

lipoproteínas y la acumulación de colesterol en la pared arterial.

Comentario

Múltiples evidencias indican que la LDL ha de ser modificada para adquirir características aterogénicas. Aunque uno de los mecanismos más estudiados de modificación de las LDL es la oxidación, otros mecanismos como la degradación por fosfolipasas, esterasas de colesterol o proteasas pueden favorecer la agregación y fusión de las LDL en la pared arterial y promover los procesos arterioscleróticos¹. Varias formas minoritarias de la LDL han sido detectadas en sangre. Una de las características de estas lipoproteínas modificadas, el incremento en la carga negativa, ha sido utilizada para aislar las LDL electronegativa ($\text{LDL}[-]$)². Esta fracción minoritaria representa un 5% del total de las LDL en individuos sanos, pero esta proporción está aumentada en patologías con un elevado riesgo cardiovascular como la hipercolesterolemia familiar, la hipertrigliceridemia o la diabetes.

Los resultados del presente estudio demuestran que la mayoría de las LDL agregadas (agLDL) están en esta fracción minoritaria de las LDL y, además, estas agLDL(–) tienen una elevada tendencia a la fusión, así como una posterior degradación de las partículas. Otra de las propiedades de estas agLDL(–) es su elevada capacidad para inducir la agregación de las LDL no agregadas (nagLDL). Un estudio previo sugería que el plegamiento anormal de la apoB podría ser la causa de la agregación de las LDL³. Los resultados del presente estudio indican que la elevada actividad fosfolipasa C asociada a las LDL(–) podría ser la causa del plegamiento anómalo de

la apoB y, consecuentemente, de la elevada agregabilidad de estas lipoproteínas.

En resumen, este estudio sugiere que la agLDL(–) en circulación podría entrar en el microambiente de la pared arterial, promover la fusión de nagLDL y favorecer la unión de estas LDL a los proteoglicanos estimulando así la acumulación subendotelial de colesterol y el desarrollo de arteriosclerosis. El estudio detallado de los mecanismos responsables de la agregación de estas lipoproteínas modificadas puede ser útil para el desarrollo de futuras estrategias terapéuticas que inhiban la actividad fosfolipasa C asociada a estas partículas y, por tanto, su agregabilidad. Además, el desarrollo de estudios que incluyesen la determinación de agLDL(–) en pacientes con diferentes estadios de enfermedad arteriosclerótica permitiría establecer si la agLDL(–) es un buen marcador biológico de la progresión de arteriosclerosis.

Bibliografía

- Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol*. 1998;9:471–4.
- Sánchez-Quesada JL, Benítez S, Ordóñez-Llanos J. Electronegative low-density lipoprotein. *Curr Opin Lipidol*. 2004;15:329–35.
- Parassassi T, De Spirito M, Mei G, Brunelli R, Greco G, Lenzi L, et al. Low density lipoprotein misfolding and amyloidogenesis. *Faseb J*. 2008;22:2350–6.

Joan Carles Escolà

IIB Sant Pau, Barcelona, España

Correo electrónico: JEscola@santpau.cat.

doi:10.1016/j.arteri.2011.01.006

Concentraciones plasmáticas de fitosteroles y enfermedad coronaria en la cohorte prospectiva española EPIC

Verónica Escrivá, Montserrat Cofán, Concepción Moreno-Iribas, Nerea Larrañaga, Carmen Martínez, Carmen Navarro, Laudina Rodríguez, Carlos A. González, Dolores Corella y Emilio Ros. Phytosterol plasma concentrations and coronary disease in the prospective Spanish EPIC cohort. *Journal of Lipid Research* 2010;51: 618–624.

La ingesta de esteroles vegetales con comidas naturales, una medida de elecciones dietéticas saludables, aumenta sus concentraciones plasmáticas. Sin embargo, se piensa que las concentraciones elevadas de esteroles vegetales en plasma pueden ser un factor de riesgo para la enfermedad coronaria. Para estudiar esta paradoja, evaluamos los factores de riesgo basales, la ingesta de esteroles vegetales y las concentraciones plasmáticas de esteroles no colesterol en los participantes de un estudio de casos y controles anidado

en la cohorte española EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) que desarrollaron una enfermedad coronaria ($n=299$) y controles apareados ($n=584$) que permanecieron libres de enfermedad coronaria tras 10 años de seguimiento. La ratio sitosterol/colesterol aumentó con los terciles de ingesta de esteroles vegetales ($p=0,026$). Las concentraciones de colesterol de HDL aumentaron, y las medidas de adiposidad, la ratio colesterol/HDL, las concentraciones de glucosa, triglicéridos y latosterol, un marcador de síntesis de colesterol, disminuyeron con los terciles de sitosterol plasmático ($p<0,02$ en todos). Comparados con los controles, los casos tenían medianas más bajas de ingesta de esteroles vegetales y de sitosterol plasmático, pero de una forma no significativa. La odds-ratio ajustada mediante análisis multivariable para enfermedad coronaria desde el tercil de sitosterol plasmático más bajo al más alto fue de 0,59 (intervalo de confianza al 95%, 0,36-0,97). Las asociaciones fueron más bajas para el campesterol plasmático. El genotipo de la apolipoproteína E no se relacionó con el riesgo coronario o con los esteroles vegetales plasmáticos. Los datos sugieren que las concentraciones plasmáticas de sitosterol se relacionan con una reducción en el riesgo coronario, siendo marcadores de un riesgo cardiometabólico bajo en la cohorte española EPIC, una población con una elevada ingesta de esteroles vegetales.

Comentario

El uso de esteroles vegetales como alimentos funcionales se ha popularizado recientemente, ya que su consumo desplaza el colesterol de las micelas y permite disminuir su absorción intestinal. Además, su fracción de absorción es muy pequeña, gracias a la acción de un heterodímero formado por las proteínas ABCG5 y ABCG8, que se encarga de devolverlos hacia la luz intestinal. Sin embargo, mutaciones en estos transportadores dan lugar a una enfermedad conocida como sitosterolemia, en la que se acumulan grandes cantidades de esteroles vegetales en plasma y tejidos^{1,2}. Esta acumulación conduce a procesos de aterosclerosis acelerada, y los enfermos suelen morir por enfermedad coronaria a edades jóvenes. Por ello se ha suscitado un amplio debate sobre si pequeños incrementos de esteroles vegetales en plasma pudieran resultar también aterogénicos. Los resultados hasta ahora son contradictorios y no ha podido llegarse a una conclusión³.

El presente artículo estudia la relación entre el consumo de esteroles vegetales en la dieta (obtenido mediante encuestas alimenticias) y el perfil cardiovascular, así como la relación entre esteroles vegetales en plasma y el riesgo coronario. Para ello los autores seleccionaron 299 casos y 584 controles enrolados en la cohorte española EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), que habían sido seguidos durante una media de 10 años.

Los resultados muestran que incrementos moderados en las concentraciones de sitosterol (el principal esterol vegetal) en plasma se relacionan con un menor riesgo cardiovascular ($RR = 0,592$, $p = 0.032$ en el modelo más ajustado), por lo que aportarían un dato más en contra de la opinión de que dichos incrementos sean perjudiciales. Sin embargo, la asociación entre la ingesta de esteroles vegetales en la dieta y sus concentraciones plasmáticas plantea algunas dudas. Podría ser que la variabilidad en el transportador ABCG5G8 (y por tanto la ratio individual de absorción de esteroles vegetales) estuviera influyendo en los resultados.

En este sentido, algunos estudios muestran que existe una asociación inversa entre la síntesis endógena y la absorción intestinal de colesterol (siendo los esteroles vegetales un marcador de dicha absorción), y que incrementos en la síntesis se relacionan con estados de resistencia a la insulina⁴. Por tanto, en caso de consumos moderados de esteroles vegetales, podría ser que su concentración plasmática funcionara más como un marcador metabólico de protección que como un agente causal.

En resumen, el estudio muestra que el aumento del consumo de esteroles vegetales de forma natural en la dieta no implica mayor riesgo cardiovascular y que el incremento moderado en las concentraciones plasmáticas de sitosterol se relaciona con un menor riesgo coronario en una cohorte española.

Bibliografía

1. Salen G, Shefer S, Nguyen L, Ness GC, Tint GS, Shore V. Sitosterolemia. *J Lipid Res.* 1992;33:945–55.
2. Lu K, Lee MH, Hazard S, Brooks-Wilson A, Hidaka H, Kojima H, et al. Two genes that map to the STSL locus cause sitosterolemia: genomic structure and spectrum of mutations involving sterolin-1 and sterolin-2, encoded by ABCG5 and ABCG8, respectively. *Am J Hum Genet.* 2001;69:278–90.
3. Calpe-Berdiel L, Mendez-Gonzalez J, Blanco-Vaca F, Carles Escola-Gil J. Increased plasma levels of plant sterols and atherosclerosis: a controversial issue. *Curr Atheroscler Rep.* 2009;11:391–8.
4. Simonen P, Gylling H, Howard AN, Miettinen TA. Introducing a new component of the metabolic syndrome: low cholesterol absorption. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:82–8.

Joan Carles Escola
IIB Sant Pau, Barcelona

Correo electrónico: JEscola@santpau.cat.
doi:10.1016/j.arteri.2011.01.008