

El tamaño y la composición de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se modifican en la rata por una dieta suplementada con aguacate «Hass» (Persea americana Miller)

Óscar Pérez Méndez,^{*,**} Lizbeth García Hernández*

Resumen

Objetivo: Establecer cuáles son los efectos de la inclusión de aguacate en la dieta sobre la estructura de las HDL, y sobre la enzima asociada a éstas, la paraoxonasa 1 (PON1). **Métodos:** Ratas Wistar macho (n = 15) recibieron aguacate en la dieta (5 g por cada 17.5 g de alimento habitual) sin modificar el consumo calórico respecto al grupo control (n = 15) que recibió alimentación habitual. Después de 5 semanas, se aislaron las HDL por ultracentrifugación y se les determinó su composición química y su diámetro. La PON1 se cuantificó espectrofotométricamente en suero usando fenilacetato como sustrato. **Resultados:** El grupo que recibió aguacate, presentó niveles de triglicéridos 27% menores que el grupo control, y el colesterol-HDL fue significativamente mayor en un 17%. El diámetro hidrodinámico de las HDL fue menor en el grupo que recibió aguacate (11.71 ± 0.8 nm) con respecto al grupo control (12.27 ± 0.26 nm, $p < 0.05$). Las HDL de los animales tratados presentaron un menor contenido de proteína total a expensas de una disminución en la apo AI y una mayor proporción de fosfolípidos. Las modificaciones estructurales de las HDL no se asociaron a cambios en la actividad de la LCAT ni de la PLTP, pero ocurrieron simultáneamente con niveles plasmáticos mayores de actividad PON1 en las ratas que recibieron aguacate (57.4 ± 8.9 vs 43.0 ± 5.6 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mL}$ suero, $p < 0.05$). **Conclusiones:** Estos

Summary

HIGH-DENSITY LIPOPROTEINS (HDL) SIZE AND COMPOSITION ARE MODIFIED IN THE RAT BY A DIET SUPPLEMENTED WITH «HASS» AVOCADO (*PERSEA AMERICANA MILLER*)

Purpose: To determine the effects of dietary avocado on HDL structure and their associated enzyme, paraoxonase 1 (PON1). **Methods:** Fifteen Wistar male rats received avocado as part of their daily meal (5 g by 17.5 g chow diet), keeping the caloric intake similar to the control group (n = 15) that received their usual chow diet. After 5 weeks, HDL were isolated by sequential ultracentrifugation and their size and chemical composition were analyzed. PON1 was determined in serum spectrophotometrically using phenylacetate as substrate. **Results:** Rats that received avocado had about 27% lower triglycerides plasma levels whereas their HDL-cholesterol was 17% higher as compared to control group. The mean HDL Stokes diameter was significantly lower in avocado group (11.71 ± 0.8 vs 12.27 ± 0.26 nm, in control group, $p < 0.05$). The HDL size decrease was associated to a lower content of protein, particularly of apo AI, with a concomitant higher proportion of phospholipids in HDL isolated from avocado group. HDL structural modifications induced by avocado were not related to modifications of LCAT and PLTP activities, but occurred in parallel with higher serum levels of PON1 activity when compared to the controls (57.4 ± 8.9 vs



* Departamento de Fisiología. INCICH.

** Grupo de Estudio en Genómica y Proteómica de Enfermedades Cardiovasculares. INCICH.

Correspondencia: Óscar Pérez Méndez. Departamento de Fisiología y Grupo de Estudio en Genómica y Proteómica de Enfermedades Cardiovasculares. Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez». (INCICH, Juan Badiano Núm. 1, Sección XVI, 14080, México, D.F.) Tel. 55732911 ext 1278, fax 55730926. E-mail: opmendez@yahoo.com

Recibido: 23 de octubre de 2006

Aceptado: 18 de diciembre de 2006

resultados apoyan la noción de que el aguacate posee propiedades antiaterosclerosas; mejora el perfil de lípidos, promueve la formación de HDL de menor tamaño, las cuales poseen probablemente un potencial antiaterogénico mayor, debido a que la actividad PON1 incrementa como consecuencia de la inclusión de aguacate en la dieta.

$43.0 \pm 5.6 \mu\text{mol/min/mL}$ serum, $p < 0.05$). **Conclusiones:** The inclusion of avocado in the diet decreased plasma triglycerides, increased HDL-cholesterol plasma levels and modified HDL structure. The latter effect may enhance the anti-atherogenic properties of HDL since PON1 activity also increased as a consequence of avocado. (Arch Cardiol Mex 2007; 77: 17-24)

Palabras clave: Lipoproteínas. Aguacate. Paraoxonasa 1. Factores de riesgo. Aterosclerosis.

Key words: Lipoproteins. Avocado. Paraoxonase 1. Risk factors. Atherosclerosis.

Introducción

La relación inversa entre las concentraciones plasmáticas de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y el riesgo de desarrollar enfermedad aterosclerosa coronaria (EAC) es bien conocida.^{1,2} Esta relación se ha atribuido al papel que desempeñan las HDL en el transporte reverso del colesterol (TRC),³ así como de otras propiedades potencialmente antiaterosclerosas; las HDL son antiinflamatorias, antioxidantes, antitrombóticas y pro-fibrinolíticas.⁴

Las HDL se remodelan continuamente en los lechos vasculares por acción de enzimas como la lecitina: colesterol acilo transferasa, y por proteínas de transporte como la proteína de transporte de fosfolípidos, y la proteína de transporte de ésteres de colesterol, esta última ausente en los murinos.⁵ Dicha remodelación intravascular da lugar a varios tipos de HDL de diferentes formas, tamaños y cargas,⁶ que además difieren en su papel cardioprotector.⁶⁻¹² En este contexto, se ha demostrado que las HDL pequeñas son las mejores aceptoras de colesterol de los tejidos periféricos y son más efectivas que las HDL grandes en evitar la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Esta última característica se ha explicado por la capacidad que tienen las HDL pequeñas para transportar paraoxonasa 1 (PON1), enzima que elimina los lipoperóxidos de las LDL.¹³

La estructura de las HDL se puede modificar por intervención farmacológica con ciprofibrato, pioglitazona o ácido nicotínico.¹⁴⁻¹⁶ Se ha sugerido que algunos alimentos como las nueces,¹⁷ proteína de pescado¹⁸ y el aguacate,^{19,20} también pueden alterar la estructura de las HDL. Sin embargo, en esos estudios no se ha hecho una caracterización detallada de las HDL. El aguacate en la dieta tiene un efecto sobre el perfil lipídico

en pacientes con dislipidemias; reduce el colesterol total y colesterol LDL y disminuye los triglicéridos.^{19,20} Asimismo, el aceite de aguacate produce una elevación del colesterol de las HDL y una disminución en la extensión de las lesiones aterosclerosas inducidas por una dieta rica en colesterol en conejos.²¹ Es posible que parte de los efectos antiaterosclerosos del aguacate se deban a que induce la formación de HDL con mayor potencial protector. Sin embargo, no se conoce el impacto del aguacate ni de sus aceites sobre los factores plasmáticos de remodelación de las HDL ni sobre la estructura de estas lipoproteínas. En el presente estudio, analizamos la estructura de la HDL en ratas cuya dieta se suplementó con aguacate. Para establecer una posible causa de los cambios estructurales observados, determinamos además la actividad LCAT y PLTP. Por último, para comenzar a explorar el potencial antiateroscleroso de las HDL que se generan por la inclusión de aguacate en la dieta, determinamos la actividad de la PON1, enzima que le confiere a las HDL su capacidad de eliminar los lipoperóxidos de las LDL.¹³

Métodos

Grupos de estudio. Se utilizaron 30 ratas Wistar macho, agrupadas en dos categorías; quince ratas entre 320 y 350 g recibieron una dieta isocalórica sustituyendo un porcentaje de su consumo calórico (70-75% del consumo total de grasas) con aguacate (*Persea americana* Miller) fresco (DCA) que se administró diariamente por medio de una sonda bucofaríngea. El grupo control consistió de un lote de 15 ratas con las mismas características que el grupo de estudio, alimentadas con croquetas de dieta habitual (DH). **Recolección de muestras.** Después de 6 semanas de intervención, se obtuvieron muestras sanguíneas en ayuno de 12 h por punción de la aorta

abdominal bajo anestesia con pentobarbital (45 mg/100 g de peso). Los animales se sacrificaron posteriormente por dislocación cervical. Las muestras se colectaron en tubos con heparina (concentración final 20 UI/mL de sangre) o tubos secos y el plasma o el suero se separaron inmediatamente por centrifugación. Para la determinación del perfil de lípidos y HDL se utilizaron muestras frescas de plasma. El resto de las muestras se separó inmediatamente en alícuotas que se conservaron a -70°C para la determinación de PLTP, LCAT y PON1.

Análisis de laboratorio. El colesterol total, los triglicéridos y fosfolípidos se determinaron mediante métodos enzimáticos colorimétricos comerciales. El colesterol-LDL y el colesterol-HDL fueron determinados directamente por ultracentrifugación secuencial con el reactivo de colesterol total. Los coeficientes de variación de estos métodos fueron menores al 4%. Para la determinación de la composición en lípidos de las HDL se incrementó la proporción de muestra con respecto al reactivo hasta en 1:5.

Separación y caracterización de las HDL. Las HDL se aislaron por ultracentrifugación secuencial según el método que hemos descrito previamente.²² Las HDL se dializaron intensamente contra una solución amortiguadora Tris 0.09 M – ácido bórico 0.08 M – EDTANa₂ 3mM, pH = 8.35 (TBE).

Posteriormente, se llevó a cabo una electroforesis en gradiente 4-30% de gel de poliacrilamida en condiciones no desnaturizantes, usando como referencia, marcadores proteicos calibrados en diámetro molecular (Tiroglobulina 17.0 nm, ferritina 12.2 nm, catalasa 10.4 nm, lactato deshidrogenasa 8.1 nm y albúmina 7.1 nm; Amersham Pharmacia Biotech, Buckinghamshire, UK). La cantidad de proteína total se cuantificó por una modificación del método de Lowry.²³ Las bandas de proteína HDL se tiñeron con azul de Coomassie R-250 y el diámetro promedio se determinó por densitometría óptica.²² Para estimar el contenido relativo de apolipoproteínas, se realizó una electroforesis de las HDL en gradiente de poliacrilamida 4-21%, se tiñó con azul de Coomassie R250, y el gel se analizó por densitometría óptica. Los resultados se expresan como el porcentaje que representa el área bajo la curva de cada apolipoproteína con referencia a la sumatoria de las áreas de todas las apolipoproteínas-HDL.

Determinación de la actividad LCAT. Se realizó utilizando como sustrato proteoliposomas mar-

cados con ^3H -colesterol de acuerdo al método descrito por Chen C. y Albers JJ,²⁴ con modificaciones realizadas en nuestro laboratorio.²⁵

Determinación de la actividad PLTP. La determinación de esta proteína de transporte, se realizó utilizando como donador de fosfolípidos, vesículas unilaminares de fosfolípidos preparadas por medio de un disruptor ultrasónico según hemos descrito previamente,²⁶ marcadas con fosfatidilcolina tritiada. Para la transferencia, se mezclaron 10 μL de liposomas marcados, 30 μL de plasma (que aporta HDL las cuales participan en la transferencia como las partículas aceptoras de fosfolípidos) y 40 μL de ácido iodoacético. La mezcla se incubó 30 min a 37°C y la reacción se detuvo por adición de heparinato de manganeso (precipitante de las vesículas de fosfolípidos) a una concentración final de 445 UI/mL. Se contó la radiactividad en 500 μL de sobrenadante. Los resultados se reportaron como tasa de transferencia en porcentaje de radiactividad transferida por hora, corregida por un blanco de reactivo.

Determinación de la actividad de la PON1. La actividad de la PON1 se determinó usando 1M de fenilacetato como sustrato en un amortiguador 20 mM Tris-HCl, pH 8.0, conteniendo 0.9 mM CaCl₂ a 25°C . El fenol formado por la hidrólisis catalizada por la PON1 contenida en 10 μL de suero se cuantificó espectrofotométricamente a 270 nm asumiendo un coeficiente de extinción molar de $1,310 \text{ mol L}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Una unidad de la actividad enzimática, denominada actividad arilesterasa, es equivalente a 1 μmol de fenilacetato hidrolizado por minuto por mL de plasma.²⁷

Resultados

Las ratas control recibieron en promedio 20 g de alimento comercial diario, mientras el grupo que recibió aguacate, consumió en promedio 17.5 g diarios de croquetas comerciales y 5 g diarios del fruto. La composición y los nutrientes aportados por cada dieta se presentan en la *Tabla I*. El promedio del peso a las 5 semanas de estudio, así como los lípidos de los dos grupos se muestran en la *Tabla II*. Con respecto a las ratas control, el grupo que recibió aguacate presentó niveles significativamente menores en plasma de triglicéridos (-27.6% , $p < 0.05$) y niveles promedio superiores de colesterol-HDL ($+17.1\%$, $p < 0.05$). Asimismo, se observó una tendencia del colesterol-LDL a ser menor en 17.4% en el gru-

Tabla I. Comparación de las dietas utilizadas en el estudio.

	Dieta habitual (DH) 20 g	Dieta suplementada con aguacate (DCA) 17.5 g + 5 g aguacate
Humedad %	10	74.0
Fibra (g)	1.04	0.905
Energía (kcal.)	68	68.5
Hidratos de carbono (g)	-----	0.24
Proteínas totales (g)	4.68	4.175
Grasas totales (g)	1.06	1.5
Colesterol (mg)	5.48	5.2
Calcio (mg)	200	176.2
Fósforo (mg)	125.2	111.65
Hierro (mg)	36.7	34.76
Magnesio (mg)	41.2	38.3
Sodio (mg)	70.4	61.8
Potasio (mg)	220	222.7
Zinc (mg)	1.4264	1.2691
Retinol (mg)	6	10
Ácido ascórbico (mg)	-----	0.7
Tiamina (mg)	0.3	0.267
Riboflavina (mg)	0.136	0.126
Niacina (mg)	1.62	1.5125
Piridoxina (mg)	0.118	0.117
Ácido fólico (μ g)	102	93.35

Las dietas fueron utilizadas durante 5 semanas, las cuales se fueron ajustando de acuerdo a las necesidades de cada animal, tomando en cuenta su crecimiento.

Tabla II. Peso y lípidos de los grupos utilizados en el estudio.

	DH (n = 15)	DCA (n = 15)
Peso inicial (g)	249.0 \pm 8.0	244.0 \pm 11.1
Peso final (g)	395.0 \pm 9.8	392.0 \pm 13.6
Triglicéridos (mg/dL)	69.0 \pm 25.0	50.0 \pm 9.4*
Colesterol (mg/dL)		
Total	73.0 \pm 7.0	71.0 \pm 10.9
LDL	23.0 \pm 9.8	20.0 \pm 8.5
HDL	35.0 \pm 8.6	41.0 \pm 6.7*

Los valores expresan la media \pm D.E. * t de Student, $p < 0.05$

po que recibió aguacate, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0.45$).

Los niveles plasmáticos mayores de colesterol-HDL sugieren modificaciones en el metabolismo de estas lipoproteínas provocados por el aguacate en la dieta. En consecuencia, determinamos inicialmente el tamaño y composición de las HDL de nuestros grupos de estudio. En la *Figura 1* se muestra un gel representativo y los correspondientes densitogramas para la determinación del diámetro de las HDL. El perfil de tamaños de las HDL de las ratas control presenta dos poblaciones de HDL, una con un diámetro promedio de 12.27 ± 0.26 nm, que fue la más abundante y la

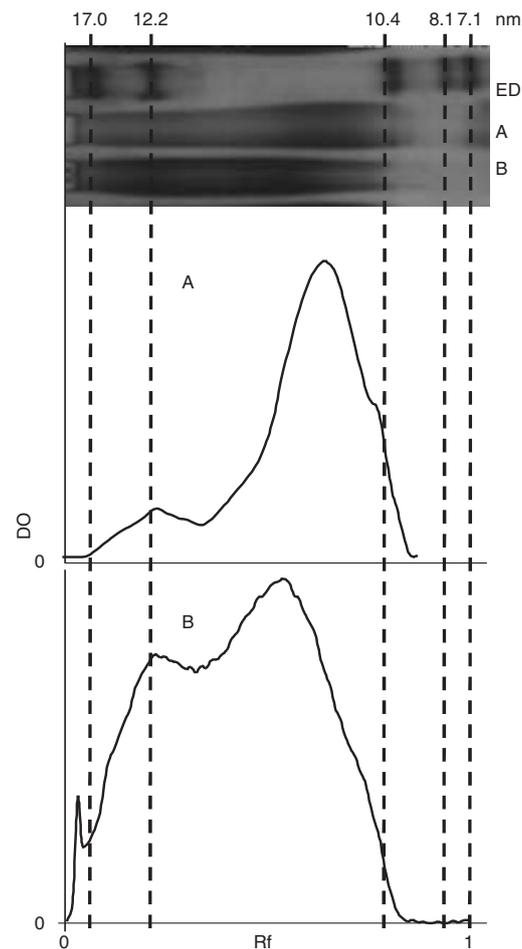


Fig. 1. Análisis de densitometría óptica del corrimiento electroforético de las HDL en gradiente de poliacrilamida. Las proteínas de las HDL totales ($1.063 < \rho < 1.21$ g/mL) fueron teñidas con azul de Coomassie (imagen en la parte superior) y el barrido densitométrico se presenta en la parte inferior de la figura. El eje vertical representa la densidad óptica en unidades arbitrarias de absorbancia a 600 nm. Los valores de Rf mostrados están calculados con base en la distancia de migración electroforética de la tiroglobulina (Rf = 0) y de la albúmina humana (Rf = 1). Las posiciones de los estándares de proteínas de diámetros de Stokes conocidos (ED) se indican en la parte superior y con las líneas verticales discontinuas. Los perfiles presentados corresponden a muestras representativas del grupo de animales que recibió aguacate en la dieta (A) y del grupo control (B).

segunda, de menor abundancia, con un diámetro promedio de 12.65 ± 0.13 nm. En contraste, en el grupo que recibió aguacate el pico correspondiente a las HDL de mayor tamaño prácticamente no se observa; las HDL se distribuyen en un intervalo más estrecho de tamaños, y el pico máximo de la población principal de HDL se localiza en

11.71 ± 0.8 nm. La diferencia del diámetro principal de las HDL entre las ratas control y las tratadas con aguacate es estadísticamente significativa (prueba t, $p < 0.05$).

La composición de apolipoproteínas en las HDL se determinó por medio de una electroforesis SDS-PAGE según se indica en la sección de métodos. La DCA induce a una reducción discreta pero significativa de la proporción de apo AI de las HDL, mientras que las demás apolipoproteínas se mantienen en proporciones similares en ambos grupos (Tabla III). En congruencia con el decremento de apo AI, la proporción de la proteína total de las HDL en el grupo DCA también fue menor en comparación con el grupo control. De manera concomitante, los fosfolípidos HDL fueron significativamente más elevados en el grupo DCA (Tabla III).

Tabla III. Composición química y proporción relativa de apolipoproteínas de las HDL.

	DH (n = 15) %	DCA (n = 15) %
Colesterol libre	2.3 ± 1.7	3.8 ± 1.6
Colesterol esterificado	28.8 ± 5.8	30.0 ± 4.1
Triglicéridos	1.4 ± 1.2	2.5 ± 0.7
Fosfolípidos	20.1 ± 1.7	28.1 ± 2.9*
Apolipoproteínas totales	48.3 ± 3.4	40.3 ± 5.6*
Proporción relativa de apolipoproteínas:		
Apo AI	68.1 ± 5.5	63.8 ± 4.8*
Apo AII	4.7 ± 3.9	3.9 ± 3.4
Apo AIV	8.7 ± 5.7	9.3 ± 7.7
Apo E	13.4 ± 8.9	15.5 ± 11.3
Apo C's	5.2 ± 3.2	4.3 ± 3.4

Las proporciones de lípidos y proteínas totales están expresadas como el porcentaje del total de la masa seca de las lipoproteínas. La proporción relativa de apolipoproteínas indica el porcentaje de la masa proteica total que representa cada una de ellas. Los valores expresan la media ± D.E. * t de Student, $p < 0.05$

Tabla IV. Actividades LCAT, PLTP y paraoxonasa (PON1) en los grupos de estudio.

n	DH 15	DCA 15
PLTP (% transferencia)	8.7 ± 4.4	9.4 ± 5.3
LCAT (nmol de CE/h/mL plasma)	23.5 ± 7.9	26.3 ± 15.2
PON1 (μmol/min/mL suero)	43.0 ± 5.6	57.4 ± 8.9*

Los valores expresan la media ± D.E. * Prueba t, $p < 0.05$. LCAT: lecitina:colesterol acilo transferasa. PLTP: proteína de transporte de fosfolípidos; la actividad PLTP se expresa como el % de fosfolípidos transferidos a las partículasceptoras (HDL) por hora y por 30 μL de plasma

Las modificaciones estructurales de las HDL inducidas por el aguacate, pueden tener su origen en variaciones de las actividades de las diferentes enzimas y proteínas de transporte que participan en la remodelación intravascular de estas lipoproteínas. Por esta razón determinamos la actividad LCAT y PLTP, las cuales no sufren modificación por la inclusión de aguacate en la dieta (Tabla IV).

Otra consecuencia de las modificaciones estructurales de las HDL es su capacidad para transportar paraoxonasa. La actividad de esta enzima fue 33% mayor en el grupo DCA que en el control, y la diferencia fue estadísticamente significativa (Tabla IV).

Discusión

En el presente estudio, hemos puesto de manifiesto que la inclusión de aguacate en la dieta mejora el perfil lipídico, modifica de manera significativa la estructura de las HDL e induce una mayor actividad de la PON1 plasmática. Como consecuencia de su elevado contenido en triglicéridos (13.5 g/100 g del fruto), el aporte energético del aguacate (144 kcal/100 g), tenía que tomarse en consideración para realizar nuestro estudio. Por lo anterior diseñamos una dieta isocalórica, tomando en cuenta el consumo calórico promedio de los animales experimentales, para ajustar la cantidad de alimento que debían recibir después de administrarles 5 g de aguacate. Tomando en cuenta que el peso corporal fue similar en ambos grupos a lo largo del estudio, podemos afirmar que la suplementación de parte de la dieta con aguacate, no modificó el desarrollo de los animales. De esta manera, los cambios lipídicos observados son consecuencia directa de la ingesta de aguacate y no se generan por desórdenes alimentarios.

El perfil de lípidos en el grupo de ratas que recibió aguacate fue mejor que el grupo control; triglicéridos en menor concentración y colesterol-HDL en niveles significativamente mayores. Estos resultados concuerdan con observaciones hechas en estudios previos con humanos,¹⁹ sugiriendo que la especie animal seleccionada tiene una respuesta similar a la inclusión de aguacate en la dieta.

Los niveles mayores de colesterol-HDL en el grupo que recibió aguacate, sugiere una modificación del metabolismo de estas lipoproteínas. En una primera etapa, nuestro enfoque fue determinar si los diferentes elementos constitutivos de las HDL se modifican durante el tratamiento.

En cuanto al contenido de lípidos, destaca la mayor proporción de fosfolípidos-HDL en las ratas que recibieron aguacate; estos lípidos son componentes de superficie de la lipoproteína al igual que el colesterol libre y las apolipoproteínas.²⁸ Por lo tanto un aumento importante de un componente de superficie, sin alteraciones de los lípidos de núcleo (triglicéridos y ésteres de colesterol), se puede explicar con el decremento de otro componente de superficie y/o por un aumento de tamaño. En este estudio, el decremento de proteínas-HDL, en particular de apo AI, es consistente con el aumento de fosfolípidos. Sin embargo, además la sustitución de apo AI por fosfolípidos en la superficie de la lipoproteína, el aguacate induce una reducción significativa del tamaño de la partícula. En este sentido, algunas evidencias científicas sugieren que HDL pequeñas poseen un potencial antiaterogénico superior al de las partículas de mayor tamaño tipo HDL2; las partículas HDL pequeñas son los mejores aceptores de colesterol,¹² y poseen mejores propiedades antioxidantes que las HDL de mayor tamaño.^{10,11} Evidencias indirectas también sugieren que las HDL pequeñas son más antiaterogénicas que las partículas grandes; sujetos con hipoalfalipoproteinemia severa (colesterol-HDL < 15 mg/dL) sin historia personal ni familiar de enfermedad aterosclerosa coronaria, presentan una proporción muy elevada de HDL pequeñas.²⁹⁻³¹ Adicionalmente, fármacos antiaterosclerosos como el ciprofibrato y la pioglitazona, desplazan la distribución de tamaños HDL hacia partículas de menor tamaño.^{14,15} Por lo anterior, nuestros resultados sugieren que el aguacate podría aumentar las propiedades antiaterosclerosas de las HDL a través de favorecer la génesis de partículas de menor diámetro que en el grupo control. Los niveles de actividad PON1 más elevados en el grupo que recibió aguacate en la dieta apoyan esta sugerencia, ya que se ha demostrado que entre menor el tamaño de la partícula HDL más cantidad de PON1 pueden transportar.^{10,11} Existen algunas evidencias, sobre todo de tipo epidemiológico, que sugieren que la fracción protectora de las HDL está en las partículas más grandes tipo HDL2; los pacientes con enfermedad aterosclerosa coronaria tienen colesterol de HDL2 en niveles plasmáticos menores que los sujetos control.^{32,33} Además, en la diabetes mellitus tipo 2, las HDL son pequeñas, incluso desde etapas tempranas de la enfermedad.⁹ En con-

traste con esta posición, y con base en: 1) el incremento de la actividad PON1 y 2) la demostración de que el aguacate tiene efectos antiaterosclerosos,¹⁹⁻²¹ nuestro estudio aporta argumentos adicionales, sin pretender ser demostrativos, que soportan el papel antiaterogénico de las HDL pequeñas tipo HDL3 sobre las HDL2.

Debido a que las modificaciones de tamaño de las partículas por el aguacate pueden tener su origen en cambios del metabolismo intravascular de las HDL, decidimos cuantificar la actividad de dos de los factores de remodelación intravascular que mayor impacto tienen, la LCAT y la PLTP. Nuestros resultados demuestran que la modificación en el tamaño de las HDL no tiene su origen en alteraciones de las actividades de estas dos proteínas de remodelación. Estudios de nuestro laboratorio han demostrado que un incremento importante en la síntesis de HDL se acompaña de partículas pequeñas.^{14,15} Por otra parte, una síntesis lenta, se asocia con HDL grandes.²² Por lo tanto, un incremento en la tasa de síntesis de la apo AI de las HDL inducido por el aguacate podría entonces explicar los cambios en el tamaño principal de estas lipoproteínas. La validez de esta hipótesis tiene que ser demostrada en estudios posteriores.

Los beneficios del aguacate a nivel de perfil de lípidos, de tamaños de HDL y de PON1, ocurren en ausencia de CETP, ya que a diferencia del humano, la rata no expresa actividad de esta proteína de transporte.⁵ En consecuencia, no sería prudente tratar de extrapolar al humano los efectos del aguacate observados en este estudio. Sin embargo, tomando en cuenta esta diferencia entre los murinos y los humanos, y los resultados de este estudio, existe la posibilidad de potenciar el efecto de la nueva generación de fármacos inhibidores de la CETP con la inclusión de aguacate en la dieta de los pacientes que reciban este tipo de medicamentos. El efecto benéfico potencial de la combinación de un inhibidor CETP y aguacate dietario tiene que ser analizada en estudios futuros.

En resumen, en este estudio demostramos que la inclusión del aguacate en una dieta isocalórica, mejora el perfil de lípidos y disminuye el tamaño de las HDL. Estos cambios estructurales se asocian a un incremento de la actividad PON1, sugiriendo que las HDL mejoran en su potencial antioxidante por el aguacate. Por último, los cambios estructurales no se relacionan con modificaciones de las actividades LCAT y PLTP en plasma. Determinar cuál o cuáles son los com-

ponentes del aguacate que inducen estos cambios en las HDL, así como el mecanismo preciso que lleva a la génesis de HDL pequeñas, es motivo de estudios ulteriores.

Agradecimientos

Nuestro reconocimiento al Dr. JM Farías por la crítica constructiva a este trabajo y por su apoyo tutelar a LGH.

Referencias

1. ASSMANN G, SCHULTE H, VON ECKARDSTEIN A, HUANG Y: *High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk: the PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport*. *Atherosclerosis* 1996; 124: S11-S20.
2. SHAH PK, KAUL S, NILSSON J, CERCEK B: *Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins an idea whose time for testing is coming, part I*. *Circulation* 2001; 104: 2376-2386.
3. VON ECKARDSTEIN A, NOFER JR, ASSMANN G: *High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 13-27.
4. NOFER JR, KEHREL B, FOBKER M, LEVKAU B, ASSMANN G, VON ECKARDSTEIN A: *HDL and arteriosclerosis: beyond reverse cholesterol transport*. *Atherosclerosis* 2002; 161: 1-16.
5. OSCHRY Y, EISENBERG S: *Rat plasma lipoproteins: re-evaluation of a lipoprotein system in an animal devoid of cholesteryl ester transfer activity*. *J Lipid Res* 1982; 23: 1099-1106.
6. SVIRIDOV D, NESTEL P: *Dynamics of reverse cholesterol transport: protection against atherosclerosis*. *Atherosclerosis* 2002; 161: 245-254
7. SKINER ER: *High-density lipoprotein subclasses*. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5: 241-247.
8. LAMARCHE B, UFFELMAN KD, STEINER G, BARRETT PH, LEWIS GF: *Analysis of particle size and lipid composition as determinants of the metabolic clearance of human high density lipoproteins in a rabbit model*. *J Lip Res* 1998; 39: 1162-1172.
9. PÉREZ-MÉNDEZ O, TORRES-TAMAYO M, POSADAS-ROMERO C, VIDAURE GARCÉS V, CARREÓN-TORRES E, MENDOZA-PÉREZ E, ET AL: *Abnormal HDL subclasses distribution in overweight children with insulin resistance or type 2 diabetes mellitus*. *Clin Chim Acta* 2006, in press. Jul 14; [Epub ahead of print]
10. DEAKIN S, LEVIEV I, GOMARASCHI M, CALABRESI L, FRANCESCHINI G, JAMES RW: *Enzymatically active paraoxonase-1 is located at the external membrane of producing cells and released by a high affinity, saturable, desorption mechanism*. *J Biol Chem* 2002; 277: 4301-4308.
11. KONTUSH A, CHANTEPIE S, CHAPMAN MJ: *Small, dense HDL particles exert potent protection of atherogenic LDL against oxidative stress*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1881-1888.
12. CASTRO GR, FIELDING CJ: *Early incorporation of cell-derived cholesterol into pre- β -migrating high density lipoprotein pathway*. *Biochemistry* 1988; 27: 25-29.
13. AVIRAM M, HARDAK E, VAYA J, MAHMOOD S, MILO S, HOFFMAN A, ET AL: *Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions: PON1 esterase and peroxidase-like activities*. *Circulation* 2000; 101: 2510-2517.
14. HUESCA C, LUC G, DUHAL N, LACROIX B, FRUCHART J, PÉREZ-MÉNDEZ O: *Ciprofibrate increases synthesis and catabolism of HDL apo AI and AII in patients with hypertriglyceridemia* (Abstract). *Atherosclerosis suppl* 2004; 5: 64.
15. CARREÓN-TORRES E, JUÁREZ-MEAVEPENA M, CARDOSO-SALDANA G, GÓMEZ CH, FRANCO M, FIEVET C, ET AL: *Pioglitazone increases the fractional catabolic and production rates of high-density lipoproteins apo AI in the New Zealand white rabbit*. *Atherosclerosis* 2005; 181: 233-240.
16. KUVIN JT, DAVE DM, SLINNEY KA, MOONEY P, PATEL AR, KIMMELSTIEL CD, ET AL: *Effects of extended-release niacin on lipoprotein particle size, distribution, and inflammatory markers in patients with coronary artery disease*. *Am J Cardiol* 2006; 98: 743-745.
17. ALMARIO RU, VONGHAVARAVAT V, WONG R, KASIM-KARAKAS SE: *Effects of walnut consumption on plasma fatty acids and lipoproteins in combined hyperlipidemia*. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 72-79.
18. AIT-YAHIA D, MADANI S, PROST J, BOUCHENAK M, BELLEVILLE J: *Fish protein improves blood pressure but alters HDL2 and HDL3 composition and tissue lipoprotein lipase activities in spontaneously hypertensive rats*. *Eur J Nutr* 2005; 44: 10-17.
19. CARRANZA-MADRIGAL J, ALVIZOURI-MUÑOZ M, ALVARADO-JIMÉNEZ MR, CHÁVEZ-CARVAJAL F, GÓMEZ M, HERRERA JE: *Effects of avocado on the level of blood lipids in patients with phenotype II and IV dyslipidemias*. *Arch Inst Cardiol Mex* 1995; 65: 342-348.
20. LOPEZ LEDESMA R, FRATI MUNARI AC, HERNANDEZ DOMINGUEZ BC, CERVANTES MONTALVO S, HERNANDEZ LUNA MH, JUAREZ C, ET AL: *Monounsaturated fatty acid (avocado) rich diet for mild hypercholesterolemia*. *Arch Med Res* 1996; 27: 519-523.
21. ALVIZOURI MUÑOZ M, CORRAL COSSIO A., RODRÍGUEZ BARRÓN A, CHÁVEZ CARVAJAL F: *El aceite de*

- aguacate en la prevención de aterosclerosis experimental inducida con colesterol. Aterosc Prev Cardio* 2001; 4: 92-98.
22. HUESCA-GÓMEZ C, FRANCO M, LUC G, MONTANO LF, MASSO F, POSADAS-ROMERO C, PEREZ-MENDEZ O: *Chronic hypothyroidism induces abnormal structure of high-density lipoproteins and impaired kinetics of apolipoprotein A-I in the rat. Metabolism* 2002; 51: 443-450.
 23. LOWRY OH, ROSEBROUGH HJ, FARR AL: *Protein measurement with the folin phenol reagent. J Biol Chem* 1951; 193: 265-275.
 24. CHEN C, ALBERS JJ: *Characterization of proteoliposome containing apolipoprotein A-I: a new substrate for the measurement lecithin cholesterol acyltransferase activity. J Lipid Res* 1982; 23: 680-691.
 25. HUESCA-GÓMEZ C, CARREÓN-TORRES E, NEPOMUCENO-MEJÍA T, SÁNCHEZ-SOLORIO M, GALICIA-HIDALGO M, MEJÍA AM, ET AL: *Contribution of cholesteryl ester transfer protein and lecithin: cholesterol acyltransferase to HDL size distribution. Endocrin Res* 2004; 30: 403-415.
 26. PÉREZ-MÉNDEZ O, VANLOO B, DECOU A, GOETHALS M, PEELMAN F, VANDEKERCKHOVE J, ET AL: *Contribution of the hydrophobicity gradient of an amphipathic peptide to its mode of association with lipids. Eur J Biochem* 1998; 256: 570-579.
 27. GAN KN, SMOLEN A, ECKERSON HW, LA-DU BN: *Purification of human serum paraoxonase/arylesterase. Drug Metab Dispos* 1991; 19: 100-106.
 28. PÉREZ-MÉNDEZ O, LUC G, POSADAS-ROMERO C: *Concentraciones bajas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en plasma y enfermedad arterial coronaria. Arch Inst Cardiol Méx* 2000; 70: 312-321.
 29. PEREZ-MENDEZ O, BRUCKERT E, FRANCESCHINI G, DUHAL N, LACROIX B, BONTE JP, SIRTORI C ET AL: *Metabolism of apolipoproteins AI and AII in subjects carrying similar apoAI mutations, apoAI Milano and apoAI Paris. Atherosclerosis* 2000; 148: 317-325.
 30. ELKHALIL L, MAJD Z, BAKIR R, PEREZ-MENDEZ O, CASTRO G, POULAIN P, ET AL: *Fish-eye disease: structural and in vivo metabolic abnormalities of high-density lipoproteins. Metabolism* 1997; 46: 474-483.
 31. PEREZ-MENDEZ O, CASTRO G, FRUCHART J, LUC G: *Kinetic and metabolic studies of apo A-I and apo A-II in a hypoalphalipoproteinemic patient (Abstract). Eur J Neurol (suppl 2)* 1995; 2: 77.
 32. MORGAN J, CAREY C, LINCOFF A, CAPUZZI D: *High-density lipoprotein subfractions and risk of coronary artery disease. Curr Atheroscler Rep* 2004; 6: 359-365.
 33. FREEDMAN DS, OTVOS JD, JEYARAJAH EJ, BARBORIAK JJ, ANDERSON AJ, WALKER JA: *Relation of lipoprotein subclasses as measured by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy to coronary artery disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1046-1053.

