

Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón"

## PERFIL LIPÍDICO EN EL SUERO DE CONEJOS TRATADOS CON ETANOL Y DIETA HIPERCOLESTEROLÉMICA

*Dra. Aleida Herrera Batista, Dra. Isis Lebreo Álvarez, Dra. Ela Céspedes Miranda, Dr. Leonel Falcón Vilá y Dra. Maritza González Bravo*

### RESUMEN

Se pretendió determinar las posibles variaciones del perfil lipídico del suero ante la ingestión de etanol y de una dieta hipercolesterolémica. Se utilizaron 22 conejos machos de 100 d de nacidos, se conformaron 4 grupos: tratados con alcohol, con dieta rica en colesterol, con alcohol y dieta rica en colesterol y un grupo control. El experimento duró 16 semanas. Se les realizó lipidograma a todos los conejos y se analizaron las variables colesterol total, triacilglicéridos, lipoproteínas de alta densidad, lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de muy baja densidad. Se comprobó que la ingestión crónica de alcohol elevó colesterol total, lipoproteínas de alta densidad, y disminuyó triacilglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad. Los animales tratados con dieta rica en colesterol y los tratados con dieta y alcohol presentaron valores elevados de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad, triacilglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad. Los resultados de la presente investigación llevan a la conclusión que el alcohol no ofrece protección antiaterogénica, al menos a las dosis utilizadas en este estudio.

*DeCS:* ALCOHOLISMO/complicaciones; ADOLESCENTE; ATEROSCLEROSIS; LIPOPROTEÍNAS DEL COLESTEROL HDL/ efectos adversos; LIPOPROTEÍNAS DEL COLESTEROL LDL/ efectos adversos; CONEJOS.

El alcoholismo constituye la toxicomanía de mayor trascendencia en la actualidad y representa una amenaza para la salud, el bienestar y la vida de la humanidad.<sup>1</sup>

En Cuba se ha producido un aumento en el consumo de bebidas alcohólicas en los adolescentes entre 15 y 19 años, lo cual resulta alarmante teniendo en cuenta que son más sensibles al etanol que los adultos.<sup>2-4</sup>

La aterosclerosis y sus principales consecuencias orgánicas se consideran la primera causa de muerte en los países del primer mundo.<sup>5</sup> En Cuba, 95 % de los infartos de miocardio se deben a la aterosclerosis de las arterias coronarias.<sup>6</sup>

Una de las hipótesis que trata de explicar la génesis de la aterosclerosis se basa en la modificación oxidativa que sufren las lipoproteínas de baja densidad (LDL). La

modificación oxidativa es un requisito indispensable para la ingestión de las LDL por los macrófagos. Este hecho constituye un paso obligado en la patogénesis de la lesión aterosclerótica.<sup>7</sup>

La relación entre el consumo de alcohol y la aterosclerosis se considera un tema muy controvertido entre diversos investigadores. Para muchos, el consumo diario de alcohol constituye un factor de riesgo en el desarrollo de esta enfermedad.<sup>8,9</sup> Para otros autores, sin embargo, el consumo de alcohol puede tener un efecto beneficioso para el sistema cardiovascular.<sup>10,11</sup>

Más aún, en estudios realizados en Francia y otras sociedades mediterráneas se ha observado que la prevalencia de las enfermedades cardíacas es baja teniendo en cuenta que estas poblaciones consumen grandes cantidades de grasas saturadas. Este hallazgo paradójico ha sido denominado "paradoja francesa".<sup>10</sup>

Algunos autores señalan que estos hallazgos pudieran ser atribuidos a los compuestos fenólicos que posee el vino rojo, los cuales pudieran disminuir la tendencia de las LDL a la oxidación.<sup>11,12</sup> Otros plantean que los efectos protectores del vino rojo se deben al alcohol contenido en este.<sup>13,14</sup>

Con el presente trabajo se pretende determinar las posibles variaciones del perfil lipídico del suero de conejos tratados con etanol y dieta hipercolesterolémica y explorar la presencia de interacción entre los efectos de la dieta y el etanol.

## MÉTODOS

Se emplearon 22 conejos raza Nueva Zelanda, machos de 100 d de vida posnatal, se conformaron 4 grupos de idéntico tamaño: tratados con alcohol; tratado con dieta hipercolesterolémica; tratado con alcohol

y dieta; y un grupo control. Los animales fueron seleccionados utilizando una tabla de números aleatorios.

Tratamiento con etanol: se utilizó etanol 40 %, diluido en agua, a razón de 3 g por kilogramo de peso corporal durante 16 semanas. Se empleó la vía oral *ad libitum*. Se midió la cantidad de agua que ingieren diariamente estos animales y se halló el promedio diario. Se les suministró solo esa cantidad de agua para garantizar que consumieran la dosis de alcohol prevista por día.

Tratamiento con dieta rica en colesterol: se utilizó pienso experimental código CME 1403, elaborado en la fábrica de pienso CENPALAB. El pienso experimental fue elaborado con colesterol 1,5 %.

Determinación de lípidos:

Colesterol total (CT): se realizó el método CHOP-PAP.<sup>15</sup>

Triacilglicéridos (TG): se realizó el método CHOP-PAP.<sup>15</sup>

Lipoproteína de alta densidad (HDL): se utilizó el método de Friedewald.<sup>16</sup>

Lipoproteínas de baja densidad (LDL) y muy baja densidad (VLDL) densidad: se empleó la fórmula de Friedewald.<sup>16</sup>

$LDL = CT - (TG / 2,2 - HDL)$

Análisis estadístico: se realizó ANOVA de 2 vías tomando las variables lipídicas como variables dependientes y como variables independientes el alcohol y la dieta (como efectos principales) y su interacción.

## RESULTADOS

### *Colesterol total*

Los conejos que ingirieron alcohol presentaron valores de colesterol total más altos que el grupo control, con una diferencia significativa ( $p < 0,05$ ). Los conejos que

ingirieron dieta presentaron cifras superiores ( $p < 0,01$ ) a las observadas en alcohólicos y controles.

En el grupo tratado con dieta y alcohol se observaron cifras de colesterol total superiores a las mostradas por los animales tratados con dieta o alcohol, por separado, con interacción muy moderada ( $p = 0,065$ ) entre los efectos dieta y alcohol (tabla 1)

#### *Lipoproteínas de baja densidad*

En los conejos que ingirieron etanol las cifras de LDL fueron superiores a las observadas en conejos controles. Esta di-

ferencia no fue significativa. Los valores de LDL en los conejos que ingirieron dieta hipercolesterolémica fueron más altos ( $p < 0,01$ ) que en los conejos que ingirieron alcohol y que en los controles. En el grupo tratado con dieta y alcohol los valores de LDL fueron inferiores a los del grupo dieta, aunque la diferencia no fue significativa.

Se produjo interacción dieta-alcohol ( $p < 0,05$ ) (tabla 2)

#### *Lipoproteínas de alta densidad*

Los conejos tratados con alcohol mostraron cifras más altas de HDL que los controles,

TABLA 1. Valores de colesterol total (CT) en mmol/L

Variable	Control	Alcohol	Dieta	Alcohol y dieta
CT	x= 7,165 DE= 1,632 n= 4	x= 8,948 DE= 1,000 n= 4	x= 18,095 DE= 1,846 n= 4	x= 25,288 DE= 4,259 n= 6
x: media	DE: desviación estándar n: número			
Efectos	F	P		
Alcohol	10,994	0,005		
Dieta	101,487	0,000		
Interacción dieta-alcohol	3,995	0,065		

TABLA 2. Valores de LDL en mmol/L

Variable	Control	Alcohol	Dieta	Alcohol y dieta
LDL	x= 4,022 DE= 1,970 n= 4	x= 6,610 DE= 1,242 n= 4	x= 17,250 DE= 3,599 n= 4	x= 12,835 DE= 4,306 n= 6
x: media	DE: desviación estándar n: número			
Efectos	F	P		
Alcohol	0,355	0,561		
Dieta	40,263	0,000		
Interacción dieta-alcohol	5,217	0,038		

con una diferencia significativa ( $p < 0,05$ ). En los animales que ingirieron dieta y alcohol se observaron valores muy elevados de HDL. No se comprobaron diferencias significativas entre los animales tratados con dieta y los controles. No se detectó interacción dieta-alcohol (tabla 3).

#### *Triacilglicéridos*

Los animales que ingirieron etanol exhibieron valores inferiores de triacilglicéridos con respecto a los controles.

Estas diferencias fueron significativas ( $p < 0,05$ ). Los conejos tratados con dieta hipercolesterolémica presentaron valores superiores ( $p < 0,05$ ) a los observados en alcohólicos y controles.

Los animales tratados con dieta hipercolesterolémica y etanol presentaron valores de triacilglicéridos más altos que en los tratados con dieta o etanol por separado.

Se comprobó una significativa interacción dieta-alcohol ( $p < 0,05$ ) (tabla 4)

#### *Lipoproteínas de muy baja densidad*

Los valores de VLDL fueron más bajos en los conejos alcohólicos que en los controles ( $p < 0,05$ ). En los conejos alimentados con dieta hipercolesterolémica se comprobó que las cifras de VLDL fueron superiores a las observadas en conejos alcohólicos y controles. Estas diferencias fueron significativas ( $p < 0,05$ ).

TABLA 3. Valores de HDL en mmol/L

Variable	Control	Alcohol	Dieta	Alcohol y dieta
HDL	x= 1,298 DE= 0,084 n= 4	x= 2,390 DE= 1,274 n= 4	x= 1,372 DE= 0,099 n= 4	x= 5,550 DE= 2,932 n= 6
x: media	DE: desviación estándar n: número			
Efectos	F		P	
Alcohol	8,224		0,012	
Dieta	3,099		0,100	
Interacción dieta-alcohol	2,818		0,115	

TABLA 4. Valores de TG en mmol/L

Variable	Control	Alcohol	Dieta	Alcohol y dieta
TG	x= 3,618 DE= 1,740 n= 4	x= 3,493 DE= 0,370 n= 4	x= 4,555 DE= 1,260 n= 4	x= 15,010 DE= 6,145 n= 6
x: media	DE: desviación estándar n: número			
Efectos	F		P	
Alcohol	8,026		0,013	
Dieta	11,668		0,004	
Interacción dieta-alcohol	8,419		0,012	

TABLA. 5. Valores VLDL en mmol/L

Variable	Control	Alcohol	Dieta	Alcohol y dieta
VLDL	x= 1,640 DE= 0,792 n= 4	x= 1,585 DE= 0,166 n= 4	x= 2,065 DE= 0,571 n= 4	x= 6,815 DE= 2,793 n= 6
x: media	DE: desviación estándar		n: número	
Efectos	F	P		
Alcohol	8,026	0,013		
Dieta	11,668	0,004		
Interacción alcohol-dieta	8,419	0,012		

Los valores más elevados de esta variable se obtuvieron en los conejos tratados con dieta y alcohol. Se comprobó interacción entre los efectos “dieta” y “alcohol” ( $p < 0,05$ ) (tabla 5)

## DISCUSIÓN

Al analizar el perfil de lípidos y lipoproteínas del suero de los animales tratados con dieta rica en colesterol se comprobaron cifras elevadas de CT y LDL. Estos hallazgos confirman que el colesterol, al provocar un aumento de estas fracciones, puede favorecer el desarrollo de aterosclerosis. Esto ha sido planteado por otros autores.<sup>8,11</sup>

En estos animales también se observó un aumento significativo de los triacilglicéridos. Los niveles elevados de triacilglicéridos están reconocidos como factores de riesgo en los eventos cardiovasculares y de muerte.<sup>15</sup>

Los conejos de la presente serie que ingirieron alcohol desde la pubertad presentaron aumento de las HDL. Este resultado coincide con los planteados por otros autores.<sup>8,9,11,12</sup> Las HDL transportan el colesterol de los tejidos al hígado para su

degradación, y se ha comprobado que está constituida por 2 subfracciones: HDL2 y HDL3. A la segunda subfracción se le atribuyen los efectos antiaterogénicos de la HDL. A la subfracción HDL2 no se le confiere tal propiedad.<sup>15,16</sup>

El efecto protector del alcohol ha sido atribuido a la HDL.<sup>17</sup> Sin embargo, la literatura reporta que los alcohólicos severos poseen un riesgo mayor de accidentes cardiovasculares que los alcohólicos moderados. En ambos casos, se señalan cifras elevadas de HDL.<sup>18</sup> Es posible que el aumento de la HDL sea a expensas de la subfracción HDL2, que no posee acción antiaterogénica. Por otra parte se plantea que el alcohol en dosis altas, altera los componentes de la HDL e inhibe la incorporación de colesterol a esta.<sup>19</sup> Por tales razones y sin otros datos no puede afirmarse que el alcohol sea un antiaterogénico

En los animales tratados con dieta y alcohol se observó un incremento significativo del CT, TG, y VLDL. Estos hallazgos confirman que el alcohol no impide que tales variables proaterogénicas se eleven cuando se ingiere una dieta rica en colesterol. Estos resultados niegan el efecto protector atribuido al alcohol, al menos a las dosis empleadas.

## SUMMARY

The purpose of this paper was to determine the possible variations of the lipid profile of serum brought about by the ingestion of ethanol and of a hypercholesterolemic diet. 22 male rabbits aged 100 days were used. They were divided into 4 groups: the first was treated with alcohol, the second with a high-cholesterol diet, the third with alcohol and a high-cholesterol diet and the fourth was a control group. The experiment lasted 16 weeks. All the rabbits underwent lipidograms. The following variables were analyzed: total cholesterol, triacylglycerides, high density lipoproteins, low density lipoproteins, and very low density lipoproteins. It was proved that the chronic ingestion of alcohol increased total cholesterol and high density lipoproteins, and reduced triacylglycerides and very low density lipoproteins. Those animals treated with a high-cholesterol diet and with diet and alcohol showed elevated values of total cholesterol, low density lipoproteins, triacylglycerides and very low density lipoproteins. According to the results, it was concluded that alcohol does not offer antiatherogenic protection, at least at the doses used in this study.

*Subject headings:* ALCOHOLISM/ complications; ADOLESCENT; ATHEROSCLEROSIS; LIPOPROTEINS, HDL CHOLESTEROL/ adverse effects; LIPOPROTEINS, LDL CHOLESTEROL/ adverse effects; RABBITS.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Alcohol and coronary heart disease. Alcohol Alert 1999; 45. Disponible en URL: [http://silk.nih.gov/silk/niaal/publication/aa\\_45.htm](http://silk.nih.gov/silk/niaal/publication/aa_45.htm).
2. Chang M, Cañizares M, Sandoval JE, Bonet M, González R. Características del consumo de bebidas alcohólicas en la población cubana. Rev Hosp Psiquiatr Hab 1998;49(3):257-63.
3. González R, Robert JA, Lastres T, Pacheco PL, Lago T. Efectos nocivos más relevantes de las sustancias psicoactivas en la apreciación de estudiantes de medicina y enfermería, Rev Hosp Psiquiatr Hab 1999;49(2):145-56.
4. Herrera Batista A, González Bravo M, Céspedes Miranda E, Sánchez González S. Efectos del alcoholismo crónico sobre el hígado de ratas albinas adolescentes. Rev Cubana Invest Biomed 1999;18(3):189-96.
5. World Health Organization, Statistical Review, 1994 (Ob cit). Fernández-Brito JE. Cronoanatomía de la lesión aterosclerótica. Arch Med Int 1996;18(1):13-9.
6. Cuba. Ministerio de Salud Pública Dirección Nacional de Estadística. Anuario Estadístico 1999. La Habana: MINSAP 1999.
7. Herring P, Cohen Tervaett JM. Role of oxidized low-density lipoprotein in renal disease. Curr Opin Nephrol 2002;11(3):287-93.
8. Shaish A, Pape M, Rea T, Srivastava R A, Latour MA, Hopkins D *et al*. Alcohol increase plasma levels of cholesterol diet-induce atherogenic lipoproteins and aortic atherosclerosis in rabbits. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17(6):1091-7.
9. Lecomte E, Herbeth B, Daille F. Changes in serum apolipoprotein profile induced by chronic alcohol consumption and withdrawal: determinants effects on heart disease. Clin Chem 1996;42:1666-75.
10. Renaud S, de Lorgeril M. The French paradox: diet factors and cigarette smoking related health risks. Ann N Y Acad Sci 1993;686:299-309.
11. Dai J, Miller BA, Lin RC. Alcohol feeding impedes early atherosclerosis in low density lipoprotein receptor knockout mice: factors in addition to high-density lipoprotein-apolipoprotein A1 are involved. Alcohol Clin Exp Res 1997;21(1):11-8.
12. Hillbom M. Oxidants, antioxidants, alcohol and stroke. Front Biosci 1999;4:67-71.
13. Demrow HS, Slane PR, Folts JD. Administration of wine and grape juice inhibits in vivo platelet activity and thrombosis in stenosed canine coronary arteries. Circulation 1994;91:1182-88.
14. Szirmay I G, Kamondi A, Magyar H. Relation of laboratory and clinic atherosclerosis. Stroke 1993;24:1811-4.
15. Budzynski J, Rybakowski J, Swiatkowski M, Torlinski L, Klopocka M, Komouski W, *et al*. Naltrexone exerts a favorable effect on plasma lipids in abstinent patients with alcohol dependence. Alcohol Alcoholism 2000;35(1):91-7.

16. Stein Y, Stein O, Dabach Y, Hollander G, Ben-Naim M, Halperin G. Anti-atherogenicity of high density lipoprotein. *Israel J Med Sci* 1996;36(6):503-9.
17. Klatsky AL. Epidemiology of coronary heart disease influence of alcohol. *Alcohol Clin Exper Res* 1994;18:88-96.
18. Baraona E, Lieber CS. Alcohol and lipid. *Recent Dev Alcohol* 1998;(14):97-133.
19. Avdulov NA. Cholesterol efflux to high density lipoprotein and apolipoprotein A1 phosphatidilcholine complexes is inhibited by ethanol: role of apolipoprotein structure and cooperative interaction of phosphatidilcholine and cholesterol. *Biochem* 2000;39: 10599-606.

Recibido: 3 de septiembre de 2002. Aprobado: 18 de febrero de 2003.

*Dra. Aleida Herrera Batista. Calle 194 No. 1511 entre 15 y 17. Reparto Siboney, municipio Playa, Ciudad de La Habana, Cuba. Teléf.: 271-6492.*