

# Papel del Acido Ascórbico en el balance Metabólico del Colesterol

L.E. Chinchilla Watson M. Sc.\*

## INTRODUCCION

La relación entre la vitamina C y el metabolismo del colesterol, ha ocupado considerable atención durante los últimos años, pues se relaciona con la etiología de la arteriosclerosis y coleditiasis de una manera aún no comprendida exactamente. Básicamente parece actuar por su efecto sobre el sistema enzimático Citocromo P-450, considerado como el responsable de la catálisis de varios pasos de la vía anabólica y catabólica del colesterol, principalmente en el tejido hepático. No obstante, esto parece ser cierto en especies que como el hombre, el mono y el cobayo adolecen de capacidad para biosintetizar la vitamina C. Hasta el momento no se pueden considerar los hallazgos obtenidos como definitivos, pues los resultados experimentales extrapolados en estas mismas especies, han sido ocasionalmente contradictorios.

## Efecto Metabólico:

Emil Ginter es uno de los investigadores que ha puesto gran esfuerzo en aclarar el papel de la vitamina C en el balance del colesterol en estas especies (1-2-3-4), pues los efectos sobre los disturbios en el metabolismo lipídico durante el escorbuto, ya eran conocidos desde hace varios años (5).

Experimentalmente es posible reproducir un cuadro de hipovitaminosis C crónica en especies como el cobayo, caracterizado por

una deficiencia, lo suficiente para mantener la vida del animal sin manifestaciones clínicas de escorbuto, pero insuficiente para producir un crecimiento normal del animal. Este estado fue usado por Ginter en sus investigaciones sobre el metabolismo del colesterol, ya que existen fuertes evidencias que involucran a los niveles altos de colesterol como un factor de riesgo en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares; y que una bilis saturada en colesterol, con respecto a ácidos biliares y lecitinas, constituye un pre-requisito en la formación de cálculos biliares (21). Es evidente que cualquier factor en la dieta que pueda influir en el metabolismo normal del colesterol, deba dársele considerable importancia en nutrición.

Las funciones de biosíntesis y catabolismo del colesterol se pueden considerar casi exclusivas del hígado, pues en el hombre más del 80% del colesterol biosintético proviene de esa fuente. Se considera que bajo condiciones dietéticas normales, el colesterol exógeno no es relevante en el contenido total del colesterol circulante (6). Por otra parte la única vía de importancia conocida para el "catabolismo" del colesterol es la bilis, que permite además la absorción del colesterol exógeno proveniente de la dieta mediante la circulación enterohepática. Ambas funciones involucran diversas reacciones de hidroxilación en el compartimento microsomal del hepatocito.

Puesto que el ácido ascórbico juega un papel de gran importancia en diversas reacciones de hidroxilación similares en la detoxificación de xenobióticos (8), recientemente

\*Departamento de Farmacología Clínica, Hospital México, Caja Costarricense de Seguro Social.

se asumió que la(s) misma(s) enzima(s) pudieran ser las responsables de ambas biotransformaciones (22). Efectivamente, una deficiencia aguda o crónica de ácido ascórbico, promueve la deficiencia de los componentes funcionales del sistema Citocromo P-450 y consecuentemente del metabolismo de xenobióticos (8-23). En forma similar, una deficiencia aguda o crónica de ácido ascórbico, aumenta los niveles del colesterol circulante y de su transformación a ácidos biliares (1-3-4-7-9-12-13).

La conversión del colesterol a ácido queneodeoxicólico, el principal ácido biliar en el cobayo, requiere hidroxilación previa del colesterol en la posición 7 alfa. Clásicamente se conoce esta reacción como catalizada por la "colesterol 7 alfa-hidroxilasa" (10) y constituye el paso limitante de la biotransformación. Puesto que la "colesterol 7 alfa-hidroxilasa" es Citocromo P-450-dependiente, Ginter demostró que este puede ser el sitio de interferencia metabólica (1).

Hasta el momento se desconoce el mecanismo exacto a través del cual el ácido ascórbico participa en los procesos de hidroxilación, pero algunas líneas de evidencias hacen suponer que tiene que ver con el efecto de esta vitamina sobre el metabolismo del hierro, participando posiblemente en la formación de la hemoproteína Citocromo P-450 (27). La adición de ácido ascórbico "in vitro" a microsomas aislados de cobayos normales o deficientes en la vitamina, no altera significativamente la 7 alfa-hidroxilación del colesterol (11), lo que sugiere que el efecto no consiste simplemente en una estimulación de la actividad del sistema enzimático "per se".

Las primeras evidencias demostraron que la acumulación del colesterol, era una característica frecuente en el escorbuto experimental del cobayo (5), sin embargo, tal efecto se atribuyó originalmente a una mayor biosíntesis en ausencia de la vitamina y no fue hasta que Guchait y colaboradores (20), con el uso de colesterol marcado con  $^{14}\text{C}$  demostraron que se debía a una conversión deficiente a ácidos biliares. Como se ha dicho, la mayor parte del colesterol corporal es metabolizado a ácidos biliares y cualquier deficiencia en el grado normal de eliminación, puede ocasionar incrementos significativos en algunos tejidos.

Los resultados recientes de Ginter y algunos otros como Jenkins (2-12-13) en cobayos, sugieren que el ácido ascórbico definitivamente posee un efecto marcado en la reducción de cálculos biliares y en la solubiliza-

ción de los ya existentes, además de una marcada propensión a su formación en estados de hipovitaminosis C.

## DISCUSION

La extrapolación a humanos de los resultados obtenidos en animales de experimentación, obviamente puede traer importantes implicaciones en los conceptos actuales sobre nutrición. Desafortunadamente los resultados en humanos no han sido tan evidentes, posiblemente por las dificultades técnicas propias de este tipo de investigación, que involucra sujetos voluntarios difíciles de someter a hábitos de vida similares por períodos prolongados.

Por otra parte, el nivel de colesterol sérico en humanos no puede considerarse como un parámetro significativo del contenido total en los demás tejidos, ya que las fluctuaciones pueden obedecer ya sea a un consumo elevado o a situaciones de stress crónica que alteren la biosíntesis normal, principalmente hepática (24). Este último factor es el responsable de las mayores variaciones observadas y constituye tema fundamental de comentario aparte (25).

Los estudios recientes de Kothari y colaboradores (14), demuestran una caída significativa del colesterol sérico en sujetos tratados diariamente con dosis de un gramo de ácido ascórbico. En 30 días estos investigadores encontraron un descenso de un 10 al 15% de los valores iniciales que fue estadísticamente significativo ( $p < 0.01$ ). Sus resultados reafirman los reportes de Spittle (15), quien trabajando a esa misma dosis reportó no sólo un marcado descenso en el colesterol sanguíneo, sino que también evidencia de remoción de depósitos localizados del mismo. De acuerdo a estos precedentes, no es de extrañar que el uso clínico haya sido puesto en práctica hace ya algunos años por algunos investigadores en este campo, usando ya sea la vía oral o intravenosa como una medida terapéutica en pacientes ateroscleróticos (16). No obstante, los estudios de Spittle en pacientes ateroscleróticos mostraron un incremento en el colesterol sérico que él atribuyó a una movilización del colesterol arterial. Algunos han criticado estas conclusiones en base a estudios posteriores sobre el recambio del colesterol circulante, aduciendo que tales resultados pueden reflejar perfectamente un estímulo en la síntesis endógena del colesterol, pues el efecto de la vitamina se asume que también afecta la vía biosintética, en donde se ha reconocido activa parti-

cipación del sistema citocromo P-450 (17).

El problema así planteado tiende a complicar la interpretación de los efectos observados, pues induce a pensar que una deficiencia en la vía catabólica, que es cuantitativamente inferior a la anabólica bajo condiciones normales (6-18-24), es más significativo en el contenido total del colesterol.

Ginter propuso el estudio en sujetos hipercolesterolémicos que se adaptaran aproximadamente a las condiciones de hipovitaminosis experimental estudiada en cobayos. A estas condiciones logró una reducción significativamente alta ( $p < 0.01$ ) en el colesterol sérico (de 253 a 210 mgs por 100 ml) después del tratamiento con un gramo diario de ácido ascórbico y por espacio de seis meses (26).

Los reportes de Kotheri, Spittle y Ginter dan base para derivar conclusiones similares, tanto en animales como en humanos:

1. Que la hipovitaminosis C crónica puede resultar en una hipercolesterolemia por reducción del catabolismo del colesterol y que en tales circunstancias,
2. el incremento de los niveles de ácido ascórbico a un grado de "saturación" en los tejidos, disminuye el colesterol sanguíneo a niveles normales.

Una medida preventiva es evitar la hipovitaminosis C crónica, en vez de recurrir eventualmente a una terapia con dosis elevadas, pues si se acepta que el nivel continuamente elevado del colesterol sérico, es un factor de riesgo en la etiología de la arterosclerosis, la medida preventiva obviamente es más relevante. Ginter dice: "Los antecedentes obtenidos colocan a una deficiencia latente de ácido ascórbico entre los factores de riesgo en la patogénesis de la arterosclerosis y se insiste en la importancia de prevenir la hipovitaminosis C (26). La mejor garantía contra una posible hipovitaminosis C es el mantenimiento de niveles "saturantes" en los tejidos, o cerca de la "saturación".

Sato y Zannoni (8) sostienen que el papel de la vitamina C puede ser de gran importancia clínica, especialmente en jóvenes. Al respecto demuestran que la dosis recomendada de 70-75 mgs por día (19), puede no ser adecuada para la óptima actividad del sistema enzimático Citocromo P-450. Por ejemplo, el requerimiento diario para el cobayo que puede prevenir el escorbuto es de 1 a 2 mgs. Esta cantidad mantiene un nivel hepático del orden de 5 mgs por 100 gramos de tejido. Según los resultados experimentales de estos investigadores, esta dosis es mar-

cadamente insuficiente para la óptima actividad del sistema enzimático en cuestión. Por otra parte, otras especies como el ratón o la rata, que sí poseen capacidad para biosintetizar el ácido ascórbico, poseen niveles en el tejido hepático del orden de 25 mgs por 100 gramos de tejido. Este nivel estudiado en el cobayo, es el que dio precisamente máxima actividad enzimática y puede alcanzarse sólo cuando la dieta se suplementa con dosis muy superiores a las recomendadas.

Aún cuando las conclusiones de Sato y Zannoni son válidas para sus investigaciones en el metabolismo de xenobióticos, se puede esperar que lo sean también para el metabolismo del colesterol; pues no hay duda de la participación del mismo sistema en ambas funciones metabólicas.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- GINTER E.; et al: Localization of the interference of ascorbic acid deficiency with bile acids biogenesis. *Physiol. Bohemoslov.* 26: 353, (1977).
- 2.- GINTER E.; et al: Reduction of gallstone formation by ascorbic acid in hamster. *Experientia* 33:716(1977).
- 3.- GINTER E.; et al: Effect of ascorbic acid on plasma cholesterol in humans in a long term experiment. *Int.J.Vitam.Nutr.Res.* 47:123, (1977).
- 4.- GINTER E.: Chenodeoxycholic acid, gallstones and vitamic C. *N.Engl.J.Med.* 295:1260 (1976).
- 5.- CHATTERJEE, G.C. (1967): in the Vitamins ed. W.H. Sebrell and R.S. Harris. Vol. I p. 399. New York and London; Academic Press.
- 6.- DIETSCHY J.M.; and J.D. WILSON: Regulation of cholesterol metabolism. *N. Engl. J. Medc.* 282:1128;1179;1241;(1970).
- 7.- GINTER E.: Cholesterol: Vitamin C controls its transformation to bile acids. *Science* 179:702,(1973).
- 8.- SATO P.H.; and V.G. ZANNONI: Stimulation of drug metabolism by ascorbic acid in wealing quinea-pigs. *Biochem.Pharmacol.* 23:3121,(1974).
- 9.- GINTER E.; et al: Lowered cholesterol catabolism in quinea pigs with chronic ascorbic acid deficiency. *Am.J.Clin.Nutr.* 24:1238-(1971).

- 10.- MYANT N.B. and K.A. MITROPOULOS: Cholesterol 7 alfa-Hydroxylase. *J.Lip.Res.* 18:135,(1977).
- 11.- BJÖRKHEM I. and A. KALLNER: Hepatic 7 alfa-hydroxylation of cholesterol in ascorbate deficient and ascorbate supplemented quinea-pigs. *J.Lipid.Res.* 17:360,(1976).
- 12.- JEANKINS S.A.: Hypovitaminosis C and cholelithiasis in quinea pigs. *Biochem. Res. Commun.* 77:1030;(1977).
- 13.- JENKINS S.A.: Vitamin C and gallstone formation. *Experientia* 33:1616(1977).
- 14.- KOTHARI L.K. and K. JAIN: Effect of vitamin C administration on blood cholesterol Level in man. *Acta Biol. Acad.Sci. Hung.* 28:111,(1977).
- 15.- SPITTLE C.R.: Atherosclerosis and Vitamin C. *Lancet* 2:1280 (1971).
- 16.- SIMONSON E., and A. KEYS: Research in Russia on Vitamins and atherosclerosis *Circulation* 24:1239,(1961).
- 17.- GIBBONS G.F., and K.A. MITROPOULOS: The role of Cytochrome P-450 in cholesterol biosynthesis. *Eur.J.Biochem.* 40:267,(1973), (1973).
- 18.- BICKEL G.: Las hiperlipemias y su tratamiento. *Rassegna XLVIII*: 60-72(1971).
- 19.- VILTER R.W.: in the *Vitamins* (eds. W.H. Sebrell Jr. and R.S. Harris. Vol. 1, pág. 501. Academic Press, New York (1967).
- 20.- GUCHAIT R., B.C. GUHE, and M.C. GAN-  
GULI: Metabolic studies on ascorbutic quinea pigs. Catabolism of (4-<sup>14</sup>C) cholesterol in vivo and invitro. *Biochem J.* 86:193 (1963).
- 21.- COYNE M.J. et al: Mechanism of cholesterol gallstone formation. *Clinics in gastroenterology* 6:129,(1977).
- 22.- ABERNETHY D.R. and D.L. AZARNOFF: Effect of drugs which alter microsomal drug-metabolizing enzyme activity on rat hepatic cholesterol biosynthesis. *Bioche. Pharmacol.* 26:481,(1977).
- 23.- LY A.H. and W. LEVIN: The resolution and reconstitution of the liver microsomal hydroxylation system. *Bioch.Biophys. Act.* 344:205,(1974).
- 24.- ANDERSEN J.M.; and J.M. DIETSCHY: Regulation of stenol synthesis en 16 Tissues of rat. *J.Biol. Chem.* 252:3646,(1977).
- 25.- CHINCHILLA WATSON L.E.: Implicaciones del stress por drogas en el metabolismo del colesterol. *Publicaciones Centro de Docencia e Investigación, C.C.S.S. Set.* 1978.
- 26.- E. GINTER: "The role of Vitamin C in cholesterol catabolism and atherogenesis". Public by Veda, Vydeatelstvo Slovensky Akademie Vied, Bratisleve (1975). Czechoslovakia. Referencia citada por: R.E. Hughes; Vitamin C and cholesterol metabolism. *J. Hum.Nutrit* 30:315,(1976).
- 27.- ZANNONI V.G., E.J. FLYNN and M. LYNCH: Ascorbic acid and drug metabolism. *Bioch. Pharmacol.* 21:1377,(1972).