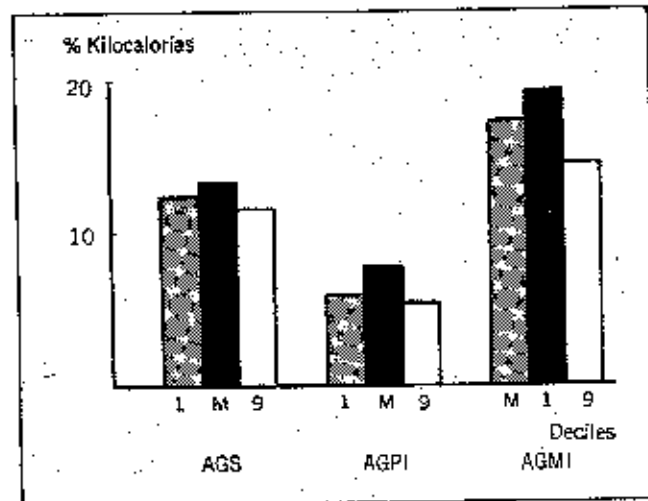


Fig. 2. Aporte calórico de los diferentes tipos de ácidos grasos (% kilocalorías). AGS = ácidos grasos saturados; AGPI = ácidos grasos poliinsaturados; AGMI = ácidos grasos monoinsaturados.

El colesterol de la dieta se correlacionó negativamente con los niveles de CT y de C-LDL ($r = -0,49$ y $r = -0,53$, respectivamente; $p < 0,05$) (tabla 1).

El consumo de AGMI mostró una correlación lineal positiva y estadísticamente significativa con las concentraciones de colesterol de las lipoproteinas de alta densidad (C-HDL) ($r = 0,45$; $p < 0,05$) (tabla 1).

La correlación lineal entre la tasa de producción de LDL y la ingesta de AGMI era negativa y con significación estadística ($r = -0,48$; $p < 0,05$) (tabla 2). La FCR de la apoB-LDL no se correlacionó con ningún parámetro dietético valorado (tabla 2).

Tampoco encontramos ninguna relación significativa entre la actividad de los receptores celulares de LDL y los componentes de la dieta (tabla 2).

Discusión

La dieta es un factor de gran importancia en la determinación de las concentraciones de CT. Diferencias dietéticas se asocian a modificaciones en los niveles de CT y de las fracciones lipoproteicas así como a morbilidad y mortalidad por CI². Nuestro estudio no es de intervención dietética para modificar las concentraciones plasmáticas de lípidos y lipoproteinas, sino que puede considerarse como un estudio seccional que valora la dieta como un factor influyente en los niveles plasmáticos de lípidos, lipoproteinas y en la regulación metabólica de las LDL. Las características de la dieta de los individuos que participaban en nuestro estudio permiten englobarla en la denominada dieta mediterránea, basada en la ingesta de cereales, vegetales y aceite de oliva, acompañada de un relativamente bajo contenido en grasas, colesterol, proteínas de origen animal y un elevado aporte de fibra. Totalmente diferente a la dieta mediterránea está la llamada dieta occidental, con mayor proporción de gra-

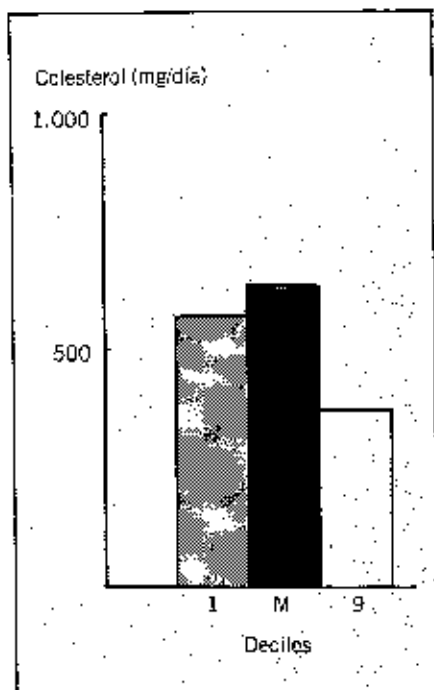


Fig. 3. Colesterol de la dieta (mg/día).

sas, básicamente AGS y colesterol, además de un contenido importante de proteínas de origen animal y escasa fibra¹⁰. Los resultados de diferentes estudios epidemiológicos muestran que los países que tradicionalmente siguen una dieta mediterránea presentan unas cifras inferiores de CT y una menor incidencia de CI⁵. Observaciones recientes muestran una progresiva occidentalización de la

dieta mediterránea, coincidiendo con un incremento de los niveles plasmáticos de CT y un aumento de la incidencia de CI¹⁰. Existen multitud de evidencias clínicas, epidemiológicas y experimentales que confirman la importancia de la dieta, fundamentalmente la ingesta de colesterol y de AGS en la determinación de las concentraciones de CT¹¹, si bien esta asociación no siempre ha sido confirmada⁹.

Nuestros resultados no han confirmado la relación entre los diferentes tipos de ácidos grasos de la ingesta y las concentraciones de CT. En cuanto a la ingesta de colesterol, hemos comprobado una correlación lineal negativa con los niveles de CT y de C-LDL. Esta observación estaría en la misma línea de algunos trabajos recientes que no encuentran relación directa entre el colesterol dietético y el plasmático⁹.

Sin embargo, en la valoración de nuestros resultados hay que tener en cuenta los datos de la ingesta de colesterol de los individuos del decil superior, precisamente los que tienen colesterolemias superiores y declaran una menor ingesta de colesterol. Probablemente, estos individuos, conocedores de sus cifras de CT, ya que en las anteriores fases del estudio se les informó del valor de sus colesterolemias, a pesar de insistir en que continuaran con su dieta habitual quizá disminuyeron el contenido de colesterol de su ingesta o tendieron a declarar una menor cantidad. Este hecho puede haber modificado las relaciones encontradas en nuestro estudio entre el colesterol dietético y plasmático.

Una interesante observación es la relación positiva y estadísticamente significativa entre los AGMI y los niveles de C-HDL. Esta influencia puede considerarse beneficiosa, ya que a las elevadas concentraciones de C-HDL se les ha atribuido un efecto protector para la CI¹², aunque recientemente se ha cuestionado este papel de las HDL como factor antirriesgo¹³.

La función metabólica de los AGMI ha sido objeto de recientes estudios y han pasado de ser considerados neutros³ a ser capaces de promover disminuciones del CT y del C-LDL tan importantes como los AGPI. Pero los AGMI reducen menos que los AGPI las concentraciones de C-HDL^{6,14}.

En nuestro estudio de los determinantes metabólicos que condicionan las diferentes concentraciones de CT, es decir, la síntesis y la FCR de las LDL, también valoramos la influencia de la dieta sobre los parámetros cinéticos.

Como ya hemos comentado, la FCR de las LDL en el hombre se realiza en el 80 % por la vía del receptor específico de las LDL⁴. La variabilidad de la FCR viene condicionada por diferencias en la actividad de los receptores de las LDL *in vivo*. Así, a partir de una dotación de receptores determinada genéticamente, su grado de expresividad está en relación con la afinidad del receptor por las partículas de LDL y por las características de las lipoproteínas que facilitan su reconocimiento por el receptor⁵.

En este conjunto de factores que regulan las concentraciones plasmáticas de LDL, se ha sugerido la influencia de la dieta en una u otra vertiente metabólica.

Algunos estudios han mostrado que el colesterol dietético provoca disminuciones de la FCR de las LDL, por una supresión de la actividad del receptor tanto en animales de experimentación¹⁵ como en el hombre¹⁶. También se ha comprobado una reducción de la FCR tras la ingesta prolongada de AGS¹⁶. La disminución de la FCR podría explicar los incrementos del CT de las poblaciones con dietas ricas en colesterol.

En nuestro estudio, no hemos encontrado relación entre la FCR y la actividad de receptor *in vitro* con la ingesta de colesterol ni con la de AGS. Sin embargo, en el conjunto del estudio multicéntrico la ingesta de AGMI se correlacionó directamente con la FCR de la apoB-LDL y con la actividad de receptor; ello apoya su influencia en la vertiente catabólica de las LDL y podría explicar concentraciones inferiores de CT⁷.

Pero la influencia de los AGMI en nuestro grupo sería distinta, ya que su ingesta se relaciona negativamente con las tasas de síntesis de las LDL, lo que sugiere que las relativamente bajas concentraciones de CT de nuestros individuos pueden ser de-

TABLA 1

Correlaciones entre los parámetros lipídicos y los componentes de la dieta (valor de r)

	kcal	Grasas (%)	AGMI (%)	AGPI (%)	AGS (%)	Colesterol (mg/día)
Colesterol total	-0,32	-0,11	0,16	-0,25	-0,06	-0,49*
Triglicéridos totales	-0,36	-0,02	-0,08	0,06	0,012	-0,21
Colesterol VLDL	-0,36	-0,13	-0,17	0,17	0,06	-0,17
Colesterol IDL	-0,28	-0,22	-0,31	-0,31	-0,24	-0,53
Colesterol LDL	-0,28	-0,22	-0,27	-0,31	-0,24	-0,53*
Colesterol HDL	-0,02	0,44	0,45	-0,02	0,43	0,17
Triglicéridos VLDL	-0,38	0,02	-0,02	0,27	0,12	-0,14

*p < 0,05

AGMI = ácidos grasos monoinsaturados; AGPI = ácidos grasos poliinsaturados; AGS = ácidos grasos saturados; VLDL = lipoproteínas de muy baja densidad; IDL = lipoproteínas de densidad intermedia; LDL = lipoproteínas de baja densidad; HDL = lipoproteínas de alta densidad; kcal = kilocalorías.

TABLA 2

Correlaciones entre los parámetros cinéticos, receptores y componentes de la dieta (valor de r)

	kcal	Grasas (%)	AGMI (%)	AGPI (%)	AGS (%)	Colesterol (mg/día)
Fración catabólica de apoB-LDL	-0,01	-0,32	-0,30	-0,08	-0,35	-0,01
Síntesis de apoE-LDL	0,18	-0,44	-0,48*	-0,26	-0,43	-0,35
Actividad de receptor LDL	-0,05	-0,14	-0,23	-0,08	0,09	0,12

*p < 0,05.

AGMI = ácidos grasos monoinsaturados; AGPI = ácidos grasos poliinsaturados; AGS = ácidos grasos saturados; kcal = kilocalorías.

bidas al elevado porcentaje de aceite de oliva de nuestra dieta, que disminuiría la producción de LDL.

Tradicionalmente, el grado de aterogenicidad de una dieta se expresa por la relación P/S y se recomiendan valores alrededor de 1, reduciendo el aporte de los AGS en favor de los AGPI. En nuestro medio, los valores absolutos de AGPI y AGS son bajos en comparación con los AGMI; por ello, este cociente precisa una nueva evaluación, fundamentalmente en las dietas en que el aporte de los AGMI sea cuantitativamente superior a cada uno de los otros dos tipos de ácidos grasos.

En nuestro estudio, no hemos comprobado la relación directa entre la síntesis de LDL y la ingesta de AGS que se ha confirmado en otros trabajos y en el conjunto del estudio multicéntrico del que formábamos parte^{7,17}.

Como ya hemos mencionado, nuestros resultados muestran que la cantidad de AGMI se relaciona inversamente con la síntesis de LDL y directamente con las concentraciones de C-HDL. Junto a estos datos, otras evidencias hacen replantear la recomendación de incrementar el aporte de AGPI a favor de los AGMI, ya que los primeros mostraron una tendencia global a disminuir las cifras de C-HDL^{9,18}.

Dado que seguimos observando diferencias en los niveles de CT incluso entre individuos que siguen una dieta similar, no podemos descartar la influencia de los

factores genéticos en los mecanismos metabólicos que condicionan la variabilidad en las concentraciones plasmáticas de CT.

Agradecimientos

A los Drs. Santos, Sardá, Aguiló, Bertrán, Gómez-Valenzuela, Iglesias, Losantos, Martínez, Reig y Vaquer, que han hecho posible la colaboración de los individuos participantes en este estudio. El presente trabajo se ha financiado por una beca de la CAICYT.

BIBLIOGRAFIA

1. Kannel WS, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspective based on Framingham study. *Ann Intern Med* 1977; 90: 85-91.
2. Turner PR, Konarska R, Revill J et al. Metabolic study of variation in plasma cholesterol level in normal men. *Lancet* 1984; 2: 663-665.
3. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970; 41 (Supl 1): 163-183.
4. Goldstein JL, Brown WS. Familial hypercholesterolemia. En: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS, ed. *The metabolic basis of inherited disease*. Nueva York, McGraw-Hill Book Company, Inc. 1983; 672-730.
5. Masana LI. Receptores para lipoproteínas y aterosclerosis. *Med Clin (Barc)* 1984; 83: 119-121.
6. Baudet MF, Dachez C, Lasserre M et al. Modification in the composition and metabolic properties of human low density and high density lipoproteins by different dietary fats. *J Lipid Res* 1984; 25: 456-468.
7. International Collaborative Study Group*. Metabolic Epidemiology of plasma cholesterol. Mechanisms of variation of plasma cholesterol within po-

pulations and between populations. *Lancet* 1986; 2: 991-996.

8. Solà R, Masana LI, Sardá P, Joven J, Escobar A. Determinantes metabólicos de las concentraciones de colesterol en el hombre. I: importancia de los receptores celulares y parámetros cinéticos. *Med Clin (Barc)* 1987;
9. Gordon T, Fisher M, Ernst N et al. Relation of diet to LDL cholesterol, VLDL cholesterol, and plasma total cholesterol and triglycerides in white adults. The lipid research clinics prevalence study. *Arteriosclerosis* 1982; 2: 502-512.
10. Ferro-Luzzi A, Strazzullo P, Scaccini C et al. Changing the mediterranean diet: effects on blood lipids. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 1.027-1.039.
11. Robertson TL, Kato H, Gordon T et al. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: coronary heart disease risk factors in Japan and Hawaii. *Am J Cardiol* 1977; 39: 244-249.
12. Miller NE, Thelle DS, Forde GH et al. The Tromso Heart Study. High density lipoprotein and coronary heart disease: a prospective case-control study. *Lancet* 1977; 1: 965-970.
13. Pocock SJ, Shaper AG, Phillips AN et al. High density lipoprotein cholesterol is not a major risk factor for ischaemic heart disease in British men. *Br Med J* 1986; 292: 515-519.
14. Mattson FH, Grundy SM. Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. *J Lipid Res* 1985; 26: 194-202.
15. Spady DK, Dietschy JM. Dietary saturated triglycerides suppress hepatic low density lipoprotein receptors in the hamster. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 4.526-4.530.
16. Mistry P, Miller NE, Laker M et al. Individual variation in the effects of dietary cholesterol on plasma lipoproteins and cellular cholesterol homeostasis in man. *J Clin Invest* 1981; 67: 493-502.
17. Packard CJ, McKinney L, Can K et al. Cholesterol feeding increases low density lipoprotein synthesis. *J Clin Invest* 1983; 72: 45-51.
18. Ahrens EH. The diet-heart question in 1985: has it really been settled? *Lancet* 1985; 1: 1.085-1.087.

Determinantes metabólicos de las concentraciones de colesterol en el hombre (I). Importancia de los receptores celulares y parámetros cinéticos

R. Solá Alberich, L. Masana Marín, P. Sardá Auré, J. Joven Maried y A. Escobar Ferraté

Departamento de Medicina, Hospital de Sant Joan. Reus (Tarragona). Facultad de Medicina (Extensión de Reus). Universidad de Barcelona

En 25 hombres de 30 a 50 años con colesterol ligado a lipoproteínas de las deciles 1, modal y 9 de una población de 201 individuos se estudió la cinética de LDL y la actividad de los receptores de la síntesis de apoB-LDL. Se demostró que un mayor incremento de las cifras de colesterol ($r = 0,51$; $p < 0,05$). Los individuos con colesterol más bajo presentaban también una mayor fracción catabólica que los deciles modal y superior (media \pm EEM) ($0,48 \pm 0,05$, $0,38 \pm 0,04$ y $0,33 \pm 0,03$ pools/día, respectivamente) y mayor actividad de los receptores LDL (media \pm EEM) (457 ± 56 , 421 ± 55 y 311 ± 36) ng LDL/8 h/mg de proteína celular, respectivamente. Las diferencias en la síntesis y el catabolismo de las LDL, debidas quizás a una distinta dotación de receptores, determinan diferentes concentraciones de colesterol.

Metabolic determinants of cholesterol concentrations in men (I). Importance of cellular receptors and kinetic parameters

In 25 healthy men, 30 to 50 years of age, with LDL cholesterol in deciles 1, modal and 9, of a population of 201 subjects who had been previously analysed, LDL kinetics and LDL receptor activity in lymphocytes were studied. An increase in the apoB-LDL synthesis proved to be an essential factor for the increase in the cholesterol concentrations ($r = 0.51$; $p < 0.05$). The subjects with a lower cholesterol concentration also showed a greater catabolic fraction than modal and superior deciles (mean \pm SE) (0.48 ± 0.05 , 0.38 ± 0.04 and 0.33 ± 0.03 pools/day, respectively) and a greater activity of LDL receptors (mean \pm SE) (457 ± 56 , 421 ± 55 and 311 ± 36) ng LDL/8 h/mg of cellular protein, respectively. Differences in the synthesis and catabolism of LDL, perhaps due to their varying receptor availability, determine different concentrations of cholesterol.

Med Clin (Barc) 1987; 89: 807-810

Correspondencia: Dr. L. Masana Marín, Departament de Medicina, Facultat de Medicina (Extensió de Reus), Universitat de Barcelona. Sant Llorenç 21. 43201 Reus. Tarragona

Manuscrito aceptado el 9-6-1987

El riesgo de sufrir cardiopatía isquémica (CI) se incrementa directamente con los niveles plasmáticos de colesterol total (CT)¹. Los resultados de diversos estudios clínicos y epidemiológicos indican que esta relación es causal². La diversidad de concentraciones de CT entre poblaciones es atribuible a factores ambientales y genéticos³. El amplio intervalo de niveles de CT en una población se relaciona directamente con el distinto riesgo de CI, que en la población americana es cinco veces mayor para los individuos del quintil superior que para los del inferior⁴.

Las causas de la variabilidad de los niveles de CT de una población relativamente homogénea están poco claras; se atribuyen a determinantes genéticos y se concede menor importancia a las variaciones individuales de la dieta⁵. Si bien se han estudiado en profundidad los mecanismos implicados en la patogenia de las hipercolesterolemias no se conocen las bases metabólicas que mantienen las diferentes concentraciones de CT en una población normal. El CT es transportado mayoritariamente en la fracción de las lipoproteínas de baja densidad (*low density lipoprotein* o LDL), por lo que la relación entre el CT y el riesgo de CI se refiere directamente a los niveles de colesterol de las LDL (C-LDL). La concentración plasmática de esta lipoproteína en condiciones fisiológicas es el resultado del equilibrio entre su tasa de síntesis y su aclaramiento plasmático o fracción catabólica (*fractional catabolic rate* o FCR). Las variaciones en las vertientes anabólica y catabólica de las LDL determinarían la diversidad de concentraciones de CT de una población. Probablemente los condicionantes genéticos, fundamentalmente en la dotación de receptores de las LDL, y también las diferencias ambientales, tanto dietéticas como en la actividad física, intervendrían en una u otra vertiente metabólica.

Los resultados de este estudio han sido parcialmente comunicados formando parte de un trabajo multicéntrico en el que participamos y que tenía por objeto el definir las causas de las distintas concentraciones de CT en distintas poblaciones⁵. La cantidad de datos de interés local originados en este estudio y no publicados previamente nos hacen comunicarlos en esta ocasión.

Los objetivos de nuestro estudio eran determinar las bases metabólicas que condicionan las diferencias en los niveles de CT en un grupo de población, así como valorar el papel de los receptores celulares de las LDL en las diferentes concentraciones de CT. Paralelamente analizamos la influencia de la dieta en los niveles lipoproteicos, parámetros cinéticos y en la actividad de receptor de las LDL en la misma población.

Individuos, material y método

Población y planificación general del estudio. En nuestro estudio participaron 501 individuos pertenecientes a dos grupos: 300 eran trabajadores de una empresa química y 201 eran agricultores de pueblos de menos de 3.000 habitantes de las comarcas del Baix Camp y del Priorat. Eran varones, de 30 a 50 años, elegidos al azar; se excluyó a los individuos con enfermedades previas, que ingerían fármacos hipolipemiantes o que habían perdido más de 2 kg de peso en el período anterior al inicio del estudio.

En la primera fase del trabajo se determinó el CT a los 501 individuos; se continuó con los individuos del grupo rural porque se acomodaban mejor a los intereses del estudio multicéntrico del que éramos integrantes, junto con las Universidades de Londres, Helsinki, Nápoles y Ciudad del Cabo⁶.

En una segunda fase del estudio se distribuyeron los 201 participantes por deciles según los niveles de CT; se escogió a los individuos de los deciles 1, modal y 9. A estos 59 individuos se les repitió el CT y 29 continuaron en el mismo decil. Estos individuos fueron nuevamente informados e invitados a continuar en el estudio; 4 de ellos se retiraron por problemas familiares o personales y el resto expresaron por escrito su conformidad.

El individuo número 25 fue excluido del análisis de datos al comprobarse que estaba afecto de una displipoproteinemia tipo III. Del participante número 11 sólo obtuvimos resultados parciales, pero fue incluido en el análisis de los datos que disponíamos de él. Los 25 individuos seleccionados participaron en la tercera y última fase del estudio. En este momento se redistribuyeron según los niveles de C-LDL; ésta fue la distribución definitiva. El primer día del estudio se les realizó una extracción sanguínea de 75 ml, después de 12 horas de ayuno, que se utilizaron para la práctica de un fraccionamiento lipoproteico por ultracentrifugación secuencial, aislamiento de linfocitos y obtención de LDL para el estudio de cinética de lipoproteínas. El cuarto día se reinyectaron 5 µCi de LDL autóloga marcada con yoduro sódico-125 (¹²⁵I). A los 10 minutos de la reinyección se realizó una nueva extracción sanguínea de 10 ml para la determinación de la radiactividad de la apoB de las LDL (apoB-LDL) que consideramos como máxima. El decimoprimer día del estudio, 7 días después de la inyección de la ¹²⁵I-apoB-LDL autóloga, se realizó una nueva extracción sanguínea de 10 ml, para determinar la radiactividad de la apoB-LDL. Durante el décimo día, los voluntarios recogieron la orina de 24 horas para medir su radiactividad. Como control de la correcta recogida de la orina, los participantes tomaron 80 mg de ácido p-aminobenzoico (PABA) e intervalos de 6 horas durante el día 10 para monitorizar posteriormente su eliminación. En la semana transcurrida entre la inyección de la LDL autóloga y la última extracción sanguínea, los participantes cumplieron una encuesta alimentaria

TABLA 1
Parámetros lipídicos y lipoproteicos (mg/dl, $\bar{X} \pm EEM$) y características de los individuos

	Decil inferior (n = 7)	Decil modal (n = 9)	Decil superior (n = 8)
Colesterol total	156,0 ± 9,6*	192,0 ± 4,8*	260,0 ± 8,0*
Triglicéridos totales	81,8 ± 22,7	127,2 ± 11,8	145,4 ± 19,0
Colesterol VLDL	5,8 ± 2,6	8,9 ± 1,4	9,6 ± 2,1
Colesterol IDL	2,8 ± 0,6**	4,9 ± 0,8	6,5 ± 1,1**
Colesterol LDL	92,0 ± 6,2*	120,0 ± 3,6*	184,0 ± 11,2*
Colesterol HDL	64,0 ± 6,4	60,0 ± 3,6	64,0 ± 4,8
ApoB-LDL	24,8 ± 1,5*	34,5 ± 1,5*	49,5 ± 3,0*
Edad (años)	36 ± 2,0	40 ± 1,9	44 ± 2,6
Índice ponderal	25 ± 1,0	25 ± 0,7	27 ± 0,5

*p < 0,01 en relación a los otros dos deciles.

**p < 0,02 comparando el decil inferior con el superior.

VLDL = lipoproteínas de muy baja densidad; IDL = lipoproteínas de densidad intermedia; LDL = lipoproteínas de baja densidad; HDL = lipoproteínas de alta densidad.

diaria durante siete días consecutivos, por el método 24 h recall. Para facilitar los resultados se les proporcionó una hoja con un listado de alimentos, intentando ser estrictos en la recogida cuantitativa y cualitativa de los componentes de la dieta. Asimismo, durante los once días del estudio los participantes tomaron 50 mg diarios de levotiroxina para evitar la captación tiroidea.

Métodos de laboratorio. Las concentraciones de lípidos y lipoproteínas se determinaron en el plasma obtenido sin estasis venosa después de 12 horas de ayuno. El colesterol y los triglicéridos fueron calculados por métodos enzimáticos. Las lipoproteínas de muy baja densidad (very low density lipoprotein o VLDL), las lipoproteínas de densidad intermedia (intermediate density lipoprotein o IDL) y las LDL se aislaron por ultracentrifugación secuencial⁷. Las lipoproteínas de alta densidad (high density lipoprotein o HDL) se determinaron por precipitación diferencial con heparina y cloruro de manganeso. Las LDL que serían utilizadas en los estudios de cinética y de receptores en cultivos celulares fueron marcadas con ¹²⁵I según el método de Mc Farlane⁸.

El cálculo de la FCR de las LDL se realizó a partir de la relación de la radiactividad existente en la orina y el plasma (U/P) el día 7 de la inyección de 5 µCi de LDL autóloga marcada⁹. La FCR obtenida por la relación U/P tiene una correlación lineal directa muy significativa respecto a la obtenida por la curva de desaparición de la radiactividad plasmática de Mathews¹⁰. Para confirmar este dato, se calculó en tres individuos que no pertenecían al estudio la FCR por ambos métodos. Posteriormente, se ajustaron los valores de la FCR según las diferencias obtenidas en estos individuos. La síntesis de apoB-LDL se expresó

como producto del pool de apoB-LDL y se determinó, también, la actividad de los receptores celulares.

que e incubadas a una concentración de 2 millones de células/ml con 20 µg de proteína/ml de ¹²⁵I-LDL a 37 °C durante 8 horas. Los experimentos se realizaron por quintuplicado. Las proteínas de las preparaciones de LDL y de las células fueron determinadas por el método de Lowry¹¹.

Análisis dietético. La conversión de alimentos en nutrientes se realizó aplicando la tabla de composición USDA (United States Department Agriculture) mediante el programa Nutritionist II del N-Square computing. Para la comparación de los resultados, los valores de los nutrientes de la dieta se relacionaron con el índice ponderal (peso/altura²).

Análisis estadístico. Las diferencias entre las medias (± DEM) de los distintos grupos se calcularon mediante la prueba de la t de Student. La relación entre dos variables cuantitativas se determinó calculando el coeficiente r de correlación lineal.

Resultados

La media (± EEM) de las concentraciones plasmáticas del CT en el grupo de los

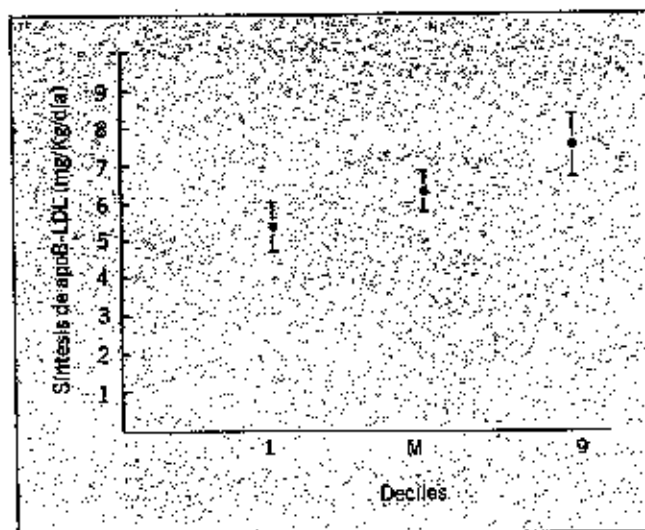


Fig. 1. Producción de apoB-LDL de los individuos de los deciles inferior, modal y superior (media ± EEM).

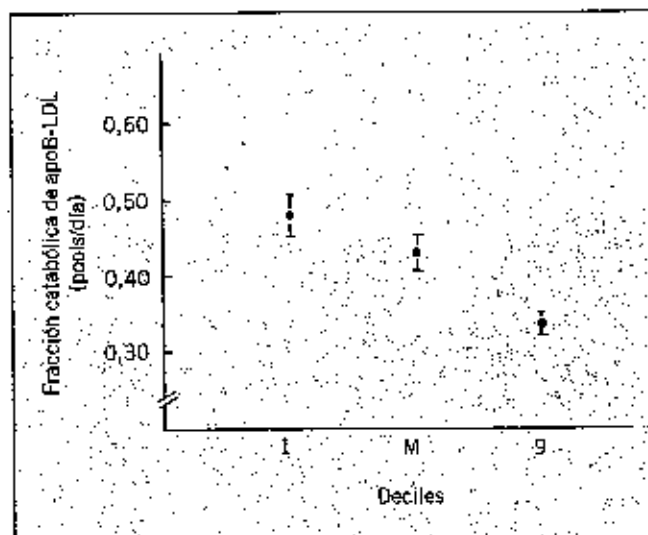


Fig. 2. Fracción catabólica de apoB-LDL de los individuos de los deciles inferior, modal y superior (media ± EEM).

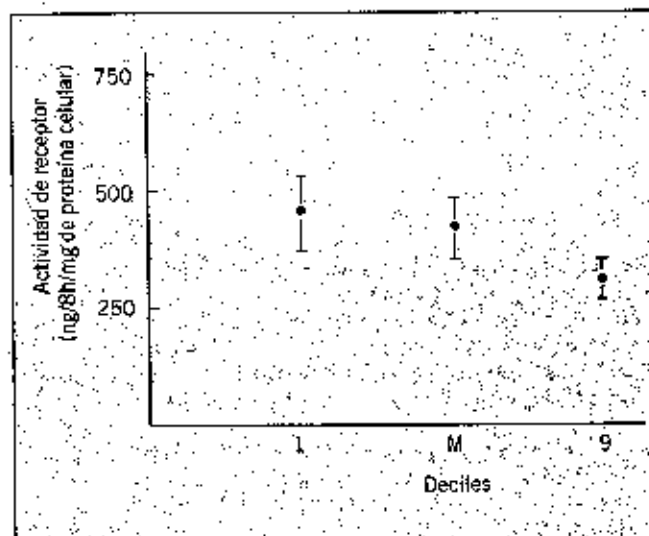


Fig. 3. Actividad de los receptores celulares de LDL de los individuos de los deciles inferior, modal y superior (media ± EEM).

300 individuos de la empresa química era de 211,53 (\pm 40,05) mg/dL y en los 201 del grupo rural fue de 197,29 (\pm 36,04) mg/dL; la diferencia entre ambas medias alcanzó significación estadística ($p < 0,001$). El estudio continuó con el colectivo de población rural.

Las diferencias entre los niveles de CT, de C-LDL y de apoB-LDL entre los tres deciles estudiados fueron estadísticamente significativas (tabla 1). Las variaciones del CT se atribuyeron a diferencias en el C-LDL ($r = 0,95$; $p < 0,001$). El CT y el C-LDL presentaron una correlación lineal con significación estadística con las concentraciones de apoB-LDL. En nuestro grupo no hallamos diferencias significativas entre las medias de los tres deciles en relación al índice ponderal y a la edad.

Los parámetros cinéticos mostraron que la tasa de síntesis ($\bar{X} \pm$ EEM) era mayor en los individuos del decil superior ($7,3 \pm 0,8$ mg/kg/día) que en los del modal ($6,0 \pm 0,7$ mg/kg/día) e inferior ($5,8 \pm 0,7$ mg/kg/día), pero estas diferencias no alcanzaron significación estadística (p : NS) (tabla 2; fig. 1).

Las concentraciones de C-LDL y la síntesis de apoB-LDL tienen una correlación lineal estadísticamente significativa en toda la distribución ($r = 0,51$; $p < 0,05$).

También se comprobó correlación significativa entre la edad y la síntesis de apoB-LDL ($r = 0,47$; $p < 0,05$).

Al comparar los resultados de la media (\pm EEM) de la FCR de la apoB-LDL entre los tres deciles se observaron diferencias con significación estadística entre los deciles superior ($0,33 \pm 0,03$ pools/día) e inferior ($0,48 \pm 0,05$ pools/día) ($p < 0,05$) (tabla 2; fig. 2). La relación entre los niveles de C-LDL y la FCR de la apoB-LDL fue negativa ($r = -0,34$; p : NS).

La variación del valor de la FCR calculada por el método U/P respecto a la calculada por la curva de desaparición de la radiactividad plasmática¹⁰ en tres voluntarios no participantes en el estudio fue inferior al 10 %.

La actividad media (\pm EEM) de receptor para las LDL en linfocitos fue superior en los individuos del decil inferior (457 ± 56) ng/8 h/mg de proteína celular que en los del superior (311 ± 36) ng/8 h/mg de proteína celular, sin llegar a diferencias significativas (tabla 2; fig. 3). Los niveles de C-LDL y la actividad de receptor de las LDL se correlacionaron negativamente pero sin significación estadística ($r = -0,24$; p : NS).

No observamos diferencias en la composición de la dieta entre los tres gru-

pos a excepción de una menor ingesta de colesterol en el decil 9. El análisis dietético es objeto de otra comunicación.

Discusión

Nuestro estudio sobre los determinantes metabólicos de las concentraciones de CT en una población sana está basado en una muestra de individuos con niveles de CT y de C-LDL considerados normales. En la primera parte del trabajo se incluyeron individuos de dos procedencias: un grupo eran trabajadores de una empresa química y el otro eran habitantes de una población rural, de las comarcas del Baix Camp y del Priorat. Los participantes tenían un estilo de vida distinto en cada grupo. Las diferencias en el CT entre ambos grupos podrían ser un ejemplo de la importancia que los factores ambientales, como la dieta y el ejercicio físico, pueden tener en la determinación de las concentraciones plasmáticas de CT.

El estudio continuó con el grupo de población rural, ya que se acomodaba mejor al planteamiento del estudio multicéntrico del que formábamos parte⁶. El interés de estudiar a los individuos del decil inferior, modal y superior de la curva de distribuciones de C-LDL radica en el distinto riesgo que implicarían las diferentes concentraciones de CT o de C-LDL entre los valores extremos de una población.

Recientemente, el riesgo de CI ha sido cuantificado a partir de los resultados obtenidos por *The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial*, que muestran que por cada 1 % de cambio en las concentraciones de CT se produce el 2 % de modificación en el riesgo de CI². Extrapolando estos datos a nuestros resultados, observaremos que entre los niveles medios de C-LDL del decil inferior

TABLA 2

Parámetros metabólicos y actividad de los receptores celulares de la lipoproteína de baja densidad

	Síntesis de apoB-LDL (mg/kg/día)	Fracción catabólica de apoB-LDL (pools/día)	Actividad de receptor (ng/8 h/mg de proteína celular)
Decil superior	7,3 \pm 0,8	0,33 \pm 0,03*	311 \pm 36
Decil modal	6,0 \pm 0,6	0,38 \pm 0,04	421 \pm 55
Decil inferior	5,8 \pm 0,7	0,48 \pm 0,05*	457 \pm 56

Resultados expresados como $\bar{X} \pm$ EEM.

* $p < 0,05$ comparando el decil superior con el inferior.

y los del superior hay un incremento de un 110 %, lo que supone el 220 % de aumento en el riesgo de CI, es decir, que los individuos del decil superior tienen triple riesgo que los del inferior. Comparando los valores extremos de nuestra población, la diferencia en cuanto al riesgo es de unas cuatro veces.

El objetivo de nuestro estudio era conocer los condicionantes metabólicos, es decir, la síntesis y la FCR de las LDL, cuyo balance determina la concentración plasmática de esta lipoproteína.

Los individuos del decil superior tendrían elevados niveles de C-LDL por una mayor producción de lipoproteína que los individuos de los deciles modal e inferior. El C-LDL estaría directamente en relación con la síntesis de LDL; este dato, observado en nuestro trabajo, coincide con diversos resultados y con los del conjunto del estudio multicéntrico y confirma que una mayor producción de LDL sería el factor esencial para mantener elevadas concentraciones de CT^{5,6,9,14}.

La importancia de la FCR radicaría en mantener las bajas concentraciones de C-LDL de los individuos del decil inferior. Nuestros resultados sugieren que la FCR podría ser un factor determinante de las distintas concentraciones de C-LDL, sobre todo en los valores extremos de una población. La influencia de la FCR como factor determinante de los niveles de C-LDL también se ha observado en otros estudios, como el de Grundy et al¹⁴, en que las concentraciones inferiores de C-LDL se deberían a una superior FCR. En el conjunto del estudio multicéntrico, este dato no fue observado en las poblaciones de Inglaterra, Finlandia e Italia, quizá porque sus individuos presentaban valores medios de CT más elevados⁶.

Aproximadamente el 80 % de las LDL son eliminadas del plasma por la vía de los receptores específicos, que se localiza fundamentalmente en el hígado¹⁵; el resto de las LDL plasmáticas son catabolizadas por la vía independiente del receptor¹⁶. En nuestro estudio, la elevada FCR de las LDL de los individuos del decil inferior es paralela a una mayor actividad de receptor *in vitro* en linfocitos no desreprimidos; sin embargo, en nuestro grupo no se observó una buena correlación entre la FCR y la actividad de receptor en linfocitos.

Los receptores de LDL podrían intervenir no sólo en la catabolización de la lipoproteína sino también en la regulación de la síntesis de LDL. Los estudios cinéticos realizados en individuos afectados de hipercolesterolemia familiar (HCF) apoyan la influencia de los receptores en la síntesis de LDL. La HCF cursa con arteriosclerosis temprana y elevadas concentraciones de colesterol que coexisten con una disminución o ausencia de la funcionalidad de los receptores de las LDL, tasas bajas de la FCR y un aumento de la síntesis de las LDL. La producción de LDL en los individuos homocigotos de HCF es el doble que la de los individuos normales y los heterocigotos tienen una sobreproducción del 30 %¹⁶.

Diversos estudios muestran una elevación de la cifras de CT con la edad. Nuestros resultados apoyarían que dicho aumento sería debido a un incremento de la síntesis de LDL. Ello está de acuerdo con los trabajos de Grundy et al¹⁴ y en contraposición con la valoración realizada por Miller¹⁷, que indica que no hay relación entre la edad y la síntesis y considera que el aumento del CT sería por una disminución de la FCR con la edad. Concluiremos que en un grupo de individuos sanos de nuestro entorno hay diferencias en la concentraciones de CT y de C-LDL, aun cuando se han eliminado otros factores que podrían influir sobre los niveles de CT como son la edad, el peso y el sexo.

Un aumento de la síntesis es un factor esencial del incremento de los niveles de C-LDL. La catabolización de las LDL incide en las variaciones de los niveles de CT, y los mantiene más bajos en aquellos individuos que presentan una mayor dotación de receptores. Es probable que una diferente dotación genética de receptores sea el factor determinante de las variaciones, no sólo de la FCR, sino también de la síntesis de las LDL y, por tanto, de las concentraciones plasmáticas de CT entre individuos que no se diferencian de forma notable en cuanto a su dieta y actividad física.

Agradecimientos

A los Dres. Santos, Sardá, Aguiló, Bertrán, Gómez-Valenzuela, Iglesias, Losantos, Martínez, Reig y Vaquer, que hicieron posible la colaboración de los individuos participantes en este estudio. El presente trabajo ha sido financiado mediante una beca de la CAICYT.

BIBLIOGRAFIA

1. Kannel WS, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspective based on Framingham study. *Ann Intern Med* 1979; 90: 85-91.
2. The Lipid Research Clinics Program. The LRC coronary primary prevention trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984; 251: 355-374.
3. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970; 41 (Supl 1): 163-183.
4. Pooling Project Research Group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the pooling project. *J Chronic Dis* 1978; 31: 291-306.
5. Turner PR, Konarska R, Revell J et al. Metabolic study of variation in plasma cholesterol level in normal men. *Lancet* 1984; 2: 663-665.
6. International Collaborative Study Group. Metabolic epidemiology of plasma cholesterol. Mechanisms of variation of plasma cholesterol within populations and between populations. *Lancet* 1986; 2: 991-996.
7. Havel RJ, Eder MA, Bragdon JH. The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J Clin Invest* 1955; 34: 1.345-1.353.
8. McFarlane AS. The behaviour of 131-I-labelled plasma proteins *in vivo*. *Ann NY Acad Sci* 1957; 70: 19-27.
9. Kesaniemi YA, Grundy SM. Significance of low density lipoprotein production in the regulation of plasma cholesterol level man. *J Clin Invest* 1982; 70: 13-22.
10. Matthews CMF. The theory of tracer experiments with 131-I-labelled plasma proteins. *Phys Med Biol* 1957; 2: 36-53.
11. Boyer A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. *Scand J Clin Lab Invest (Supl)* 1968; 97: 77-89.
12. Bilheimer DW, Ho YH, Brown MS et al. Genetics of the low density lipoprotein receptor. Diminished receptor activity in lymphocytes from heterozygotes with familial hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 1978; 61: 678-696.
13. Lowry OH, Rosabrough NJ, Farr AL et al. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193: 265-275.
14. Grundy SM, Vega GL, Bilheimer DW. Kinetic mechanism determining variability in low density lipoprotein levels and rise with age. *Arteriosclerosis* 1985; 5: 623-630.
15. Goldstein JL, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. En: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS, ed. *The metabolic basis of inherited disease*. Nueva York: McGraw-Hill Book Company, Inc. 1983; 672-730.
16. Masana L. Receptores para lipoproteínas y aterosclerosis. *Med Clin (Barc)* 1984; 83: 119-121.
17. Miller NE. Why does plasma low density lipoprotein concentration in adults increase with age? *Lancet* 1984; 1: 263-266.