

HIPERLIPIDEMIAS (REVISION)

Dr. Rafaél Gómez Cuevas (*)

LIPIDOS Y PROTEINAS

1. **LIPIDOS** Bajo esta definición se resumen: triglicéridos, colesterol y fosfolípidos.

LOS TRIGLICERIDOS: Su función principal es de reserva y fuente de energía.

La sobrealimentación eleva los triglicéridos, ya que la capacidad de almacenamiento de glucosa en el hígado y en la musculatura es moderada. La capacidad del tejido adiposo, como almacenador de triglicéridos, en cambio es ilimitada, por ello muchas personas pueden observar esto en su propio cuerpo (obesidad).

EL COLESTEROL: Es un componente de la pared celular. Se utiliza para la mitosis en la formación de nuevas membranas, y para el metabolismo de dicha pared, indispensable para la conservación de la función de la membrana.

Además sirve como sustancia precursora en la síntesis de las hormonas esteroideas.

LOS FOSFOLIPIDOS: Son indispensables para el metabolismo intracelular a nivel mitocondrial.

Los lípidos son **INSOLUBLES** en agua. Para ser transportados en la corriente sanguínea al lugar deseado, deben ser transformados a formas solubles. Esto se realiza por medio de la fijación a una sustancia proteica específica llamada apoproteína, con la cual se forman grandes complejos moleculares denominados lipoproteínas.

2. **LIPOPROTEINAS:** Las fracciones lipotroicas son:

- 1) Quilomocrones.
- 2) VLDL (very low density lipoproteins).
- 3) LDL (low density lipoproteins).
- 4) HDL (high density lipoproteins).

Las grandes partículas de los quilomocrones transportan las grasas absorbidas por el intestino. Estas pueden ser observadas solamente durante la fase de digestión.

No tienen una acción "arterioesclerogénica".

Las VLDL (very low density lipoproteins) sintetizadas principalmente en el hígado, constan en un 50% de triglicéridos endógenos, provenientes de los carbohidratos; sus ácidos grasos son liberados en el tejido periférico y utilizados para el almacenamiento y la obtención de energía. Por la división de triglicéridos, las VLDL se empequeñecen más y más, y, mientras aumentan el colesterol y los fosfolípidos.

El producto final de este proceso son las LDL (low density lipoproteins) que constan en un 45% de colesterol, para abastecer las membranas celulares de los tejidos periféricos (1, 21). Las HDL (high density lipoproteins) se forman en el hígado, y constan de 30% fosfolípidos, y aproximadamente 20% colesterol (20).

(*) Miembro de Número Sociedad Colombiana de Endocrinología

II – LIPOPROTEINAS Y ARTERIOGENESIS

¿Existe una razón, que explique la diversidad del potencial arterioesclerogénico de las diferentes fracciones lipoproteicas?

Sabemos hoy en día, la causa por la cual la muestra de lipoproteínas, es decir, la repartición del colesterol en las diferentes fracciones lipoproteicas, tiene una gran importancia en la evolución de la arterioesclerosis.

Los quilomicrones son demasiado grandes para penetrar en las paredes arteriales, y esto explica su poca importancia en el campo de la arteriogenesis. Las VLDL pueden infiltrar fácilmente la íntima de la arteria; (4, 12).

Las LDL proceden de las VLDL en relación de 1:1., las VLDL se fijan a los receptores específicos de la pared vascular, característicos por su afinidad elevada a estas lipoproteínas; luego son absorbidas, juntamente con los receptores en la célula y transmitidas a los lisosomas (1, 9, 16).

III – ACCION PROTECTORA DE LAS HDL (HIGH DENSITY LIPOPROTEINS)

1) EPIDEMIOLOGIA

Como ya mencionamos al comienzo, las personas con un nivel bajo de HDL se hallan expuestas, en mayor grado al infarto miocárdico mientras que quedan protegidas, las personas con un nivel alto de HDL. (13).

Esta investigación quedó confirmada en muchos análisis epidemiológicos. Así, Berg, Børresen y Dahlen encontraron en 49 pacientes de infarto miocárdico, valores de HDL marcadamente bajos, comparados con los análisis de control en personas sin anamnesis de infarto (3).

Esta misma relación, entre el nivel de HDL y enfermedades cardíacas, fue verificada por Ononogbu en otros análisis (17). Rössner y Cols, analizaron los parámetros lipídicos en pacientes normolipémicos con enfermedades cerebrovasculares y personas sanas.

Entre los factores de riesgo para estas enfermedades se encuentra, en primer lugar la hipertensión; la hipercolesterolemia es de menor importancia.

La comparación entre pacientes y controles dió como resultado que el nivel de HDL en pacientes se hallaba en un 18% más bajo que en los controles.

En 6.859 personas de ambos sexos, (negros, japoneses y blancos), los estudios epidemiológicos de Albany, Framingham, Evans County, Honolulu y San Francisco, dieron como resultado, que los pacientes con enfermedades cardíacas coronarias, tenían valores más bajos de HDL que las personas sin enfermedades cardíacas (6).

Miller y Cols, determinaron en el estudio cardíaco de Tromsø el HDL de 6.595 hombres entre los 20 y los 49 años de edad, durante un lapso de 2 años.

Análisis efectuados en Jamaica en personas del campo y la ciudad, verificaron esta observación en cuanto al riesgo coronario debido al nivel bajo de HDL, así como también, debido a todos los demás factores de riesgo (14).

Los Esquimales Groenlandeses, en los cuales se desconocen estas enfermedades tienen un nivel de HDL marcadamente elevado comparado con el de los Daneses (2).

El riesgo de infarto del miocardio en mujeres premenopáusicas se correlaciona con valores elevados de las HDL en hombres de la misma edad (23).

Miembros de familias con herencia de valores aumentados de HDL tienen una expectativa de vida mayor (8).

2) RELACION CON OTRAS ESPECIES

Entre la especie de animales resistentes a esta arterioesclerosis tenemos, en primer lugar, a la nutria, el gato y al perro; en estos, el transporte de colesterol se efectúa con las HDL.

En cambio, se observa en el hombre, el cerdo y el conejo, debido al transporte de colesterol por las LDL una propensión a las alteraciones arterioescleróticas (24).

Fuera de la indicación epidemiológica, tenemos también indicaciones directas acerca de la importancia de las HDL en el metabolismo del colesterol de la célula.

3) ANALISIS CELULAR

O. y Y. Stein agregaron células endoteliales provenientes de la vena umbilical al suero lipoproteico humano. Estas células se

abastecen primordialmente de LDL; sin embargo, en presencia de HDL se produjo un abastecimiento relativamente reducido de LDL (22).

Carew y cols. observaron una acumulación de colesterol en la musculatura lisa de las arterias de cerdo al agregar LDL a cultivo, pero agregándole simultáneamente HDL se evitó el almacenamiento de colesterol (5).

HDL no solamente inhibe la absorción del colesterol por las células, sino que aceleran el proceso de evacuación del colesterol intracelular (10, 21).

Se puede decir que, aun cuando se sigan requiriendo datos complementarios en los análisis epidemiológicos y análisis *in vitro*, el rompecabezas ya fue descifrado.

IV — FACTORES DE RIESGO Y FACTORES DE PROTECCION PARA EL CORAZON

Se discute desde hace muchos años en el campo de la literatura médica, los factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares.

A la clasificación, según el grado de riesgo, se dió el siguiente orden de sucesión:

- Hipercolesterolemia
- Consumo de tabaco
- Hipertensión
- Sobrepeso
- Vida sedentaria
- Diabetes Mellitus
- Gota e Hiperuricemia
- Policitemia

Los tres primeros factores pertenecen al primer grado en la escala de los factores de riesgo. (19).

Se debe partir hoy en día del punto de vista que los factores de riesgo aceleran el desarrollo del proceso arteriosclerótico. En el potencial arteriosclerótico, no solamente los lípidos juegan un papel importante, sino que también, sus formas de transporte, es decir las lipoproteínas.

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL), las cuales transportan la mayor cantidad de colesterol en la sangre, son especialmente temidas por su potencial arteriosclerótico, elevado. También las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), principales transportadoras de triglicéridos, favorecen el desarrollo de alteraciones arterioscleróticas.

Los factores de riesgo, representan solamente una parte de la problemática.

Se habla de factores de protección para el corazón y los vasos, es decir, "factores anti-riesgo", desde que Miller y Miller (13) advirtieron que, en caso de riesgo de infarto del miocardio la concentración de lipoproteínas de elevada densidad (HDL) en la sangre, queda reducida.

Esta advertencia no era nueva, sino más bien que se daba poca importancia a las HDL.

Luego Miller y Miller establecieron la hipótesis de que la fracción lipoproteica transporta el colesterol de los tejidos periféricos al hígado, en donde se cataboliza y excreta.

La falta de HDL, en este caso, conduciría a una concreción del colesterol en el tejido y en las arterias (ateromas).

Esta hipótesis fue admitida inesperadamente en la investigación internacional de lípidos.

Actualmente se realizan numerosos análisis, respecto a la HDL en la patogénesis de la arteriosclerosis,

Los lisosomas son subestructuras celulares ricas en enzimas de diversos tipos.

Se pueden titular igualmente de órganos digestivos de las células, puesto que desdoblan casi todas las sustancias altamente moleculares, en fracciones bajamente moleculares.

Esto sucede solamente al morir la célula, ya que la célula viva viene protegida del contacto directo con enzimas por la membrana de los lisosomas.

Esta protección, sin embargo, no es de interés para las LDL; ya que viene fraccionada en sus partes integrantes:

- colesterol libre y colesterol esterificado
- glicerina y ácidos grasos libres,
- fosfolípidos y aminoácidos.

El colesterol queda, en un callejón sin salida; por que se inhibe su síntesis en la célula, por el colesterol absorbido. Este mecanismo de regulación, no es suficiente en una sobrecarga por concentraciones elevadas de LDL, efectuándose una acumulación del colesterol en el citoplasma. (1, 7).

Siguiendo los análisis recientemente efectuados, las HDL reanudan su acción al presentarse este punto crítico. Estas pequeñas partículas lipoproteicas quedan en el hígado en forma

de discos. Absorben colesterol en el tejido periférico y se convierten en elementos esféricos (16).

Las HDL transportan el colesterol al hígado, en donde se cataboliza y excreta en forma de bilis y esteroides neutrales (11).

El metabolismo y la excreción por el hígado son el único camino, por el cual, cantidades considerables de colesterol pueden abandonar el cuerpo humano.

V - NUEVOS ASPECTOS EN LA TERAPIA DE LA HIPERLIPOPROTEINEMIA

¿Cuáles son los nuevos aspectos que resultan del estudio del metabolismo lipídico en la terapia de la hiperlipoproteinemia?

La meta de la terapia hasta la fecha era reducir el colesterol y los triglicéridos con sus respectivas formas de transporte. Sin embargo, será adicionalmente importante para el futuro aumentar las HDL, es decir, el factor de protección fisiológico para el corazón. (25).

COMENTARIO:

Evidentemente la terapia de las hiperlipidemias no ha llegado aún a su meta, y pese a que disponemos de fármacos "reductores" de colesterol y triglicéridos falta aún averiguar su mecanismo exacto de acción, y eliminar sus posibles y algunas veces comprobados efectos secundarios. Por este motivo hemos acogido con mucho interés la posibilidad de utilizar medios terapéuticos cuyo mecanismo de acción no sea la "reducción" de los lípidos, sino su mejor distribución: aumentando proporcionalmente las HDL.

Actualmente adelantamos en el Hospital de la Samaritana, y en colaboración con personal de ACOM una investigación en pacientes obesos con hiperlipidemias comprobada, y previamente estabilizados con dieta ad-hoc. A estos sujetos se les administró un nuevo agente hiperlipidemiante: Bezafibrato en estudio doble ciego, con placebo y se les practica controles de colesterol y fosfolípidos en suero y en bilis (c) (obtenida por sondaje) por cromatografía en cada fina.

La investigación pretende estudiar un nuevo mecanismo de acción en la terapia de las hiperlipidemias que parece muy prometedor para disminuir uno de los más importantes factores de riesgo.

VI - LITERATURA

- 1) Augustin, J., G. Middelhoff y W.V. Brown:
Metabolismo de las lipoproteínas en el tomo: "Handbuch der inneren Medizin Band 7" Fettstoffwechsel. (Manual de medicina interna, tomo 7 / Metabolismo lipídico)
Eds. G. Schettler, H. Greten, G. Schlierf y D. Seidel, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 5 Edición 1976, página 219.
- 2) Bang, H. O., J. Dyerberg y Å. B. Nielsen:
Plasma lipídico y patrón de las lipoproteínas en Groenlandia en la costa este, esquimos.
Lancet I, 1971, 1143.
- 3) Berg, K., L. Børresen y G. Dahlén:
Serum-High-Density Lipoprotein and Atherosclerotic Heart Disease.
Lancet I, 1976, 499.
- 4) Biermann, E.L., O. Stein y Y. Stein:
Lipoprotein-Uptake and Metabolism by Aortic Smooth Muscle Cells in Tissue Culture.
Circ. Res. 35 (1974) 136.
- 5) Carew, Th. E., Th. Koschinsky, S.B. Hayes y D. Steinberg:
A Mechanism by which High Density Lipoproteins May Slow the Atherogenic Process.
Lancet, 1976, 1315.
- 6) Castelli, W.P., J.T. Doyle, T. Gordon, C.G. Hames, M.C. Hjortland, St. B. Hulley, A. Kagan y W.J. Ukel:
HDL-Cholesterol and Other Lipids in Coronary Heart Disease.
Circulation 55 (1977) 767.
- 7) Davignon, J.:
The Lipid Hypothesis
Arch. Surg. 113 (1978) 28.

- 8) Glueck, C.J., R. W. Fallat, F. Millet, P. Gartside, R.C. Elston y R.C.P. Go: Familial Hyper-alpha-lipoproteinemia: Studies in Eighteen Kindreds. *Metabolism* 24 (1975) 1243.
- 9) Goldstein, J.L. y M.S. Brown: Familial Hypercholesterolemia: Identification of a Defect of the 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Activity Associated with Overproduction of Cholesterol. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 70 (1973) 2804.
- 10) Jackson, R.L., J.D. Morrisett y G.M. Gotto: Lipoproteins und Lipid Transport Structural and Functional Concepts. In: *Hyperlipidemia, Diagnosis and Therapy*. Ed. B.M. Rifkind and R.I. Levy, Grune and Stratton, New York, 1977. página 7.
- 11) Lewis, B.: Normal and Abnormal Lipid Metabolism in Children. *Postgrad. Med. J.* 54 (1978) 181.
- 12) Marx, J. L.: Atherosclerosis: The Cholesterol Connection. *Science* 194 (1976) 711.
- 13) Miller, G.J. y N.E. Miller: Plasma High-Density-Lipoprotein Concentration and Development of Ischaemic Heart-Disease. *Lancet* I, 1975, 16.
- 14) Miller, G.J., N.E. Miller y M.T. Ascroft: Inverse Relationship in Jamaica between Plasma High-Density Lipoprotein Cholesterol Concentration and Coronary-Disease Risk as Predicted by Multiple Risk Factor Status. *clin. Sci. Molec. Med.* 51 (1976) 475.
- 15) Miller, N.E., O.H. Förde, D.S. Theile y O.D. Mjös: The Tromsø Heart-Study. *Lancet* I, 1977, 965.
- 16) Mös, O.D.: High Density Lipoprotein and Coronary Heart Disease. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 37 (1977) 191.
- 17) Ononogby, I.C.: High Density Lipoproteins in Coronary Heart Disease. *Experientia* 33 (1977) 1063.
- 18) Rössner, S., K.G. Kjellin, K.L. Mettinger, A. Sidén y C.F. Söderström: Normal Serum-Cholesterol but Low HDL-Cholesterol Concentration in Young Patients with Ischaemic Cerebrovascular Disease. *Lancet* I, 1978, 577.
- 19) Schettler, G.: Risikofaktoren der Herz - und Gefäßkrankheiten. *Med. Welt* 25 (1974) 1171.
- 20) Stein, O. y Y. Stein: Synthesis and Intracellular Degradation of Serum Lipoproteins. en: *Handbuch der inneren Medizin Band 7, Fettstoffwechsel*. Eds. G. Schettler, H. Greten, G. Schlierf und D. Seidel. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 5. Auflage 1976, Seite 197.
- 21) Stein, Y., O. Stein y J. Vanderhoek: Role of Serum Lipoproteins in the Transport of Cholesterol. En: *Lipoprotein Metabolism*. Ed. H. Greten. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1976, Seite 99.
- 22) Stein, O. y Y. Stein: High Density Lipoproteins Reduce Uptake of Low Density Lipoproteins by Human Endothelial Cells in Culture. *Biochim. Biophys. Acta* 431 (1976) 363.
- 23) Stein, Y.: Diskussionsbeitrag en: *Atherosclerosis - is it reversible?* Eds. G. Schettler, E. Stange und R.W. Wissler. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1978, Seite 71.
- 24) Sin autor: Heart Risk Key: Total/HDL Cholesterol/Ratio. *Med. Trib.* 19 (1978) No. 17 Seite 1.
- 25) Sin autor: The Future in Lipid Diseases. *Lancet* II, 1977, 808.