

INSTITUTO DE ANGIOLOGIA

Evaluación de distintos procederes terapéuticos para elevar el colesterol de las HDL

Dr. José I. Fernández Montequin, Lic. María Eugenia Triana Mantilla, Dr. Mario E. Cardona Alvarez, Tee. Martha Apecechea Coffigni, Tee. Julia Zapata Vinent

Fernández Montequin, I. J. y otros: *Evaluación de distintos procederes terapéuticos para elevar el colesterol de las HDL*

Se distribuyen en forma aleatoria, en 3 grupos, un total de 80 pacientes diabéticos que presentan una macroangiopatía en miembros inferiores; 27 de ellos recibieron ácido ascórbico en dosis de 1 gramo diario, 28 levadura de cerveza (por su contenido en cromo) a dosis de 7 tabletas diarias y 25 pacientes fueron asignados a un grupo placebo. Una vez practicada uniformidad a los grupos mediante tratamiento dietético, se les impone el tratamiento indicado previo examen de colesterol total, triglicéridos y medición de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) 6 semanas antes y después del tratamiento. El grupo tratado con ácido ascórbico elevó el índice de protección contra el desarrollo de enfermedad aterogénica para una $p < 0,05$, no así el grupo que ingirió levadura de cerveza, en el cual no fue significativo. Este último, sin embargo, elevó el índice de valores de colesterol total para una $p < 0,01$. Se hace una hipótesis fisiopatológica del mecanismo, y se anuncia que el ácido ascórbico produce hidroxilación del colesterol en ácidos biliares del hígado. Para el análisis estadístico se utilizaron: la prueba de los signos para encontrar el aumento significativo en el riesgo ateroesclerótico (RAC) con vitamina C. Para el análisis de la comparación de los cambios entre los distintos tratamientos, se tomaron las diferencias entre antes y después del tratamiento para cada individuo; se comparan las diferencias de las medias de cada grupo mediante una prueba U de Mann-Whitney.

INTRODUCCION

Cuando hablamos de afección cardiovascular, estamos citando una de las afecciones universales que durante las últimas décadas ha sido causa de mortalidad elevada tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. La aterosclerosis representa la causa principal de las enfermedades cardiovasculares, y el paciente diabético, con todo su amplio complejo de posibles complicaciones, conforma uno de los grupos de más alto riesgo en el desarrollo de esta entidad.^{1,3}

Especialista de II Grado en Angiología.
Licenciada en Bioquímica. Jefa de la Sección de Lípidos.
Especialista de I Grado en Bioestadística.
Técnica en Laboratorio Clínico.
Técnica en Química. Analista.

En realidad, se ha tratado de conocer factores de riesgo que pudieran influir en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica, y por ello se ha señalado que las alteraciones de los lípidos del plasma están relacionados directamente con el desencadenamiento de este "mal del siglo".

En 1971, en la ciudad de Framingham, un estudio hecho sobre 2 282 hombres y 2 845 mujeres, estableció relación entre la enfermedad del aparato cardiovascular y los índices en el plasma de lipoproteínas de baja densidad y de muy baja densidad.⁴ Durante años, el criterio del colesterol alterado como factor de riesgo preponderante fue mantenido, mas surgieron los estudios de *Miller y Miller*,⁵ que señalaron la relación existente entre la baja de concentración de lipoproteínas de alta densidad y la enfermedad cardiovascular, y más reciente aún, los señalamientos que vinculan varias formas de colesterol circulante de diferentes orígenes, lo cual ha sido denominado "colesterol bueno"⁶ cuando está vinculado a las lipoproteínas de alta densidad en oposición al "colesterol malo" unido a otras proteínas.

Basado en estos conocimientos y tomando en cuenta el lugar primordial que las complicaciones vasculares han ocupado dentro de la población diabética,⁷⁻⁹ nos dimos a la tarea de buscar procedimientos terapéuticos encaminados a elevar los valores de lipoproteínas de alta densidad del plasma. De lo revisado encontramos las hipótesis de que el cromo, considerado como metal nutriente, de bajo peso molecular, y administrado a dosis de 200 g diario, se une a la insulina, así como que algunos trabajos lo citan como hipocolesterolemiante.^{10,11}

Por otro lado, *Ginter*^{12A3} plantea que la administración de ácido ascórbico puede estimular el catabolismo del colesterol, al disminuir la incrementación del colesterol en personas hiperlipémicas, por la hidroxilación microsomal del colesterol.

Con estos antecedentes y estas hipótesis, como principio nos trazamos varios objetivos: determinar la acción sobre el colesterol de las HDL, de medicamentos que contenían cromo y ácido ascórbico en pacientes diabéticos que presentaron una macroangiopatía diabética de miembros inferiores, comparado todo ello a un grupo de control.

MATERIAL Y METODO

Un total de 80 pacientes diabéticos que presentaban una angiopatía en miembros inferiores y que recibían asistencia en la Consulta de Angiopatía Diabética del Instituto de Angiología, entre enero de 1981 y febrero de 1982, previo el consentimiento de los mismos, fueron sometidos a la presente investigación.

Del total de casos, en forma aleatoria, y a partir de una muestra opinática, se asignaron 27 pacientes al grupo que recibieron ácido ascórbico, 28 de ellos recibieron levadura de cerveza y 25 pacientes, tratamiento placebo.- Para dar uniformidad a los grupos se les sometió a tratamiento dietético durante 6 semanas. A cada paciente se le practicó antes del tratamiento y a las 6 semanas de impuesto el mismo, un examen de colesterol total, triglicéridos y medición de las lipoproteínas de alta densidad unido al colesterol total.

Para la determinación del colesterol total se utilizó la técnica de Abbell y Kendall; se tomó como cifra normal hasta 250 mg.^H Para los triglicéridos se aplicó la técnica de Graffnetter, y se aceptó como cifra normal hasta 150 mg. Las lipoproteínas de alta densidad se obtuvieron por el método de precipitación de heparina del resto de las otras lipoproteínas (Bursastein).¹⁵ Para obtener el índice de riesgo de aterogenicidad, se dividió el valor obtenido de las lipoproteínas de alta densidad unido al colesterol total entre los valores de colesterol total multiplicado por 100, y éstos resultaron los valores utilizados para el análisis final.

Para realizar el análisis estadístico, se partió del razonamiento de que las variables analizadas no tienen una distribución nominal; además, en este caso el tamaño de la muestra no es grande, por lo que para el análisis de los resultados se emplearon métodos no paramétricos. Para la comparación entre antes y después del tratamiento se utilizó la prueba de los signos. Para el análisis de la comparación de los cambios entre los distintos tratamientos, se tomaron las diferencias entre antes y después del tratamiento para cada individuo; las diferencias de las medias de cada grupo se compararon mediante una prueba U de Mann-Whitney.¹⁶

Todos los pacientes diabéticos sometidos a la investigación fueron tratados con medidas higiénico-dietéticas similares; se excluyeron aquéllos que trataban su enfermedad de base con insulina o fenformín; se controlaron, además, el hábito de fumar, la actividad física, el alcoholismo, y la presencia de enfermedades neoplásicas.

Las dosis de medicamentos utilizadas, fueron:

Acido ascórbico, en presentación de papelillos que contienen 500 mg del medicamento; la dosis empleada fue de un gramo diario.

Levadura de cerveza, tabletas que contienen 0,25/tg por tabletas. Se utilizaron dosis de 8 tabletas diarias.

Todos los medicamentos empleados fueron de manufactura nacional.

ANALISIS DE LOS RESULTADOS

Para hacer el análisis de lo obtenido, hemos bosquejado en 2 tablas la presentación de los valores obtenidos antes y después del tratamiento con los medicamentos, y siempre comparando con un grupo control; se expresan las medias y desviaciones estándares (tablas 1 y 2).

Tabla 1. Evaluación de distintos procederes para elevar las HDL/colesterol. Controles y grupos de estudio

Tratamiento	Colesterol total	Triglicéridos	RAC
Placebo	N S	N S	N S
Acido ascórbico	N S	N S	(+)
Levadura de cerveza	N S	N S	N S

Leyenda: N S: No significativo.
 (+) : $p < 0,05$.
 (++) : $p < 0,01$.
 Fuente: Instituto de Angiología.

Tabla 2. Comparación de las diferencias entre los tratamientos

Tratamiento	Colesterol total	Triglicéridos	RAC
Placebo vs. Acido ascórbico	NS	NS	(+)
Placebo vs. Levadura de cerveza	(++)	NS	NS
Acido ascórbico vs. Levadura de cerveza	NS	NS	(++)

Leyenda: N S: No significativo.

(+) : $p < 0,05$.

(++) : $p < 0,01$.

Para una mejor comprensión de los resultados obtenidos, veamos la tabla 1. En ésta encontramos que existió un aumento significativo ($p < 0,05$) y por ende, positivo en cuanto a mejorar el índice de riesgo de aterogenicidad en el grupo que ingirió ácido ascórbico por 6 semanas, todo ello comparado entre sí y con un grupo placebo.

En la tabla 2 se comparan los cambios entre los distintos tratamientos; se encontraron diferencias significativas entre los individuos tratados con placebo y los tratados con ácido ascórbico en cuanto a la elevación en forma positiva de los factores de protección (RAC) $p < 0,05$; al evaluar el grupo que ingirió levadura de cerveza, se señala que al compararse el grupo placebo fue significativa ($p < 0,01$) la elevación de las cifras de colesterol obtenido, aunque ello no modificó el índice de aterogenicidad (RAC).

En una tercera instancia, al compararse ambos grupos terapéuticos, resultó altamente significativo ($p < 0,01$) en favor del empleo del ácido ascórbico para disminuir el riesgo de aterogenicidad.

DISCUSION

Este estudio es el resultado de la aplicación y ensayo de un método terapéutico en busca de agilizar el mecanismo de protección en contra del desarrollo de la aterogénesis en pacientes diabéticos. En nuestra serie, encontramos mejoría estadísticamente significativa en el índice correspondiente al grupo en el que se empleó vitamina C, lo cual no ocurrió en aquéllos que ingirieron levadura de cerveza. Aunque los informes encontrados no son de series de pacientes diabéticos, debemos citar las experiencias de diferentes autores al respecto. G/nfer^{12,13} señala que las altas dosis de ácido ascórbico pueden provocar hipocolesterolemias, por una estimulación en sangre del catabolismo del colesterol. Bate¹⁷ encuentra correlación entre el nivel de ascorbato en leucocitos y el índice elevado de HDL, e informa en estudios epidemiológicos británicos baja mortalidad por coronariopatías en regiones donde existe alta ingestión de ácido ascórbico.^{18,19}

Estudios previos sobre el posible efecto del ácido ascórbico en la disminución de los triglicéridos han dado resultados conflictivos. *Whalbeiq y colaboradores*²⁰ han tratado a pacientes con hiperlipoproteinemia tipo IV y se lo han administrado por 4 semanas (2 g de ácido ascórbico diario) y no han encontrado cambios en las cifras de colesterol total o triglicéridos). Ginter²¹ sí le ha señalado efecto hipotriglicéridémico, lo cual ha sido confirmado por Sokoloff.²²

En cuanto a la levadura de cerveza utilizada por su contenido en cromo, a pesar de los resultados negativos obtenidos por nosotros en cuanto a elevar los valores en plasma de lipoproteínas de alta densidad, y con ello disminuir el riesgo de enfermedad vascular, debemos citar los criterios de *Ríales*²¹ que administró 7 g diarios de polvo de levadura de cerveza disuelto en jugo, con lo que obtuvo elevar la concentración de lipoproteínas de alta densidad para $p < 0,02$; no encontró influencias en cuanto a los valores de las lipoproteínas de baja y muy baja densidad.

El por qué encontramos elevación en el colesterol total de nuestros pacientes diabéticos que presentan una macroangiopatía de miembros inferiores, en contraposición –lo encontrado por otros autores, en su serie de hiperlipémicos no diabéticos y a los cuales administraron cromo, pudiera quizás estar en relación con los elementos nutrientes contenidos en nuestra levadura de cerveza, que pudieran influir en el metabolismo de la glucosa y lípidos de nuestros pacientes diabéticos.

En la actualidad son muchos los que mantienen el criterio de que la relación inversa entre lipoproteínas de alta densidad y enfermedad coronaria, plantea elementos de progresión de esta última.²²⁻²⁵ Por ello, se ha buscado y profundizado en métodos diferentes para llegar a mejorarlos por métodos de protección contra la aterogénesis. El ejercicio físico, controlar la obesidad, disminuir el hábito de fumar, utilizar estrógenos, son métodos preventivos y terapéuticos utilizados en el fin aquí esbozado.²⁶⁻²⁸ Nuestro ensayo clínico ofrece, en nuestro criterio, algunos aportes en relación con la utilización del ácido ascórbico en pacientes diabéticos que presentan macroangiopatía diabética, que pudieran fundamentarse a esbozo de inclusión en las teorías de Pauling, Ginter y Miharkikov, que plantean activación de la hidroxilación del colesterol en ácidos biliares en el hígado, por lo que le atribuyen función preventiva en el desarrollo de lesiones ateromatosas.

CONCLUSIONES

1. En nuestra serie de pacientes diabéticos que presentan macroangiopatía diabética de miembros inferiores, se encontró que en el grupo donde se utilizó el ácido ascórbico a dosis de 1 gramo diario, se logró elevar el rango de protección contra enfermedad cardiovascular para una $p < 0,05$; no fue significativo para el grupo de pacientes en los cuales empleamos levadura de cerveza a una dosis de 200 g por día, todo ello comparado con un grupo control.
2. En el grupo de pacientes con iguales características, en los cuales se administró levadura de cerveza a una dosis de 8 tabletas diarias (200 μ g de cromo), se elevó la cifra de colesterol total para una $p < 0,01$ comparado con un grupo control.

SUMMARY

Fernández Montequín, J. I. et al.: *Validation of different therapeutical procedures to raise HDL-cholesterol.*

Eighty diabetic patients presenting macroangiopathy at the lower extremities are clustered at random into three groups. To 27 of these patients, 1 gram daily of ascorbic acid was administered; to 28 of them, 7 tablets daily of brewers' yeast was administered and the remainder 25 patients were clustered into a placebo group. Once uniformity was achieved within the groups by dietetic treatment, indicated treatment is assumed performing total cholesterol and triglycerid examination and measurement of high density lipoprotein (HDL) six weeks before and after treatment. In the group treated with ascorbic acid, protection index against atherogenic disease was risen, for $p < 0,05$, not being so in the group who ingested brewers' yeast where such index was not significative. However, in this group total cholesterol index rose, for $p < 0,01$. A physiopathologic hypothesis of the mechanism is stated and it is enunciated that ascorbic acid produces cholesterol hydroxylase in liver biliary acids. For statistical analysis, sign test to find significant increment within atherosclerotic risk (AR) with vitamin C was used. For comparative analysis of changes within different treatments, differences between before treatment and after treatment for every patient were taken; differences of means for every group are compared by Mann-Whitney U test.

RÉSUMÉ

Fernández Montequín, I. J. et al.: *Evaluation de différents procédés thérapeutiques pour élever le cholestérol des HDL.*

Un total de 80 malades diabétiques porteurs d'une macroangiopathie dans les membres Inférieurs, sont distribués aléatoirement en 3 groupes: 27 malades ont reçu de l'acide ascorbique en doses de 1 gramme par jour; 28 levure de bière (étant donné son contenu en chrome), en doses de 7 tablettes par jour; et 25 malades ont reçu du placebo. Après avoir donné de l'uniformité aux groupes au moyen d'un traitement diététique, ils ont été soumis au traitement indiqué, après l'examen du cholestérol total, des triglycérides et du dosage des lipoprotéines à haute densité (HDL). 6 semaines avant et après le traitement. Le groupe traité par de l'acide ascorbique a élevé son indice de protection contre le développement d'une maladie athérogénétique ($p < 0,05$), mais dans le groupe qui a reçu de la levure de bière cette élévation n'a pas été significative. Cependant, ce dernier groupe a élevé l'indice de valeurs de cholestérol total ($p < 0,01$). Les auteurs posent une hypothèse physiopathologique du mécanisme et signalent que l'acide ascorbique produit l'hydroxylation du cholestérol en acides biliaires du foie. Pour l'analyse statistique, il a été utilisé le test des signes pour trouver l'augmentation significative dans le risque athéroscléreuse (RAC) avec vitamine C. Pour l'analyse de la comparaison des changements entre les différents traitements, il a été considéré les différences entre les valeurs avant et après le traitement pour chaque individu; il est comparé les différences des moyennes de chaque groupe au moyen d'un test U de Mann-Whitney.

BIBLIOGRAFIA

1. *Zacca, E.*: Las hiperlipoproteinemias como factor de riesgo en la aterosclerosis. Actualidad en Angiología 4(1): 19-21, 1980.
2. *Montequín, J. F.*: Las lipoproteínas de alta densidad; algunos aspectos epidemiológicos. (Pendiente de publicación).
3. *Maiaspina, P. y cols.*: Interés de la determinación sistemática de la concentración del "colesterol bueno" en la detección de las dislipidemias y la prevención de las afecciones cardiovasculares. Actualidad en Angiología 5(4): 1-80. 1981.
4. *Kannel, W. B.; W. P. Castelli*: Serum cholesterol lipoprotein and the risk of coronary heart disease. Ann Intern Med 74: 1-12, 1971.
5. *Miller, G.; N. Miller*: Plasma high density lipoprotein concentration and development of ischaemic heart disease. Lancet 1(7897): 16-19, 1975.
6. *Apfelbaum, M.*: Le bon cholestérol. Concours Méd 100, 241-243. 1978.
7. *Me Cook, J. y cols.*: Prevalencia de hiperlipoproteinemias en la población general y en pacientes con macroarteriopatías ateroscleróticas y diabéticas de los miembros inferiores. Rev Cub Med 19: 185, 1978.

8. *Me Cook, J. y cols.*: Pie diabético. Epidemiología. Rev Cub Hig Epid 163-173, mayo- agosto, 1979.
9. *Montequin, J. F.*: Macroangiopatía diabética. Actualización. Actualidad en Angiología 5(3), 1980.
10. *Schoeder, H. A.*: The role of chromium in mammalian nutrition. Am J Clin Nutr 21: 230, 1968.
11. *Staub, Fl. W. et al.*: Serum cholesterol reduction by chromium in hypercholesterolemic rats. Science 166: 746, 1969.
12. *Ginter, E.*: Re-evaluation of ascorbic acid. Ann N. Y. Acad Sci 258-410, 1975.
13. *Ginter, E.*: Ascorbic acid in cholesterol and bile acids metabolism. Ann J 258: 41, 1975.
14. *Abell, K. y otros*: A simplified method for the stimulation of total cholesterol in serum and demonstration of its specificity. J Biol Chem 105: 357, 1959.
15. *Barr, D. et al.*: Protein lipid relationships in human plasm II in atherosclerosis and relates conditions. Am J Med 11: 480, 1951.
16. *Siegel, S.*: Diseño experimental no paramétrico. La Habana. Ed. Revolucionarla 1972. (Pp. 86-137).
17. *Bates, C. J.*: HDL cholesterol and Vit. C status. Lancet 2: 611, 1977.
18. *Tuenley, S. D.*: The role of ascorbic acid in the regulation of cholesterol metabolism and in the pathogenesis of atherosclerosis. Atherosclerosis 24(1), 1976.
19. *Willians, P.; D. Robinsu; A. Bartley*: HDL and coronary risk factors in normal men. Lancet, Jan. 13. Pp. 72-75, 1979.
20. *Riales, Fl.*: Influence of Breweis yeast on lipoprotein cholesterol concentrations. A preliminary report. North Holland Biomedical Press, Chromium In nutrition and metabolism. 1979. Pp. 199-272.
21. *Paiten, R. et al.*: Associations of plasma HDL/choiesterol with clinical chemistry data. Circulation 62 (Suppl. IV): 14-31, 1980.
22. *Tyroler, Fl. A.*: Epidemiology of plasma HDL/cholesterol levels. The lipids research. Clinics. Program Prevalence S. Circulation 62 (Suppl. V): IV-1, 1980.
23. *Cheung, M. et al.*: HDL lipoproteins during hypolipodemlc therapy. Comparative study of four drugs. Atherosclerosis 35: 215-228, 1980.
24. *Ginter, E.*: Pre-treatment serum-cholesterol and response to ascorbic acid. Lancet 2: 958-959, 1979.
25. *Haskell, W. et al.*: Streaves physical activity, treadmill exercise test performance and plasma high density lipoprotein cholesterol. Circulation 62 (Suppl. IV): 4-53, 1980.
26. *Lehtoren, A. et al.*: The effects of vigorous physical activity at work and serum lipids with special reference to serum high density lipoproteins cholesterol. Acta Physiol Scand 104: 117, 1978.
27. *Cuqui, M. et al.*: Cigarette and plasma high density lipoprotein cholesterol. Circulation 62 (Suppl. IV): IV-4, 1980.
28. *Montequin, J. F.*: Las lipoproteínas de alta densidad: algunos aspectos epidemiológicos. (Pendiente de publicación).

Recibido: 27 de junio de 1985
Aprobado: 8 de diciembre de 1985

Dr. *José J. Fernández Montequin*
Amargura No. 318 entre Aguacate y Compostela
Municipio Habana Vieja
Ciudad de La Habana
Cuba