

L-Carnitina en la disminución de la hipercolesterolemia y la regresión de la aterosclerosis

Maritza F. Díaz, Julio A. Urbina,* Flor López* y Frank Hernández.

Centro de Investigaciones del Ozono, Centro de Investigaciones del Ozono, Calle 230 # 1313 y Avenida 15, Siboney, Playa, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Apartado Postal 6880, Ciudad de La Habana, Cuba, *Centro de Bioquímica y Biofísica, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Caracas, Venezuela.

Recibido: 20 de mayo de 1998. Aceptado: 13 de junio de 1998.

Palabras clave: aterosclerosis, efecto hipolipemiente, ácidos grasos, colesterol esterificado, LCAT.
Key words: atherosclerosis, hypolipemic effect, fatty acids, esterified cholesterol, LCAT.

RESUMEN. La L-carnitina desempeña un importante papel en el traslado de los ácidos grasos de cadena larga hacia el interior de la mitocondria. Recientemente, ha sido demostrado que este compuesto presenta un marcado efecto hipocolesterolemizante cuando se administra conjuntamente con una dieta rica en lípidos. Se estudiaron los efectos farmacológicos del suplemento de L-carnitina [80 mg/(kg · d)] sobre la hipercolesterolemia y las lesiones ateroscleróticas establecidas mediante la alimentación de conejos con dieta rica en colesterol. El suministro de esta dieta aterogénica durante 126 d provocó elevadas concentraciones de colesterol sanguíneo [(18,43 ± 6,77) g/L, n = 6] y de lesiones ateroscleróticas (50,25 %) en la capa íntima de la aorta. El suplemento de L-carnitina junto a esta dieta disminuyó la acumulación de colesterol en sangre [(10,39 ± 2,07) g/L, n = 6] y las lesiones ateroscleróticas de la aorta (44,25 %). A partir del establecimiento de la hipercolesterolemia y el daño aterosclerótico de la aorta, se substituyó la dieta aterogénica por dieta estándar y se estudió el efecto de la L-carnitina en la regresión de estos eventos durante 65 d. El suplemento de L-carnitina en esta etapa produjo notables incrementos en triglicéridos de la fracción modificada VLDL + LDL y la esterificación del colesterol en la HDL, también se observaron cambios en la composición de ácidos grasos del colesterol esterificado y significativa regresión de las placas ateroscleróticas. Estos resultados muestran un efecto positivo de la L-carnitina sobre la reducción de la hipercolesterolemia y la regresión de placas fibrosas.

ABSTRACT. L-carnitine plays an important role in the mitochondrial uptake of long chain fatty acids in mammals. It has recently been shown that this compound has a marked cholesterol-lowering effect when it is used in conjunction with lipid rich diet. The pharmacological effects of supplementation of [80 mg/(kg · d)] on established hypercholesterolemia and atherosclerotic lesions were studied in cholesterol-fed rabbits. The administration of this atherogenic diet during 126 d provoked high level of blood cholesterol [(18,43 ± 6,77) g/L, n = 6] and atherosclerosis (50,25 %) on the aorta intima layer. L-carnitine supplementation together with this diet decreased the blood cholesterol [(10,39 ± 2,07) g/L, n = 6] and the aorta atherosclerotic lesions (44,25 %). After hypercholesterolemia and aortic danger were established, the atherogenic diet was substituted for standard diet and the L-carnitine effect on the regression of these events was studied during other 65 d. The L-carnitine supplementation in this stage produced remarkable increase in triglycerides from VLDL+LDL modified fraction and esterification process of cholesterol from HDL; at the same time changes in fatty acids composition esterified to cholesterol and significant regression atherosclerotic plaque were observed. These results show a L-carnitine positive effect on hypercholesterolemia reduction and aortic fatty streaks.

INTRODUCCION

La L-carnitina es una sustancia natural del organismo humano, la cual está presente en todas las células donde desarrolla un papel fundamental en el transporte de los ácidos grasos de cadena larga desde el citoplasma celular al interior de la mitocondria, permitiendo la β -oxidación.¹

Se ha encontrado que la L-carnitina es una sustancia capaz de disminuir las concentraciones circulantes de triglicéridos, ácidos grasos libres, colesterol y fosfolípidos e incrementar las concentraciones de proteínas de las fracciones IDL, LDL y HDL.² Mondola y col.³ reportaron que la L-carnitina es capaz de restaurar la concentración normal y el patrón de las lipoproteínas plasmáticas en ratas alimentadas con dieta rica en colesterol. La reducción del colesterol total plasmático y la elevación del colesterol de la HDL, han sido observadas en algunos grupos de pacientes que han recibido terapias con L-carnitina.^{4,5} La L-carnitina también ha sido reportada como una sustancia que disminuye la acumulación de colesterol plasmático en los conejos alimentados con dieta rica en colesterol,⁶ pero no en la hipercolesterolemia espontánea de los conejos Watanabe,⁷ ni tiene efecto sobre el colesterol sanguíneo de conejos normales.⁸ Es por tales motivos importante conocer si el suplemento de L-carnitina presenta efectos sobre la hipercolesterolemia y la

ateromatosis establecidas previamente.

El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto farmacológico de la L-carnitina en la hipercolesterolemia y sobre las lesiones ateroscleróticas inducidas en conejos a través de manipulación dietética.

MATERIALES Y METODOS

Dieta y tratamiento de los animales

Se emplearon 24 conejos machos de la raza Nueva Zelanda albinos, los cuales fueron alimentados con agua *ad libitum* y con 100 g diarios de dieta rica en colesterol, la cual consistió en una dieta basal estándar (Alimentos Protinal C.A., Valencia, Venezuela), a la cual se le adicionó 0,5 % de colesterol (Sigma Company; 95 % de pureza) disuelto en 10 % de aceite de maíz (Maizete, Refinadora de maíz Venezolana C.A., Aragua, Venezuela). La L-carnitina (Laboratorios Elmor S.A. Caracas, Venezuela) fue suministrada lentamente con una cánula de acero inoxidable con punta roma, en una dosis diaria de 80 mg/kg de peso corporal.

Después del período de adaptación, los conejos fueron divididos en cuatro grupos:

1. Seis conejos con dieta rica en colesterol más suplemento de L-carnitina por 126 d.

2. Seis conejos con dieta rica en colesterol por 126 d más 65 d con dieta basal estándar.

3. Seis conejos con dieta rica en colesterol por 126 d más 65 d con dieta basal estándar más suplemento de L-carnitina.

C. Seis conejos con dieta rica en colesterol por 126 d.

Separación de lipoproteínas

El plasma fue separado por centrifugación a 1 500 r · min⁻¹ por 15 min a temperatura ambiente. Se procedió a hacer un *pool* de plasma de cada grupo de conejos. Las lipoproteínas fueron separadas por ultracentrifugación diferencial⁸ a 110 000 g a 20 °C en un rotor Beckman 60-T1. El proceso de obtención de las diferentes lipoproteínas del plasma ha sido descrito en detalle por Camejo y col.⁹ Las fracciones separadas fueron dializadas exhaustivamente en una disolución reguladora de fosfato de sodio a pH 7,4.

Análisis lipídico

Los análisis de los componentes lipídicos de las fracciones de lipoproteínas fueron realizados por los métodos siguientes: Bowman and Wolf¹⁰

para la determinación de colesterol y sus ésteres después de su separación por cromatografía de capa fina, Biggs y col.¹¹ para la determinación de triglicéridos, Beveridge and Johson¹² para la determinación de fosfolípidos y Schacterle and Pollack¹³ para la determinación de proteínas.

En el estudio de las lipoproteínas por electroforesis de agarosa de las diferentes fracciones de lipoproteínas se encontró que las fracciones de VLDL y LDL de los conejos alimentados con dieta rica en colesterol presentan la misma movilidad electroforética, esta fracción fue analizada en estos grupos como una sola fracción VLDL+LDL modificada lo que coincide con los resultados reportados por Camejo y col.⁹ En cambio, la fracción de HDL no presentó cambios en su movilidad electroforética.

Cromatografía Gas-Líquido

Los ésteres metílicos de los ácidos grasos de las diferentes fracciones obtenidas por ultracentrifugación fueron preparados por transesterificación directa.¹⁴ Los ésteres de colesterol fueron separados por cromatografía de capa fina.¹⁵ Se utilizó un cromatógrafo gaseoso de la Varian 3 700 equipado con una columna de vidrio de 180 cm de largo y 2 mm de diámetro interno, empacada con una fase estacionaria polar SILAR 10C al 10 % sobre Gas Chrom. Q, 30-200 mallas. El inyector y el detector se graduaron a 220 y 260 °C, respectivamente. La temperatura del horno fue programada desde 145 hasta 245 °C a 4 °C/min. Se utilizó el método del estándar externo para la cuantificación relativa de las áreas de los picos cromatográficos.

Cuantificación del área con lesión ateromatosa en aorta de conejos

Se removió la aorta completa (desde su inserción en el corazón hasta la bifurcación con las arterias ilíacas) en cada uno de los conejos. Se les eliminó inmediatamente la capa adventicia y se conservaron a -20 °C en una disolución fisiológica que contenía 5 mmol/L de Tris, 0,15 mol/L de cloruro de sodio, ajustada a pH 7,5 hasta su posterior análisis. Para la determinación del área lesionada en las aortas, se utilizó la técnica de tinción para lípidos según lo reportado por Willis.¹⁶ Se preparó una disolución de Oil Red O (BDH Chem., LTD) en isopropanol y ésta se llevó a un 60 % (v/v) con agua des-

tilada. Se lavaron las aortas con agua y se sumergieron por 30 min en la disolución colorante. Después de teñidas, las aortas fueron fotografiadas para la posterior determinación del porcentaje de superficie lesionada sobre papel milimetrado mediante técnica de pesada.

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos realizados a las muestras fueron expresados como la media ± desviación estándar. Los análisis de significación estadística fueron determinados utilizando la prueba de Wilcoxon antes y después del tratamiento para la comparación intragrupos y la prueba de Mann Whitney para la comparación de cada grupo con su control en la significación intergrupos. Los valores de $p < 0,05$ fueron tomados como significativos.

RESULTADOS Y DISCUSION

Al finalizar los 126 d de alimentación con una dieta rica en colesterol (Tabla 1), se observaron diferencias estadísticamente significativas con incrementos de 16 veces para el grupo 1; 28 veces para el grupo 2 y de 23 veces para el grupo 3. Estos resultados demostraron que después de varios meses de alimentación con dieta rica en colesterol, se alcanzan estados de hipercolesterolemia equivalentes a los observados por otros autores para este modelo experimental.¹⁷⁻²¹ Sin embargo, en el grupo 1 al que se le administró L-carnitina junto con la dieta rica en colesterol, la concentración de colesterol no fue tan marcada como en los grupos 2 y 3 que no recibieron suplemento de L-carnitina en ese período.

En la fracción VLDL + LDL modificada, a los 126 d de suministrar dieta rica en colesterol (Tabla 2), la concentración de colesterol de los animales a los que se les suministró L-carnitina (grupo 1) disminuyó 36 y 45 % respecto a los grupos sin L-carnitina (grupos 2 y 3 respectivamente). También en la fracción de HDL, se observó que la concentración de colesterol del grupo 1 fue de 44 y 30 % menor que las obtenidas para los grupos 2 y 3, respectivamente. Estos resultados, junto con los presentados en la tabla 1 evidencian el efecto protector de la L-carnitina sobre la acumulación de colesterol, lo cual está de acuerdo con lo observado por otros autores⁸ sobre el efecto de la L-carnitina como agente hipolipemiante.

Para analizar el efecto de la L-carnitina en la regresión de la hiperco-

lesterolemia se compararon los valores de colesterol total plasmático sin o con suplemento de L-carnitina (grupos 2 y 3) durante 65 d después de alcanzado el estado hipercolesterolémico. Se observó que la suspensión de la dieta rica en colesterol (valores a los 191 d) producía una reducción significativa en ambos grupos (Tabla 1), siendo la disminución del grupo sin L-carnitina (grupo 2) de 3,6 veces y la del grupo con L-carnitina (grupo 3) de 5,5 veces. Aunque la disminución observada en el grupo con L-carnitina fue mayor, esta no fue estadísticamente significativa ($p = 0,1495$) respecto al grupo sin L-carnitina. El análisis a partir de las fracciones lipoproteicas arrojó que en la fracción modificada VLDL + LDL, el colesterol del grupo 2 disminuyó 4,3 veces y el del grupo 3 disminuyó 6,0 veces (Tabla 2, valores a los 191 d) al compararlos con la concentración de colesterol que tenían ambos grupos al iniciar el período de regresión (Tabla 2, valores a los 126 d). La diferencia en la disminución de ambos grupos tampoco fue estadísticamente significativa. En la fracción de HDL el grupo 2 disminuyó 2,4 veces y el grupo 3 disminuyó 2,7 veces (Tabla 2, valores a los 191 d), comparados con los valores al inicio del período de regresión (Tabla 2, valores a los 126 d).

En estudios previos realizados en humanos^{4,22} y en animales de experimentación^{6,23} se demostró que el efecto de la L-carnitina sobre la disminución de los lípidos plasmáticos tenía lugar bajo condiciones en las cuales el colesterol del plasma se elevaba como resultado de trastornos metabólicos o manipulación dietética. En este estudio, la condición hipercolesterolémica se alcanzó a través de la dieta, por lo que su suspensión produjo una disminución notablemente significativa en las concentraciones de colesterol plasmático enmascarando probablemente la significación del efecto. Para esclarecer este enmascaramiento, se analizaron las composiciones lipídicas y los ácidos grasos de las lipoproteínas del plasma obtenidas por ultracentrifugación.

El porcentaje de colesterol total obtenido en la fracción de VLDL + LDL fue de 36% para el grupo 2 y 34% para el grupo 3; y en la fracción HDL, 17% para el grupo 2 y 16% para el grupo 3. El colesterol esterificado de estas fracciones fue similar en la fracción de VLDL + LDL, pero significativamente incrementado en la HDL del grupo 3 (Fig. 1). Los fosfolí-

pidos también fueron significativamente incrementados en la fracción HDL del grupo 3 (Fig. 2). Sin embargo, los triglicéridos aumentaron notablemente en la VLDL + LDL y ligeramente en la HDL del grupo 3 de

ambas fracciones (Fig. 3). Se observó que los incrementos de triglicéridos de la VLDL + LDL y de colesterol esterificado y fosfolípidos en la HDL del grupo 3 de ambas fracciones, fueron compensados en cada

Tabla 1. Efecto de la administración de L-carnitina sobre el colesterol total plasmático en conejos hipercolesterolémicos.

Grupo	Día 0	Día 126	p (día 0)	Día 191	p (día 126)
	(g/L)				
1	0,64 ± 0,15	10,39 ± 2,07	0,027 7	-	-
2	0,58 ± 0,13	16,42 ± 5,20	0,027 7	4,49 ± 1,36	0,003 9
3	0,79 ± 0,15	18,43 ± 6,77	0,027 7	3,33 ± 1,25	0,003 9

Los resultados de la segunda y tercera columnas se expresan como $\bar{X} \pm DE$. Grupo 1. Colesterol + L-carnitina durante 126 d. Grupo 2. Colesterol durante 126 d + 65 d sin colesterol. Grupo 3. Colesterol 126 d + 65 d con L-carnitina sin colesterol.

Tabla 2. Efecto de la administración de L-carnitina sobre la concentración de colesterol de las lipoproteínas plasmáticas obtenidas por electroforesis de agarosa en conejos hipercolesterolémicos.

Grupo	Día 0	Día 126	p (día 0)	Día 191	p (día 126)
	(g/L)				
VLDL + LDL					
1	0,43 ± 0,11	9,39 ± 1,95	0,027 7	-	-
2	0,37 ± 0,13	14,62 ± 5,07	0,027 7	3,36 ± 1,39	0,027 7
3	0,51 ± 0,12	17,01 ± 6,48	0,027 7	2,82 ± 1,15	0,027 7
HDL					
1	0,21 ± 0,05	1,00 ± 0,13	0,027 7	-	-
2	0,21 ± 0,03	1,79 ± 0,13	0,027 7	0,74 ± 0,16	0,003 9
3	0,28 ± 0,07	1,42 ± 0,32	0,027 7	0,52 ± 0,15	0,010 4

Los resultados de la segunda y tercera columnas se expresan como $\bar{X} \pm DE$. Grupo 1. Colesterol + L-carnitina durante 126 d. Grupo 2. Colesterol durante 126 d + 65 d sin colesterol. Grupo 3. Colesterol 126 d + 65 d con L-carnitina sin colesterol.

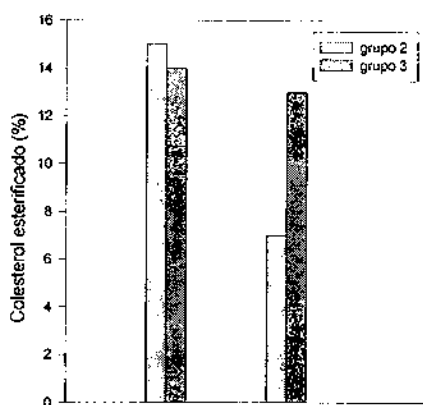


Fig. 1. Contenido porcentual de colesterol esterificado en las fracciones lipoproteicas de conejos hipercolesterolémicos después de 65 d de tratamiento con L-carnitina. Grupo 2. Colesterol durante 126 d + 65 d sin colesterol. Grupo 3. Colesterol 126 d + 65 d con L-carnitina sin colesterol.

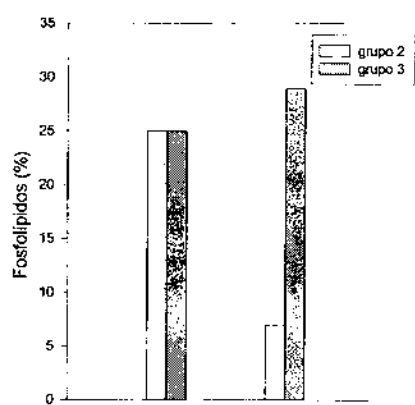


Fig. 2. Contenido porcentual de fosfolípidos en las fracciones lipoproteicas de conejos hipercolesterolémicos después de 65 d de tratamiento con L-carnitina. Grupo 2. Colesterol durante 126 d + 65 d sin colesterol. Grupo 3. Colesterol 126 d + 65 d con L-carnitina sin colesterol.

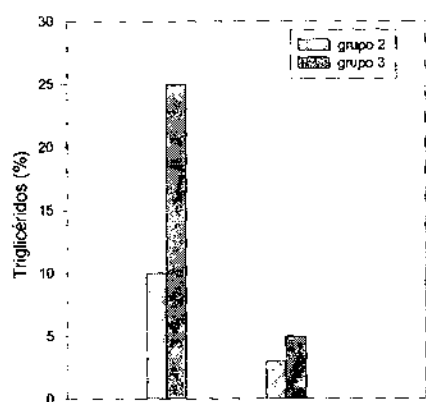


Fig. 3. Contenido porcentual de triglicéridos en las fracciones lipoproteicas de conejos hipercolesterolémicos después de 65 d de tratamiento con L-carnitina. Grupo 2. Colesterol durante 126 d + 65 d sin colesterol. Grupo 3. Colesterol 126 d + 65 d con L-carnitina sin colesterol.

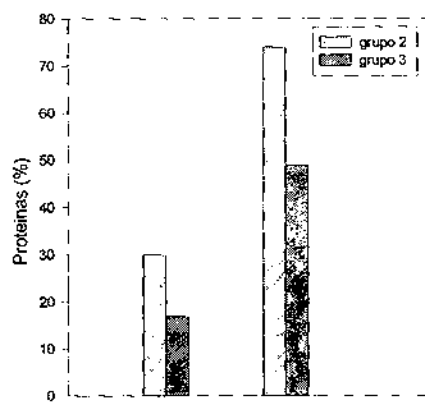


Fig. 4. Contenido porcentual de proteínas en las fracciones lipoproteicas de conejos hipercolesterolémicos después de 65 d de tratamiento con L-carnitina. Grupo 2. Colesterol durante 126 d + 65 d sin colesterol. Grupo 3. Colesterol 126 d + 65 d con L-carnitina sin colesterol.

Tabla 3. Composición en ácidos grasos totales y colesterol esterificado en la fracción VLDL + LDL de conejos hipercolesterolémicos después de 65 d de tratamiento con L-carnitina.

Grupo	C16:0*	C18:0	C18:1	C18:2	Csaturado/Cinsaturado
Ácidos grasos totales (%)					
2	28	13	28	31	0,7
3	33	10	30	27	0,8
Colesterol esterificado (%)					
2	43	28	nd	29	2,4
3	29	8	40	23	0,6

* Número de átomos de carbono: número de dobles enlaces. Csaturado/Cinsaturado: relación de ácidos grasos saturados con respecto a los insaturados. nd No detectable. Grupo 2. Colesterol durante 126 d + 65 d sin colesterol. Grupo 3. Colesterol 126 d + 65 d con L-carnitina sin colesterol.

Tabla 4. Composición en ácidos grasos totales y colesterol esterificado en la fracción HDL de conejos hipercolesterolémicos después de 65 d de tratamiento con L-carnitina.

Grupo	C16:0*	C18:0	C18:1	C18:2	Csaturado/Cinsaturado
Ácidos grasos totales (%)					
2	25	17	24	34	0,7
3	23	22	23	32	0,8
Colesterol esterificado (%)					
2	37	39	15	9	3,2
3	59	31	10	nd	9,0

* Número de átomos de carbono: número de dobles enlaces. Csaturado/Cinsaturado: relación de ácidos grasos saturados con respecto a los insaturados. nd No detectable. Grupo 2. Colesterol durante 126 d + 65 d sin colesterol. Grupo 3. Colesterol 126 d + 65 d con L-carnitina sin colesterol.

partícula por disminución del contenido de proteína (Fig. 4).

Tomando en consideración la función de transportador de ácidos

grasos que tiene la L-carnitina en los procesos de obtención de energía²⁴ y su posible papel en la inducción de la enzima esterificante lecitina-co-

lesterol aciltransferasa (α -LCAT),²⁵ es de suponer que el incremento en fosfolípidos se debe a un proceso de estabilización de la partícula de HDL, ya que el efecto de la L-carnitina sobre la esterificación del colesterol produjo una disminución de colesterol libre, asociado a la superficie de la partícula, lo que fue compensado por la entrada de fosfolípidos. Por otra parte, la fracción modificada de la LDL posee fundamentalmente la enzima β -LCAT²⁶ en lugar de α -LCAT es posible que los ácidos grasos removidos por la carnitina sean utilizados en incrementar el pool de triglicéridos y cooperar en la estabilización del núcleo de la partícula.

Con el objetivo de conocer más estrechamente el papel desempeñado por la L-carnitina en el transporte de ácidos grasos en la regresión de la hipercolesterolemia, se analizó la composición en ácidos grasos totales y colesterol esterificado de las dos fracciones lipoproteicas obtenidas a partir de conejos con elevadas concentraciones de colesterol en sangre. En la fracción de VLDL + LDL, la composición en ácidos grasos totales de la partícula fue muy similar en los animales sin o con suplemento de L-carnitina, pero en el colesterol esterificado, se observó que la L-carnitina produjo notable disminución de los ácidos saturados C16:0 y C18:0 con incrementos de los insaturados C18:1 equivalente a una marcada disminución en la relación saturados/insaturados (Tabla 3). En la fracción de HDL (Tabla 4), tampoco hubo cambios notables en la composición de ácidos grasos totales, pero en los ácidos grasos esterificados del colesterol hubo un aumento de los C16:0 en el grupo con L-carnitina provocando un marcado incremento en la relación saturados/insaturados. Tales cambios, observados solamente en los ácidos grasos esterificados del colesterol de ambas fracciones lipoproteicas evidencian que la L-carnitina tiene cierta acción en el metabolismo de esta sustancia a través de su función transportadora, potenciando la estimulación de las enzimas esterificantes y los receptores de membranas de estas partículas. Se ha planteado que los cambios en la composición de ácidos grasos de las lipoproteínas pueden guiar a cambios de su fluidez, ocasionando cambios en la actividad de las enzimas lipolíticas o en los receptores de membrana.²⁷

Los conejos alimentados con dieta rica en colesterol, acumulan este

lipido y sus ésteres en todos los tejidos del cuerpo. La aorta es uno de los órganos que muestra un incremento en el contenido de colesterol aún con moderada hipercolesterolemia inducida por la dieta.^{17,20,28} En conejos la ausencia de un mecanismo homeostático efectivo conduce a una rápida hipercolesterolemia cuando su dieta regular es administrada con colesterol.

Evidencias bioquímicas y radiográficas sugieren que el colesterol depositado *in vivo* en la íntima arterial de conejos hipercolesterolémicos aparece a partir del lumen de los vasos y más probablemente a partir de las lipoproteínas circulantes^{17,29}. Garlick y col.³⁰ demostraron que en la correlación entre el colesterol del plasma y la aterogénesis deben tomarse en consideración las propiedades estructurales y metabólicas de las partículas complejas en las cuales el colesterol es transportado en el plasma. Por tanto, si el suplemento dietético de L-carnitina tiene algún efecto sobre la hipercolesterolemia, éste debe correlacionarse con el daño de la capa íntima de las aortas.

En el grupo control (C) el hallazgo más importante fue la presencia de protuberancias que sobresalían hacia la luz de la pared arterial. Resultó notable en estas muestras la presencia de dos áreas bien diferenciadas, las que correspondieron a la placa ateromatosa y otra área sin esta formación. Al finalizar los 126 d de dieta aterogénica (Fig. 5), el grupo control tenía las aortas con el 50,25 % de daño ateromatoso; el grupo 1, el cual recibió L-carnitina junto con la dieta aterogénica presentó una superficie ligeramente menos dañada (44,25 %). El grupo 2, que no recibió

suplemento de L-carnitina había incrementado aún más el área dañada (83,5 %) de sus aortas al finalizar los 191 d de experimentación. Sin embargo, se observó que el grupo 3 tuvo una regresión marcada durante los 65 d que recibió L-carnitina, pues el área lesionada en sus aortas alcanzó solamente el 21 %, lo que equivale a una reducción del 75 %.

La característica más importante de las arterias ateroscleróticas es la acumulación de colesterol en la pared vascular como consecuencia de un desbalance en el flujo de entrada y salida del colesterol. Un incremento en el transporte inverso de colesterol es capaz de reducir las placas fibrosas y el depósito de lípidos en las aortas de conejos manipulados dietéticamente.³¹ En este estudio se evidencia que la L-carnitina fue capaz de incrementar la actividad de esterificación de la HDL y posiblemente de sus receptores de membrana produciendo un aumento en la velocidad del transporte inverso del colesterol. Además, otra evidencia experimental que relaciona el efecto de la L-carnitina sobre la hipercolesterolemia y la regresión de la ateromatosis es el hecho de que el grupo 2 tuvo una regresión espontánea de la hipercolesterolemia y sin embargo, las lesiones ateromatosas no disminuyen si no se administra L-carnitina como sucedió con el grupo 3.

CONCLUSIONES

En conclusión, estos resultados sugieren que es posible disminuir la hipercolesterolemia y las lesiones ateromatosas mediante el suplemento de L-carnitina.

BIBLIOGRAFIA

- Bremer J. Carnitine-metabolism and functions. *The American Physiological Society*, 63, 1420, 1983.
- Bell FP, Vidmar T.J. and Raymond T.L. L-carnitine administration and withdrawal affect plasma and hepatic carnitine concentrations, *in vitro* hepatic lipogenesis from labeled mevalonate and oleate in normal rabbits. *Nutrient Metabolism*, 122, 959, 1992.
- Mondola P, Belfiore A., Santagelo F and Santillo M. The effect of L-carnitine on the apolipoprotein pattern of rats fed a cholesterol-rich diet. *Comp. Biochem. Physiol.*, 00B, 1, 1989.
- Vacha G., Giorcelli G., Siliprandi N. and Corsi M. Favorable effects of L-carnitine treatment on hypertriglyceridemia in hemodialysis patients: decisive role of low levels of high-density lipoprotein-cholesterol. *Am. J. Clin. Nutr.*, 38, 532, 1983.
- Pola P, Tondi P, Dal Lago A., Serricchio M. and Flore R. Statistical evaluation

- of long-term L-carnitine therapy in hyperlipoproteinaemias. *Drugs. Exp. Clin. Res.*, 9, 925, 1983.
- Secombe D.W., James L., Hahn P. and Jones E. L-Carnitine treatment in the hyperlipidemic rabbit. *Metabolism*, 36, 1192, 1987.
- Bell F.P., Raymond T.L. and Patnode C.L. The influence of diet and carnitine supplementation on plasma carnitine, cholesterol and triglyceride in WHHL (Watanabe-Heritable Hyperlipidemic), Netherland Dwarf and New Zealand rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Comp. Biochem. Physiol.*, 87B, 587, 1987.
- Havel R.J., Eder H. and Bragdon J.H. The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J. Clin. Invest.*, 34, 1345, 1955.
- Carnejo G., Bosch V., Arreaza C. and Mendez H. Early changes in plasma lipoprotein structure and biosynthesis in cholesterol-fed rabbits. *J. Lipid Res.*, 14, 61, 1973.
- Browman R.E. and Wolf R.C. A rapid and specific ultramicro method for total serum cholesterol. *Clinical Chemistry*, 8, 302, 1962.
- Biggs H.G., Erikson J.M. and Moorehead W.R.A. A manual colorimetric assay of triglycerides in serum. *Clinical Chemistry*, 21, 437, 1975.
- Beveridge J.M.R. and Johnson S.E. The determination of phospholipid phosphorus. *Canadian Journal of Research*, 27, 159, 1949.
- Schacterle G.R. and Pollack R.L. A simplified method for the quantitative assay of small amounts of protein in biologic material. *Analytical Biochemistry*, 51, 654, 1973.
- Lepage G. and Roy C.C. Direct transesterification of all classes of lipids in a one-step reaction. *Journal of Lipid Research*, 27, 114, 1986.
- Bitman J., Wood D.L. and Ruth J.M. Two stage, one-dimensional thin-layer chromatography method for separation of lipid classes. *J. Liq. Chromatog.*, 4, 1007, 1981.
- Willis A.L. Antiatherosclerosis effects of nicardipine and nifedipine in cholesterol-fed rabbits. *Arteriosclerosis*, 5, 250, 1985.
- Richardson M., Kurowska E.M. and Carroll K.K. Early lesion development in the aortas of rabbits fed low-fat, cholesterol-free, semipurified casein diet. *Arteriosclerosis*, 107, 165, 1994.
- Rosenfeld M.E., Tsukada T., Gown A.M. and Ross R. Fatty streak initiation in Watanabe Hyperlipidemic and comparably hypercholesterolemic fat-fed rabbits. *Arteriosclerosis*, 7, 9, 1987.
- Wilson R.B., Miller R.A., Middleton C.C. and Kinden D. Atherosclerosis in rabbits fed a low cholesterol diet for five years. *Arteriosclerosis*, 2, 228, 1982.
- Kratky R.G., Ivey J., Rogers K.A., Daley S. and Roach M.R. The dis-

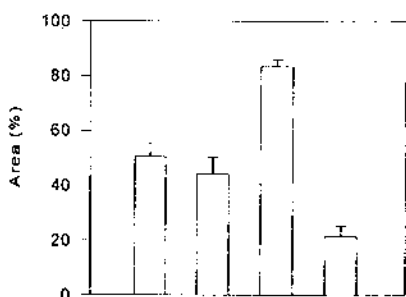
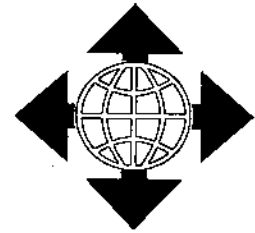


Fig. 5. Valor porcentual del área ateromatosa de la aorta de conejos hipercolesterolémico sin y con tratamiento con L-carnitina por 65 d. Grupo C. Control. Grupo 1. Colesterol + L-carnitina durante 126 d. Grupo 2. Colesterol durante 126 d + 65 d sin colesterol. Grupo 3. Colesterol 126 d + 65 d con L-carnitina sin colesterol.

- tribution of fibro-fatty atherosclerotic lesions in the aortas of casein and cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis*, **99**, 121, 1993.
21. Son Y.S.C. and Zilvermit D. Increased lipid transfer activities in hiperlipidemic rabbits plasma. *Arteriosclerosis*, **6**, 345, 1986.
 22. Guarnieri G.F., Ranieri F., Toigo G., Vasile A., Ciman M., Rizzoli V., Moracchiello M. and Campanacci L. Lipid-lowering effect of carnitine in chronically uremic patients treated with maintenance hemodialysis. *Am. J. Clin. Nutr.*, **33**, 1489, 1980.
 23. Raymond T.L., Reynolds S.A., Swanson J.A., Patnode C.A. and Bell F.P. The effect of oral L-carnitine on lipoprotein composition in the Watanabe hereditary hyperlipidemic rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Comp. Biochem. Physiol.*, **88A**, 503, 1987.
 24. Rebouche C.J. Carnitine function and requirements during the life cycle. *The FASEB Journal*, **6**, 3379, 1992.
 25. Díaz G.M., Urbina J.A., López F. and Hernández F. Study of L-carnitine effect on hypercholesterolemic rabbits by gas-chromatography fatty acid determination. Proceeding COLACRO VII 7th Latin American Congress on Chromatography and Related Techniques. Aguas de San Pedro, Brasil. 089-102, March, 1998.
 26. Mackness M.I. and Durrington P.N. HDL, its enzymes and its potential to influence lipid peroxidation. *Atherosclerosis*, **115**, 243, 1995.
 27. Goodnight S.H., Harris W.S., Connor W.E. and Illingworth D.R. Polyunsaturated fatty acids, hyperlipidemia, and thrombosis. *Arteriosclerosis*, **2**, 87, 1982.
 28. Ingerman-Wojenski C.M., Sedar A.W., Nissenbaum M., Silver M.J., Klurfeld D.M. and Kritchevsky D. Early morphological changes in the endothelium of a peripheral artery of rabbits fed an atherogenic diet. *Exp. Mol. Pathol.*, **38**, 48, 1983.
 29. Huang C., and Kato K. Mechanism of triglyceridemia in hypercholesterolemic rabbits. *Arch. Pathol.*, **71**, 672, 1970.
 30. Garlick D.K., Courtice F.C. and Muñoz M.M. Plasma lipoproteins in hyperlipemic states in man and in the rabbits. *Aust. Ann. Med.*, **14**, 102, 1965.
 31. Badimon J.J., Badimon L. and Fuster V. Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit. *The American Society for Clinical Investigation*, **85**, 1234, 1990.

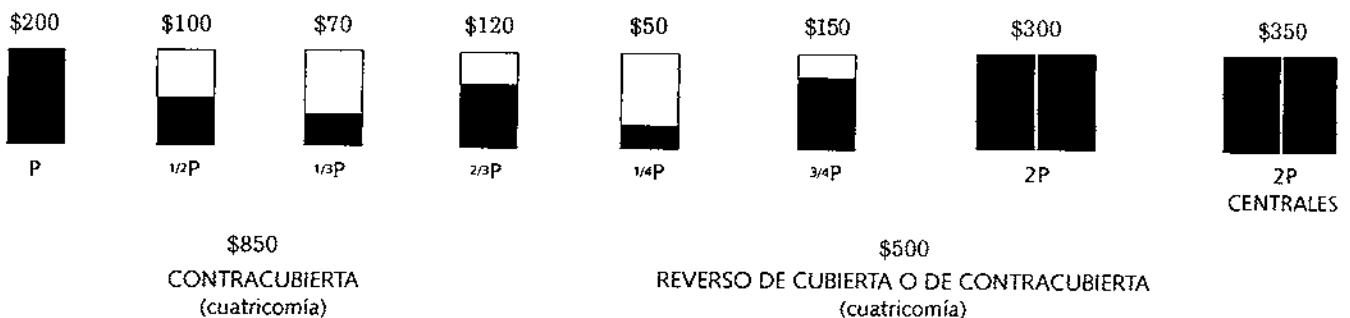
¿BUSCA PUBLICIDAD?



La Revista CENIC Ciencias Biológicas le puede ayudar eficazmente a difundir su mensaje, así como a viabilizar sus contactos y propiciar intercambios y relaciones futuras con la comunidad científica nacional e internacional y sus instituciones respectivas.

Aproveche esta oportunidad que a módicos precios le ofrece para que su mensaje viaje y llegue con ella, a su círculo especializado de lectores.

TARIFAS (USD)



La contratación por un año (tres números) de este servicio, le proporciona como beneficio adicional, un descuento del 15 %.

Dirija su solicitud a:

Editorial CENIC
 Centro Nacional de Investigaciones Científicas,
 Avenida 25 y 158, Playa, Apartado Postal 6990, Ciudad de La Habana, Cuba.