

SEGONA PONÈNCIA: LÍPIDS, NUTRICIÓ I SALUT

EL COLESTEROL DE LA DIETA ¿VÍCTIMA O VERDUGO?

Emilio ROS

Unidad de Lípidos, Servicio de Endocrinología y Nutrición.

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer, Hospital Clínic, Barcelona

RESUM: El colesterol contingut en la dieta habitual procedeix d'aliments d'origen animal: ous, carns vermelles i derivats, aviram, vísceres, marisc i productes lactis rics en greix i oscil·la entre 200 i 500 mg/dia. Atesa l'associació directa entre el colesterol circulant i les taxes de malalties cardiovasculars (MC), tradicionalment, s'ha aconsellat limitar el colesterol dietètic en el tractament de la hipercolesterolèmia i la prevenció del risc cardiovascular. Tot i això, cal tenir en compte que la capacitat d'absorció del colesterol pel budell humà és molt variable estant limitada en la major part de les persones a, aproximadament, un 30 % del present a la llum intestinal (procedent de la dieta i de la secreció biliar) pel que, excepte en una minoria d'hiperabsorbidors, el colesterol de la dieta té una influència molt modesta en el colesterol del plasma i del present en les lipoproteïnes de baixa densitat (LDL); per altra banda, el colesterol de la dieta contribueix a augmentar el contingut en el colesterol lligat a les lipoproteïnes d'alta densitat (HDL), el que fa que el quocient col-LDL/col-HD, amb un gran poder predictiu del risc de patir una cardiopatia, es modifiqui favorablement. Probablement, per aquesta raó, les dades obtingudes en els grans estudis de caràcter epidemiològic suggereixen que el colesterol de la dieta no s'associa al risc de malaltia coronària en individus no diabètics; en canvi, el colesterol de la dieta sembla incrementar aquest risc degut, probablement, a que també augmenta el risc de desenvolupar una diabetis. Donats els efectes "neutres" que té el colesterol de la dieta en el risc de malaltia isquèmica miocàrdia, en la població en general, podem dir que el colesterol que ingerim amb els aliments ha estat la "víctima" de la febre anti-colesterol, encara que podria comportar-se com un "botxi" en els pacients diabètics.

Introducció

El conocimiento de que la aterosclerosis se inicia con el depósito de colesterol en las arterias cuando sus concentraciones circulantes son elevadas y experimentos animales de hace varias décadas en los que la administración de colesterol en dosis muy superiores a las ingeridas por humanos causaba aterosclerosis (1) motivaron que durante muchos años existiera una fiebre anti-colesterol y que se demonizaran los alimentos que lo contenían, empezando por los huevos, hasta el pun-

to de alimentar gallinas con pescado o comercializar huevos sin la yema, sobre todo en EEUU. Afortunadamente, los conceptos sobre el colesterol dietético han cambiado notablemente en la última década.

El colesterol contenido en la dieta habitual procede de alimentos de origen animal, como huevos, carnes rojas y derivados, volatería, vísceras, marisco y productos lácteos ricos en grasa, y oscila entre 200 y 500 mg/día. Si durante décadas las autoridades sanitarias aconsejaban reducir al máximo el colesterol dietético, con los conocimientos actuales podemos apuntar tres hechos fisiopatológicos que obligan a revisar esta recomendación. Se trata de la conocida limitación fisiológica en la absorción del colesterol intestinal, el escaso efecto del colesterol de la dieta sobre el colesterol de la sangre y el origen del colesterol en los distintos alimentos que lo contienen, que tienen otros componentes que pueden ser beneficiosos o nocivos para el riesgo cardiovascular, por lo que lo importante para la salud son los alimentos que escogemos, no el colesterol que contienen..

Absorción intestinal del colesterol

Es un hecho conocido desde hace tiempo que la capacidad de absorción del colesterol en el intestino humano es muy variable, estando limitada en promedio a alrededor de 1/3 del presente en el lumen, si bien puede variar entre el 15% y el 75% (2). La procedencia del colesterol intestinal es doble, de la dieta y de la biliar, y es importante señalar que el colesterol biliar contribuye en unos dos tercios al total que transita por el lumen intestinal, diluyendo así el posible efecto del colesterol dietético. El colesterol dietético y biliar absorbido es eventualmente transportado por los remanentes de quilomicrones al hígado, donde ejerce importantes efectos reguladores sobre la homeostasis del esteroide. En esencia, la llegada de cantidades crecientes de colesterol intestinal al hígado a través de los remanentes de quilomicrones inhibe la síntesis endógena de colesterol

como principal efecto compensatorio, aunque también puede estimular la producción de ácidos biliares o la excreción biliar del colesterol (3), de tal modo que variaciones sustanciales en la ingesta de colesterol inducen fluctuaciones escasas de sus cifras circulantes, como se discute a continuación. En todo caso, la regulación de la absorción intestinal de colesterol es de una importancia fundamental en el metabolismo lipídico, ya que su excreción fecal (equivalente a fallo de la absorción) es la vía principal para la eliminación del colesterol del organismo (**Figura**).

Además de factores genéticos por variabilidad en las proteínas involucradas en la absorción intestinal del colesterol o en el LXR, el factor de transcripción que regula la mayoría de los genes que las producen (4), diversos factores fisiológicos (edad, obesidad, velocidad del tránsito intestinal, capacidad detergente de los ácidos biliares en la circulación enterohepática) y dietéticos (tipo y cantidad de grasa, carga de colesterol o fitoesteroles, fosfolípidos, fibra alimentaria) ejercen una influencia variable sobre la eficiencia de la absorción intestinal del colesterol, en general por interacciones físicas que favorecen o interfieren la formación de las micelas mixtas necesarias en la fase intraluminal del proceso absorptivo (3,5). Se comprende, por tanto, que la carga de colesterol dietético que llega al intestino es un factor cuya influencia sobre la homeostasis general del colesterol en el organismo suele ser poco importante.

Efecto del colesterol de la dieta sobre el perfil lipídico

Las diferencias en la eficiencia de la absorción intestinal del colesterol o en la adaptación de los mecanismos de compensación explican que exista una gran variabilidad inter-individual en la respuesta de la colesterolemia a una sobrecarga dietética de colesterol, aunque siempre dentro de unos rangos limitados. Así, en un meta-análisis de 1997 de estudios clínicos aleatorizados (6), los cambios medios del colesterol lipoproteico en mg/dl por cada cambio de 100 mg/día del colesterol dietético fueron:

Colesterol total $\pm 2,7$

Colesterol-LDL $\pm 1,9$

Colesterol-HDL $\pm 0,4$

Cociente LDL:HDL sin cambios

Los estudios en individuos con tasas altas o bajas de absorción intestinal de colesterol indican un aumento mayor de la colesterolemia en aquellos con hiper-

absorción en comparación con los que muestran una absorción normal (que, por tanto, es baja) (7). Así, los cambios medios (en mg/dl) en función del fenotipo de absorción/respuesta del colesterol-LDL por cada variación en 100 mg/día del colesterol dietético son:

Hiperrespuesta (25% de la población): $\pm 2,8$

Hiporrespuesta (75% de la población): $\pm 0,8$

Por otra parte, tanto en hiper como en hiporrespondedores, no hubo cambios del cociente LDL:HDL. Un meta-análisis reciente enfocado en el riesgo de enfermedades cardiovasculares derivado del colesterol dietético también incluye datos de sus efectos sobre el perfil lipídico en estudios clínicos controlados (8). Aquí se comparan los efectos de 19 estudios clínicos en los que la dieta testada contenía dosis de colesterol entre 500 y 1400 mg/día, mientras que la dieta control contenía de 0 a 500 mg/día. Los resultados indican los siguientes cambios medios [en mg/dl, entre paréntesis intervalo de confianza (IC) del 95%] entre las dietas de sobrecarga de colesterol y las dietas control:

Colesterol total: 11,2 (IC 6,4-15,9)

Colesterol-LDL: 6,7 (IC 1,7-11,7)

Colesterol-HDL: 3,3 (IC 0,9-9,7)

Cociente LDL:HDL: 0,2 (IC 0,0-0,3)

No se constataron cambios de los triglicéridos. Los datos de estos 3 estudios (6-8) indican que el colesterol de la dieta aumenta solo modestamente el colesterol total y LDL circulante, pero también aumenta el colesterol-HDL, con lo que no se modifica o aumenta muy poco una variable con gran poder predictivo del riesgo de enfermedades cardiovasculares como es el cociente LDL:HDL.

Los resultados de un reciente estudio paralelo bien controlado utilizando dietas con 2 huevos/día frente a < 2 huevos/semana durante 12 semanas en 140 pacientes diabéticos confirman estos datos, ya que se encontraron resultados similares de las dos dietas sobre el peso corporal, perímetro de cintura y masa grasa medida por impedancia, presión arterial, glucemia y HbA1c, perfil lipídico y proteína C-reactiva (9).

Importancia de los alimentos que aportan el colesterol de la dieta

Si bien se trata siempre de alimentos de origen animal, las fuentes dietéticas de colesterol son variadas. La **Tabla** contiene un listado de los principales alimentos que contienen colesterol, ordenados de mayor a me-

nor contenido. Actualmente se considera que la unidad fundamental de la nutrición con respecto a la salud es el alimento (por ejemplo, queso) y no el nutriente (por ejemplo, colesterol). Esto es así porque cada alimento tiene múltiples componentes, que pueden actuar sinérgicamente sobre vías metabólicas y así ser beneficiosos, nocivos o neutros para el riesgo de enfermar (10). Por ejemplo, algunos alimentos de la Tabla, como las vísceras, embutidos, mantequilla y productos de bollería, además de colesterol contienen ácidos grasos saturados (perjudiciales), ácidos grasos *trans* (los peores para la salud) o azúcares simples (nocivos en exceso); otros, como el huevo, el queso o el marisco, además de colesterol contienen nutrientes saludables, como péptidos vasoactivos, minerales, vitaminas y, en el caso de los productos marinos, ácidos grasos omega-3 con propiedades cardioprotectoras comprobadas (11). Por tanto, no es aconsejable consumir los alimentos que contienen a la vez grasas saturadas y colesterol (vísceras, carnes y derivados, mantequilla, bollería). Sin embargo, se pueden consumir con cierta frecuencia huevos, marisco y queso, pues el efecto neto para la salud de estos alimentos es beneficioso a pesar de su riqueza en colesterol o, en el caso de los lácteos, grasa saturada.

Colesterol dietético y riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes

Debido probablemente a la ineficiencia en la absorción del colesterol y a su efecto limitado sobre la colesterolemia, la evidencia derivada de 3 meta-análisis recientes de estudios prospectivos de grandes cohortes que han examinado los efectos de la exposición al colesterol de la dieta o consumo de huevos (la principal fuente de colesterol en la alimentación habitual) sobre el riesgo de enfermedades cardiovasculares sugiere un efecto neutro en individuos no diabéticos (8,12,13). Así, por el aumento de consumo de un huevo diario o comparando ≥ 1 huevo/día con <1 huevo/semana el riesgo relativo (RR) de enfermedad cardíaca coronaria fue de 0,99 (IC 0,85-1,15) y 0,97 (IC 0,86-1,09), y el de ictus, de 0,91 (IC 0,81-1,02) y 0,93 (IC 0,81-1,07), respectivamente (12,13). Un meta-análisis que evaluó por separado los dos principales tipos de ictus concluyó que el consumo de huevos en el cuartil superior frente al inferior se asociaba a una RR de ictus isquémico e ictus hemorrágico de 1,13 (IC 0,99-1,28) y 1,09 (IC 0,79-1,50), respectivamente (8). En otro meta-análisis (12), el riesgo de ictus hemorrágico disminuía de modo significativo al aumentar el consumo en un huevo/día, con una RR de 0,75 (IC 0,57-0,99). Sin embargo, el riesgo de enferme-

dades cardiovasculares en pacientes diabéticos aumentaba comparando ≥ 1 huevo/día con <1 huevo/semana, con una RR de 1,69 (IC 1,09-2,62) (13).

En un meta-análisis que analizó el riesgo de diabetes incidente al consumir ≥ 1 huevo/día frente a <1 huevo/semana en 5 grandes cohortes seguidas hasta 20 años, este aumentó significativamente, con una RR de 1,42 (IC 1,09-1,86) (13). Por otra parte, los resultados de dos grandes estudios prospectivos que han examinado el riesgo de diabetes en función del consumo de colesterol dietético o de huevos sugieren un efecto neutro o incluso protector tanto del colesterol como de los huevos, sobre todo en varones (14,15). Por tanto, el papel del colesterol de la dieta en el desarrollo de diabetes está aún por aclarar.

Conclusión

El colesterol de la dieta prácticamente no afecta la colesterolemia y a la vez hay escasas evidencias de su asociación epidemiológica con el riesgo de enfermedades cardiovasculares en la población general, si bien se ha sugerido un efecto perjudicial en pacientes con diabetes. La relación entre colesterol dietético e incidencia de diabetes está poco clara, por lo que se necesitan nuevos estudios prospectivos y, a ser posible, grandes estudios clínico aleatorizados comparando dietas altas y bajas en colesterol (huevos) con enfermedad cardiovascular como objetivo primario. Dados sus efectos neutros para el riesgo vascular en la mayoría de la población, podemos decir que el colesterol dietético ha sido una "víctima" de la fiebre anti-colesterol, pero sí podría ser un "verdugo" para los pacientes diabéticos.

Bibliografía

1. McNamara DJ. Dietary cholesterol and atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1529:310–20.
2. Bosner SM, Lange LG, Stenson WF, Ostlund RE Jr. Percent cholesterol absorption in normal women and men quantified with dual stable isotopic tracers and negative ion mass spectrometry. *J Lipid Res*. 1999;40:302-8.
3. Ros E. Intestinal absorption of triglyceride and cholesterol. Dietary and pharmacological inhibition to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2000;151:357-79.
4. Calandra S, Tarugi P, Speedy HE, Dean AF, Bertolini S, Shoulders CC. Mechanisms and genetic determinants regulating sterol absorption, circulating LDL levels, and sterol elimination: implications for classification and disease risk. *J Lipid Res*. 2011;52:1885–1926.

5. Wang DQH. Regulation of intestinal cholesterol absorption. *Annu Rev Physiol.* 2007;69:221-48.

6. Clarke R, Frost C, Collins R, et al. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ* 1997;314:112-7.

7. McNamara DJ. The impact of egg limitations on coronary heart disease risk: do the numbers add up? *J Am Coll Nutr.* 2000;19(5 Suppl):540S-8S.

8. Berger S, Raman G, Vishwanathan R, Jacques PF, Johnson EJ. Dietary cholesterol and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2015;102:276-94.

9. Fuller NR, Caterson ID, Sainsbury A, Denyer G, Fong M, Gerofi J, et al. The effect of a high-egg diet on cardiovascular risk factors in people with type 2 diabetes: the Diabetes and Egg (DIABEGG) study-a 3-mo randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2015;101:705-13.

10. Jacobs DR Jr. What comes first: the food or the nutrient? Executive summary of a symposium. *J Nutr.* 2014;144(4 Suppl):543S-6S.

11. Ros E, López-Miranda J, Picó C, Rubio MÁ, Babio N, Sala-Vila A, Pérez-Jiménez F, Escrich E, Bulló M, Solanas M, Gil Hernández A, Salas-Salvadó J. Consenso sobre las grasas y aceites en la alimentación de la población española adulta; postura de la Federación Española de Sociedades de Alimentación, Nutrición y Dietética (FESNAD). *Nutr Hosp.* 2015;32:435-77.

12. Rong Y, Chen L, Zhu T, Song Y, Yu M, Shan Z, Sands A, et al. Egg consumption and risk of coronary heart disease and stroke: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ.* 2013;346:e8539.

13. Shin JY, Xun P, Nakamura Y, He K. Egg consumption in relation to risk of cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2013;98:146-59.

14. Kurotani K, Nanri A, Goto A, Mizoue T, Noda M, Oba S, et al; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Cholesterol and egg intakes and the risk of type 2 diabetes: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Br J Nutr.* 2014;112:1636-43.

15. Virtanen JK, Mursu J, Tuomainen TP, Virtanen HE, Vuolteenaho S. Egg consumption and risk of incident type 2 diabetes in men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Clin Nutr.* 2015;101:1088-96

Kern F. Normal plasma cholesterol in an 88-year-old man who eats 25 eggs a day. Mechanisms of adaptation. *N Engl J Med.* 1991;324:896-9.

Tabla. Contenido en colesterol de los alimentos (g/100g)

Sesos	2000
Yema de huevo	1500
Hígado de ave	500
Huevo entero	400
Hígado de ternera	300
Mantequilla	250
Calamar, sepia, pulpo	200
Productos de bollería	50 - 200
Crustáceos	150
Sebo	100
Moluscos	50 - 100
Embutidos	50 - 100
Quesos	25 - 100
Carnes magras	70 - 90
Pescado azul	50 - 80
Pescado blanco	40 - 70
Leche entera	15

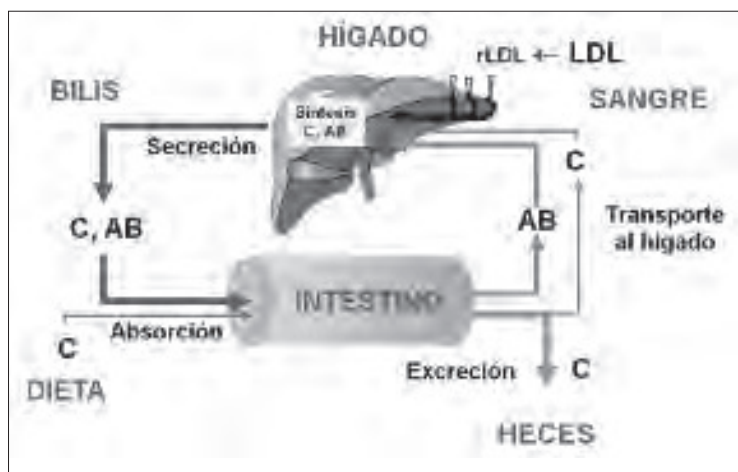


Figura. Circulación enterohepática del colesterol (C) y ácidos biliares (AB), moléculas sintetizadas y captadas por el hígado, que las segrega a la bilis y son reabsorbidas de modo variable en el intestino para volver al hígado y reanudar el círculo. El colesterol biliar, al que se suma el de la dieta, solo se reabsorbe en un 40% en promedio, siendo el resto excretado en las heces, mientras que los ácidos biliares se reabsorben en un 95%. Al llegar al hígado, ambas moléculas esteroides actúan regulando su propia síntesis y son re-excretadas en la bilis. En la modulación hepática de la síntesis de colesterol también representa un papel el colesterol aportado por las LDL a través de su captación por receptores específicos (rLDL).