

EL METABOLISMO DEL COLESTEROL Y LA ARTERIOSCLEROSIS.

Mauricio Agudelo Cardona

Paula Andrea Ocampo Maya

Juan David Valencia Herrera

SEMESTRE : I

ARTERIOSCLEROSIS

1. GENERALIDADES DE LA ENFERMEDAD:

Proceso degenerativo del sistema arterial, así denominado por los singulares estados finales que presenta la enfermedad, que conducen a la formación de depósitos calcáreos, estrechamiento y endurecimiento de los vasos.

La Arteriosclerosis empieza frecuentemente a partir de los 40 años de edad y se manifiesta por una disminución de la elasticidad vascular; los vasos se vuelven rígidos y en su endotelio se deposita colessterina (ateromatosis). Estos depósitos son los que pueden calcificarse.

El proceso parece estar determinado por la tendencia del metabolismo a formar mayor cantidad de colessterina con la edad . No obstante existen también otros factores que influyen, principalmente la Hipertensión , la Nicotina , el Alcohol , el Plomo y diversas enfermedades infecciosas padecidas favorecen el desarrollo de una Arteriosclerosis grave ; las diferentes grasas comestibles, tanto de origen animal como vegetal, desempeñan un papel todavía no totalmente dilucidado en el inicio y desarrollo de la Arteriosclerosis.

La privación de los excesos en la

alimentación y la preferencia de formas de tipo vegetariano puede retardar o evitar este desarrollo; los extractos de muérdago son remedios eficaces contra la formación de colessterina por su contenido en colina; el ajo y el yodo son considerados también efectos antiarterioscleróticos .

Los hombres se ven afectados mas frecuentemente que las mujeres. En grandes proporciones, la Arteriosclerosis conduce a la fragilidad vascular y a alteraciones arterioscleróticas del riego sanguíneo, con elevación de la presión arterial, a la vez que favorece la aparición de ataques de apoplejía.

2. CONTROL DEL METABOLISMO DEL COLESTEROL.

El hígado es el principal lugar de síntesis del colessterol, aunque otros tejidos también sintetizan este esterol. Excepto el tejido nervioso, el colessterol en los tejidos muestra un continuo recambio. Sin embargo pueden coexistir en un mismo tejido, depósitos de reserva relativamente pequeños con recambio rápido y otros, inertes, bastante mayores.

El principal lugar de la síntesis del colesterol está en la etapa comprometida de la ruta sintética, esto es, la reducción del 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMGCoA) a ácido mevalónico, catalizada por la HMG-CoA *reductasa*.

Los cultivos de fibroblastos humanos han proporcionado un modelo útil para investigar el control del metabolismo del colesterol. Estas células poseen un receptor de superficie celular específicos que une las lipoproteínas de densidad baja LDL, el transportador principal del colesterol en el plasma .

Se ha indicado que la secuencia de procesos es:

1. Unión al receptor.
2. Internamiento del receptor unido a LDL mediante endocitosis y liberación a los lisosomas.
3. Degradación por los lisosomas, originando la hidrólisis de ambos ésteres del colesterol (colesterol linoleato principalmente) y las apoproteínas de LDL (principalmente apo-B) .
4. Retorno de los aminoácidos liberados al depósito común (pools) y entrada del colesterol libre en las membranas celulares.
5. Represión por el colesterol acumulado tanto de la biosíntesis como de la actividad de la HMG-CoA reductasa como se indicó anteriormente.

3. DIETA Y METABOLISMO DEL COLESTEROL.

Tanto el ayuno como una alimentación con colesterol, reducen marcadamente la actividad HMG-CoA reductasa en el hígado. La síntesis del colesterol controla un mecanismo de retroalimentación, ya que ambas, la síntesis y la actividad de esta enzima, son inhibidas por el colesterol. La actividad enzimática se eleva en la reglamentación que sigue a un periodo de ayuno. El incremento en los glúcidos o de los triacilgliséridos de la dieta aumenta la síntesis del colesterol a partir del acetyl CoA.

La administración de colesterol, aunque limita la formación del ácido mevalónico, también se ha descrito que inhibe la conversión del mevalonato administrado en colesterol. Un segundo lugar de acción del mecanismo de retroalimentación del colesterol de la dieta se ha sugerido que actúa en la ciclización del escualeno a lanosterol.

Se han observado alteraciones en el nivel del colesterol en sangre en respuesta a cambios en el grado de saturación de los ácidos grasos de la dieta. A mayor nivel de saturación de los ácidos grasos de la dieta, mayor concentración de colesterol en el suero. El fundamento de esta hecho se desconoce.

El hígado desempeña un papel primordial en la degradación del colesterol. La velocidad de transformación del colesterol en sus metabolitos incluyendo los

ácidos biliares, influirá en el nivel de excreción del colesterol por el hígado en la bilis y , por tanto, en la cantidad de colesterol absorbida a partir del intestino. Así este colesterol, como el que procede de la dieta, puede influir en la velocidad de síntesis del colesterol.

4. VIAS METABOLICAS DE EL COLESTEROL, SU INCIDENCIA EN LA ARTERIOSCLEROSIS Y POSIBILIDADES TERAPEUTICAS.

Aunque la patogénesis precisa de la arteriosclerosis todavía no se ha establecido, los avances logrados en las técnicas de biología celular y molecular y nuestra comprensión de las anormalidades del metabolismo de los lípidos han incrementado grandemente nuestros conocimientos de los mecanismos involucrados.

Se analiza el concepto de la Arteriosclerosis como una respuesta a la lesión producida en la íntima por la acumulación de colesterolina. La denudación endotelial puede conducir a la proliferación del músculo liso, probablemente a través de la liberación de factor de crecimiento plaquetaria. Incluso sin lesiones de denudación endotelial, las células endoteliales podrían reaccionar a los estímulos mediante la alteración de funciones o la inducción de nuevas propiedades. Por ejemplo, adhesión a los monocitos, mayor permeabilidad del endotelio y trastornos en las propiedades de control de crecimiento. Las células del músculo liso producen colágeno, elastina y proteoglicanos que forman parte de la placa ateromatosa. También se considera la posibilidad de que la proliferación del músculo liso ocurra sin lesiones endoteliales. Se examinan algunos de los posibles mecanismos incluyendo la pérdida de control del crecimiento, lesiones directas en el músculo liso y proliferación mutagénica autónoma. Los monocitos y macrófagos son un componente importante de la placa ateromatosa , y se discute su papel en la iniciación y evolución de las lesiones, así como los efectos de la hiperlipidemia en las interacciones entre el endotelio, músculo liso y macrófagos.

La molécula del colesterol se ha estudiado por mas de 200 años. Su complejidad ha continuado intrigando a los científicos y recientemente ha sido el foco de atención del público y de los medios de comunicación. La estructura química y la síntesis del colesterol han proporcionado muy pocos indicios con respecto a su origen y las vías de síntesis orgánica. En 1935 se obtuvo evidencia directa de su síntesis endógena; se demostró que la formación del colesterol se lograba mediante la unión de un gran número de moléculas de acetato. La labor de identificación del origen de cada uno de los 27 átomos de carbono tomo otros 15 años. En 1956, el descubrimiento de un factor reemplazante del acetato en mutantes de *Lactobasillus* condujo a la identificación del ácido mevalónico (MVA) como un precursor clave del colesterol. Este descubrimiento accidental marco el comienzo de una nueva era en las investigaciones sobre el colesterol. Hoy en día, el foco principal de las investigaciones sobre el colesterol no es su síntesis misma, sino el descubrimiento de los mecanismos de control que operan durante la formación y degradación de la molécula. Todavía tenemos mucho que aprender con respecto a esta molécula.

Ya que aproximadamente dos tercios del colesterol corporal total en individuos alimentados con una dieta occidental típica son de origen endógeno, una manera potencialmente más eficaz para lograr la disminución de los niveles séricos de colesterol es controlar la formación de colesterol. La enzima microsomal 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) constituye el principal paso de limitación de la velocidad en las primeras etapas de la biosíntesis del colesterol y es, por lo tanto, apropiada para la intervención farmacológica. La inhibición de la HMG-CoA reductasa resulta en una inducción tanto de la actividad de la reductasa como el número de receptores de LDL. La inducción del número de receptores de LDL por medio de un inhibidor de HMG-CoA reductasa incrementa el índice de extracción de LDL de la circulación de pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, y se ha demostrado que resulta en niveles más bajos de colesterol en estos individuos.

El primer adelanto importante en la búsqueda de un inhibidor específico competitivo de la HMG-CoA reductasa se logró en 1976 con el descubrimiento de la mevastatina. Esfuerzos posteriores con cultivos de fermentación contra la HMG-CoA reductasa de mamíferos resultaron en el descubrimiento de una cepa de *aspergillus terreus* que producía el nuevo metabolito lovastatina. En este estudio se examina con algún detalle la estructura y propiedades inhibitorias y los resultantes efectos de disminución del colesterol producidos por la lovastatina. Se enfatiza el hecho de que el objetivo del empleo de la lovastatina es normalizar los niveles séricos elevados de colesterol en el hombre, y no lograr las profundas reducciones en los niveles de colesterol observadas.

Se discuten los datos con respecto a la eficacia y seguridad de los inhibidores de HMG-CoA reductasa, la lovastatina y la simvastatina. Varios estudios han demostrado que ambos fármacos tienen un marcado efecto (depresor) en las concentraciones plasmáticas del colesterol-LDL de aproximadamente 30 a 42% al mismo tiempo que producen una disminución en la apolipoproteína B, los triglicéridos y el colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y un incremento en el colesterol-HDL. Todos estos resultados son muy positivos para la prevención de cardiopatía coronaria. La seguridad de la lovastatina se ha evaluado en ensayos clínicos con participación de aproximadamente 900 pacientes incluyendo más de 100 pacientes en los que el fármaco se ha empleado durante 2 años o más. Globalmente, la incidencia de efectos secundarios es baja, con un índice de abandono de aproximadamente 2%. Se ha informado de incrementos triviales y marcados en ciertas enzimas hepáticas en pacientes tratados con lovastatina. Tales cambios parecen ser asintomáticos, pero se recomienda que las enzimas hepáticas se vigilen regularmente y se discontinúe el tratamiento si las elevaciones son persistentes y aproximadamente tres veces mayor que el límite superior normal. Se concluye que, en vista de la asociación de la hipercolesterolemia y la CHD y el perfil de la eficacia de la lovastatina y la simvastatina en el tratamiento de la hipercolesterolemia la relación riesgo/beneficio para estos fármacos parece ser positiva.

El concepto de niveles deseables de lípidos plasmáticos se basa en ciertas relaciones epidemiológicas; se deriva de estudios longitudinales que indican

que existen una gama de niveles asociados con el mínimo riesgo de cardiopatía coronaria. Este concepto ha sido empleado recientemente por parte de la European Atherosclerosis Society - EAS aunque se reconoce que la selección de ciertos valores como "niveles deseables de colesterol plásmico" es algo arbitraria, la EAS desea proporcionar ciertos límites que sirvan de guía las recomendaciones incluyen cambios en la dieta y control del peso hasta llegar a un tratamiento más vigoroso en pacientes con múltiples factores de riesgo y niveles más elevados de colesterol en el plasma. Se sabe menos acerca del papel de los niveles plasmáticos elevados de triglicéridos en el desarrollo de la cardiopatía coronaria. Por ahora no existen evidencias suficientes de que el colesterol-HDL ejerza un papel directamente protector en cuanto a la cardiopatía coronaria de modo que por ahora, no es apropiado asignar "niveles deseables" de colesterol HDL.

La cardiopatía coronaria (CHD) es mucho menos frecuente en el Japón que en Norteamérica y Europa ya que la Arteriosclerosis es principal factor patogénico en la CHD, resulta valioso comparar las diferencias en los factores aterogénicos que existen entre el Japón y los países occidentales. Se examinan algunas de las características y cambios en la arteriosclerosis en los últimos 35 años en relación con el metabolismo de los lípidos. Un estudio de los índices de mortalidad de distintas enfermedades del corazón en el Japón muestra que el índice de cardiopatía coronaria isquémica ha aumentado durante los últimos 35 años pero todavía es mucho menor que en los países occidentales. En contraste, el índice total de muertes causada por enfermedades cerebrovasculares en el Japón ha disminuido significativamente en el mismo período pero la cifra es todavía más alta que en los países occidentales. Las alteraciones en el metabolismo de los lípidos han contribuido significativamente al desarrollo de lesiones arterioscleróticas y, consecuentemente, a los índices de mortalidad causados por la CHD.

5. LESION BIOQUIMICA BASICA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

Normalmente la regulación de la penetración de macromoléculas en células intactas (endocitosis), mediada por receptores es clara y exacta .

Para las lipoproteínas de baja densidad LDL, hay un mecanismo por el cual el colesterol puede ser transportado a la sangre en una forma acuosoluble, formando parte de un complejo proteico, y cedido a los lisosomas en los que la proteína es degradada liberando el colesterol en el citosol para integrarse en la propia vía biosintética de colesterol; por consiguiente se hace posible afinar la regulación de la biosíntesis del colesterol mediante este tipo de proceso de retroalimentación.

Se conocen enfermedades clínicas de origen genético, en las que se manifiesta defectos en estos mecanismos de procesamiento de receptores, reflejando simultáneamente consecuencias anormales y patológicas.

Así es un tipo concreto de trastorno, se observa una clara reducción en el número total de receptores para lipoproteínas de baja densidad LDL; en otros trastornos, los receptores están presentes pero no son capaces de localizar los

huecos revestidos, aun en presencia de ligandos. En ambos casos se observa hipercolesterolemia sérica y arteriosclerosis, con la subsiguiente enfermedad coronaria y arteriovascular.

La arteriosclerosis es una de las principales anomalías del metabolismo lipídico; el carácter hereditario de esta condición es un factor de reconocida significación. No obstante la omisión se debe a que hasta ahora no se ha identificado un defecto molecular específico como factor etiológico.

Son obvios los factores genéticos manifestados por historias familiares, de cardiopatías coronarias, junto con complejas interacciones con factores ambientales y tal vez de otro tipo; por ejemplo un concepto actual sobre el desarrollo de enfermedades cardiovasculares subraya el rol de la sobrecarga de lisosomas de las células de las paredes arteriales con metabolitos que son lentamente hidrolizados, en partículas ésteres del colesterol y triacilglicéridos. Estos son transportados desde el intestino por las lipoproteínas plásticas de baja densidad LDL. Si la cantidad de estos lípidos excede la capacidad de las lipoproteínas de alta densidad HDL para removerlos de la utilización o excreción por el hígado, las células en las áreas de presión tales como las paredes arteriales se recargan de lípidos, en particular ésteres del colesterol.

La sobrecarga lipídica perjudica la función celular y si es constante, puede provocar muerte de la célula.

Una sobrecarga continua produce la acumulación de detritos celulares, principalmente ésteres del colesterol y la formación de una placa en la pared vascular. Puede haber bloqueo de la arteria con espasmos de la capa muscular.

Algunos autores consideran que esta serie de hechos moleculares constituye la lesión bioquímica básica de la enfermedad cardiovascular y suele manifestarse como cardiopatía coronaria o ataque fulminante.

6. BIOQUIMICA GENERAL DE LA ARTERIOSCLEROSIS.

El término general para el endurecimiento arterial es ARTERIOSCLEROSIS. La forma más común de la arteriosclerosis se caracteriza por la acumulación de lípidos sobretodo de ésteres de colesterol en la íntima arterial.

El depósito de lípidos se produce inicialmente en las células musculares lisas de la arteria y en los macrófagos. En esta etapa el depósito de lípidos es reversible y no se produce daño permanente en las paredes de los vasos. La primera lesión se denomina LINEA DE GRASA. Mas adelante, los lípidos comienzan a acumularse en el espacio extracelular en la íntima arterial. Cuando la lesión llega a este estado ya no es totalmente reversible, aunque estudios recientes inducida por la dieta en monos indica que algunos lípidos pueden ser eliminados de lesiones avanzada de forma que las áreas de arteriosclerosis pueden ser realmente disminuidas. El proceso de disminución se denomina REGRESION.

Elevadas concentraciones de colesterol plasmáticos -sobre todo las que se encuentran en las LDL plasmáticas - aumentan la tendencia a la arteriosclerosis. Las LDL plasmáticas penetran en la pared arterial y depositan ahí su contenido lipídico, produciendo una acumulación de ésteres de colesterol. Cuando Mayor es la concentración plasmática de LDL, mayor es la tendencia a que se depositen lípidos. La relación entre la elevación de LDL y acumulación de lípidos en la pared arterial se ha establecido al descubrirse el defecto para captar las LDL en los fibroblastos de la piel de pacientes con hipercolesterolemia familiar. Los estudios posteriores muestran que los fibroblastos de la piel de pacientes con hipercolesterolemia familiar carecen de receptores de alta afinidad para la LDL en la membrana plasmática, o los que tienen son defectuosos. Los homocigotos para esta enfermedad suelen carecer por completo de receptores para las LDL, mientras que los heterocigotos tienen deficiencia. Debido a la deficiencia o ausencia de receptores, el mecanismo de captación de la LDL por receptores de alta afinidad es defectuoso. Las LDL se acumulan en el plasma porque el mecanismo normal de aclaramiento que se realiza mediante el receptor de LDL, es defectuoso.

A medida que aumenta la concentración plasmática de LDL más se acumula en la íntima arterial, el espacio que queda entre las células endoteliales y las musculares lisas. Esto atrae al área a los macrófagos, probablemente derivados de los monocitos sanguíneos . parece que alguno de los lípidos contenidos en las LDL depositadas sufren una autooxidación, convirtiendo las LDL en una forma que puede ser captada por los macrófagos. Los macrófagos ricos en lípidos se denominan *células espumosas* y forman parte de la lesión arteriosclerótica que se está desarrollando.

Finalmente, el depósito de lípidos produce una reacción fibrótica en la pared arterial y se deposita colágeno para formar una placa fibrosa. En este punto el proceso ya no es totalmente reversible. Se deposita calcio en la placa y la lesión crece ; el resultado es una disminución del diámetro del canal por el que circula la sangre. Posteriormente, la placa puede degenerar produciendo una superficie áspera en la íntima. Esto, junto con el aumento de las turbulencias en el torrente sanguíneo por el estrechamiento de la luz arterial predispone a la formación de coágulos en el vaso arterial. Si persiste la oclusión del canal, las células que normalmente reciben el oxígeno del vaso entran en ANOXIA y mueren; la muerte de un tejido se denomina infarto.

La Arteriosclerosis puede producirse en muchas áreas y la clínica de la enfermedad que provoca depende de los vasos afectados. El lugar más frecuente en los seres humanos son las arterias coronarias, produciendo un infarto de miocardio que suele conocerse como "ataque cardíaco".