

## **Papel de los lípidos y lipoproteínas en la aterogénesis**

Dr. José Manuel Madrazo Ríos<sup>1</sup> y Lic. América María Madrazo Machado<sup>2</sup>

### **RESUMEN**

Se hizo una revisión actualizada de los conceptos y mecanismos de producción en la aterogénesis, se enfatizó en el papel de los lípidos y las lipoproteínas como factores causales fundamentales en la etiología de la enfermedad aterosclerosa y coronaria.

*Palabras clave:* Aterosclerosis, tipos de lípidos y lipoproteínas.

### **PAPEL DE LOS LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS EN LA ATEROGÉNESIS**

La cardiopatía isquémica (CI), y dentro de esta los accidentes coronarios agudos como el infarto miocárdico (IM), constituyen la primera causa de muerte en Cuba y en todo el mundo.<sup>1-3</sup> Independientemente de la multicausalidad de este proceso y la importancia de los llamados "factores de riesgo" invocados en su etiología, no es cuestionable que la *aterosclerosis* (AS) es su principal factor causal, y a este nos referiremos a continuación de manera más detallada.

El término *arterioesclerosis* procede de Lobstein, 1833, dado en principio al endurecimiento y pérdida de la elasticidad arterial sin estenosis significativamente su luz, sino que propendería a su dilatación y elongación, con los consiguientes depósitos lipídicos en la íntima arterial, que unido a otros procesos lesionales complejos formarían la *aterosclerosis*.

### **ATEROGÉNESIS**

La AS humana es un proceso patológico de origen multifactorial, compuesto de 2 fenómenos interrelacionados: la *aterosis*, acumulación focal lipídica intracelular y extracelular, con formación de células espumosas y reacción inflamatoria, y la *esclerosis*, endurecimiento cicatrizal de la pared arterial, caracterizado por el aumento de miocitos, distrofia de la matriz extracelular, calcificación y necrobiosis con mayor infiltración inflamatoria. La evolución aterosclerosa es lenta, ya que comienza con el nacimiento, hasta desarrollar su lesión fundamental que es la placa de ateroma,<sup>4,5</sup> dada esta por una íntima arterial lesionada, acúmulos focales de lípidos especialmente lipoproteínas que contienen colesterol (sobre todo esterificado) entre el 65 y 85 %, fosfolípidos, y triglicéridos en menor grado; también contienen carbohidratos complejos, sangre y sus productos, tejidos fibrosos y calcio. Dentro de la célula de músculo liso hay también conglomerados de células espumosas (lesión patognomónica de la AS).<sup>4,6,7</sup>

En síntesis, la secuencia temporal de procesos que conducen al desarrollo aterosclerótico podría ser como sigue: disfunción endotelial con aumento de permeabilidad a las lipoproteínas, un exagerado ingreso del colesterol LDL en región subintimal, con atrapamiento de algunas moléculas de LDL en la matriz extracelular,

oxidación de la LDL por especies reactivas de oxígeno y formación de LDLmm (mínimamente modificada) y vesículas, así estimulan a las células para que creen moléculas de adhesión a los monocitos (factor de diferenciación de los monocitos), e inmunoglobulinas de adhesión como el vcam1 (moléculas de adhesión de las células vasculares) y mcp1 (atractantes de monocitos), etc. Los monocitos son atraídos e inmovilizados en el endotelio e ingresan a la región subendotelial por diapédesis, ayudados por las fuerzas tensiles que desagregan las uniones intercelulares; así, los monocitos intraparietales se convierten en macrófagos que captan LDL vía receptores atípicos, y una vez cebados se convierten en células espumosas, las que intentan llegar nuevamente al torrente sanguíneo abriéndose camino con sustancias histolíticas que desgarran el endotelio (colagenasas, elastasas, especies reactivas de oxígeno). Estas células espumosas secretan moléculas quimioatractantes de monocitos, además de factores de crecimiento de las plaquetas (PDGF) que estimulan la migración, el crecimiento miocítico y la distrofia extracelular, así como sustancias prooxidantes que oxidan aun más las LDL y las atrapan. Este endotelio desnudo agrega más plaquetas y favorece la entrada de monocitos, los macrófagos mueren y su contenido lipídico queda en el espesor de la pared, con la consiguiente reacción inflamatoria y acúmulos de detritus, aparte de la reacción mitógena más la incorporación de calcio y células inflamatorias, y todo ello nos conllevaría al aumento de la placa ateromatosa, que al estar cargadas de lípidos se transforma a *posteriori* en lesiones viejas con fibras cicatrizales, que se pueden romper y dar origen a un trombo, que se incorpora a la placa o crece hacia la luz del vaso y lo ocluye por fibrosis.<sup>8-16</sup> Las lesiones iniciales aterósicas pueden ser reversibles, pero las cicatrices fibróticas difícilmente lo sean. La placa fibrolipídica es la verdadera lesión aterosclerosa, compuesta de acumulación lipídica y formación fibrosclerosa.

## LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS

Constituyen factores de gran importancia en la génesis de la AS, conjuntamente con los heredo-familiares (genéticos).

Los lípidos (fosfolípidos, triglicéridos y colesterol), al no ser solubles en un medio acuoso como el plasma, se unen a proteínas específicas (apoproteínas) para formar las lipoproteínas y poder así circular en sangre.

Dentro de las apolipoproteínas se destacan la apo A-I, asociada a la HDL cuyo sitio de síntesis es el hígado y el intestino, y su función principal es la de activador de la enzima lecitin colesterol acil transferasa (LCAT) y el *transporte reverso* de colesterol; la apo B-48, sintetizada en el intestino, se asocia a los quilomicrones para aumentar su secreción y ligar a receptores específicos; la apo E-2,4, sintetizada en el hígado, cuya función principal es también ligando a los receptores y se asocia a quilomicrones, a la HDL y a VLDL; por su parte, la apo B-100 (una de las más importantes) se asocia a lipoproteínas de baja, muy baja e intermedia densidad (VLDL, LDL, IDL), actúa también ligando receptores y en la secreción de VLDL, y se sintetiza en el hígado; finalmente, la apo C-I que se asocia a quilomicrones, HDL y VLDL, también sintetizada en el hígado, actúa como cofactor de la lecitin colesterol acil transferasa (LCAT).

Las lipoproteínas son macromoléculas metabólicamente diferentes, con una determinada densidad, composición química, características de flotación y movilidad electroforética por ultracentrifugación; dentro de estas encontramos, lipoproteínas de

alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad o LDL, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL y quilomicrones), lipoproteínas de densidad intermedia (IDI) y lipoproteína A.3.<sup>6,7,17,18</sup>

*Quilomicrones.* Partículas con densidad de flotación < 0,95 mg/dL, se forman a partir de la degradación y absorción de las grasas de la dieta en el intestino, las que transportan de 85 a 95 % de triglicéridos exógenos, son relativamente pobres en colesterol (5 %) y fosfolípidos (7 %), y contienen un 2 % de proteínas fundamentalmente apo B-48. Estos llevan tan escasa cantidad de colesterol que su aumento (dislipidemia tipo I) no se asocia a lesiones aterosclerosas.

*HDLcol o alfa-lipoproteína.* Fue aislada por Machebeof del suero de caballo y *a posteriori*, Cohn y otros las separaron de las proteínas plasmáticas con etanol; en 1949, Gofman y otros la separan por ultracentrifugación analítica y logran aislar 3 subclases (HDL 1,2,3); Kraus, por técnicas de ultracentrifugación en gradiente del gel de poliacrilamida, identificó 2 subgrupos de HDL 2 (HDL 2-a, 2-b). Un método de cromatografía por afinidad en heparina sepharose diferenció 2 subclases de HDL metabólicamente diferentes, la "HDL típica (sin apo-E)", con apo-A-I, A-II y C, que no se conjuga a receptores apo B ni E, en tejidos hepáticos ni extrahepáticos y está contenida en las fracciones HDL 2-3 y otras subclases; y la "HDL con apo E" que sí se conjuga con receptores apo B y E, componente de la HDL 2, posee un 30 % más de ésteres de colesterol que su homóloga típica;<sup>19</sup> las HDL formadas en el hígado a partir de las IDI por acción de la lipasa hepática, tienen una densidad de 1,063-1,125 mg/dL y un contenido de colesterol de 40 % con un 6 % de triglicéridos; esto es referente a la HDL 2 específicamente, pues la HDL 3 tiene un 7 % de triglicéridos, 38 % de colesterol, una densidad de 1,125-1,210 mg/dL, su tamaño es menor que la HDL 2 y también la integran los fosfolípidos en un 33 %. A las alfalipoproteínas se les atribuye un efecto antiaterogénico, dado el transporte reverso de colesterol, de los tejidos periféricos al hígado para su posterior eliminación biliar (*Glomset* y otros)<sup>20</sup> y la regulación intrahepática del metabolismo del colesterol por la ACAT y la hidroximetil glutaril coenzima A reductasa (HMG CoA), dado que la transferencia de colesterol esterificado de las HDL a las VLDL se hace mediante la acción de una proteína transportadora (proteína de transferencia); además, el hígado tiene receptores de alta afinidad que reconocen la apo B-100 presente en las LDL y la apo E, ambas como ligandos,<sup>21,22</sup> todo lo cual queda avalado por múltiples estudios, dentro de los que sobresalen los de Framingham y el MRFIT, que posibilitaron el diseño de un sistema de tablas de predicción de riesgo coronario basadas fundamentalmente en los niveles de lipoproteínas, según la edad y el sexo, y poder calcular así la probabilidad de que un individuo desarrolle un accidente coronario agudo y/o muerte súbita.<sup>23,24</sup> A las HDL se les atribuye además, una acción protectora endotelial,<sup>24</sup> al igual que su papel inhibitorio directo en la oxidación de las LDL, dado que induce a la sobreexpresión de moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) y de adhesión de células vasculares (VCAM-1) en la superficie endotelial (efecto antiinflamatorio); 4 poseen igualmente efecto antioxidante, al prevenir la oxidación de la LDL mediado por la presencia de enzimas paraoxonasa y la acetilhidrolasa;<sup>25</sup> es más frecuente hallar niveles normales o elevados en mujeres, por la mayor concentración de estrógenos, especialmente en la pubertad, así como sus bajos valores en hombres, por la acción de la testosterona, aunque este mecanismo de variación sexual no está del todo aclarado;<sup>26,27</sup> algunos autores consideran que la HDL es prácticamente independiente de la edad en ambos sexos,<sup>28</sup> pero también discrepamos de esto. Se reportan variaciones étnicas y genéticas en los niveles plasmáticos de HDL, ya

que se invoca en uno de sus desórdenes lipídicos una herencia autosómica dominante, según análisis genealógico en familias con hiperlipoproteínemias alfa y apo A-I, apo C-III deficientes, pero desafortunadamente el gen mutante es desconocido y no es frecuente encontrar este desorden.<sup>29</sup> También se reportan variaciones de la HDL 2 en razón inversa a la obesidad y al sobrepeso, así como el aumento de sus niveles en sangre con ejercicio y dietas pobres en carbohidratos y ricas en proteínas y vegetales; se encuentra de igual manera disminuida en algunas entidades y con el uso de fármacos como ácido nicotínico, diazepam, betabloqueantes, en mujeres tratadas con prednisona, progestágenos (grupo 19 nortestosterona), oxandrolona (esteroide anabólico), y en entidades como la diabetes mellitus tipo II tratada con sulfonilurea, fibrosis quísticas, artritis reumatoideas y otras conectivopatías, así como su disminución 2 semanas después del IM; además, hemos visto niveles altos de esta lipoproteína con el uso de la clortalidona, los diuréticos tiazídicos, tratamientos con estrógenos y con la administración de glutetimida y el fenobarbital por inducción de enzimas microsómicas hepáticas; también, en las neumonías enfisematosas y en la diabetes mellitus insulino dependiente.

*LDLcol.* Constituye el 50 % total de lipoproteínas del plasma con una densidad promedio de 1,019-1,063 mg/dL y compuestas en su mayoría por 50 % de colesterol, 6 % de triglicéridos y 22 % de fosfolípidos y proteínas (apo B-100). Se han identificado 7 subgrupos de LDL, de los cuales, las subclases del 4 al 7 se han asociado con más frecuencia al desarrollo de IM.<sup>30</sup> El hígado tiene receptores de alta afinidad que reconocen la apo B-100 como la única apolipoproteína presente en la LDL; 50 % de su catabolismo se hace por depuración hepática, obviamente antagónico al de la HDL que se sintetizan en el intestino y el hígado; por ello, las LDL son las principales portadoras de colesterol en lesiones ateromatosas, al igual que las VLDL.

*VLDLcol.* Partículas más pequeñas que los quilomicrones, son producidas por el hígado y tienen una densidad promedio de 0,96-1,006 mg/dL; son ricas en triglicéridos (60 %), solo 12 % de colesterol, fosfolípidos 20 % y proteínas no más de 10 %, principalmente apo B-100.

*LDL.* Son partículas formadas en el endotelio capilar a partir de las VLDL por acción de la enzima lipoproteín lipasa, activada por la apo C-II, con densidad 1,006-1,019 mg/dL; sus principales componentes son ésteres de colesterol (en 29 %), apo B-100 y apo E.

*Colesterol.* Este lípido insoluble en plasma se presenta como colesterol libre y como ésteres de colesterol. Es el componente fundamental de la membrana de muchas células y precursor de compuestos biológicamente activos como hormonas, sales biliares y vitamina D3. El colesterol exógeno lo aportan los alimentos; el 40 % de la cantidad ingerida es absorbida por el intestino y empaquetado en forma de éster de colesterol con los triglicéridos de la dieta, formando los quilomicrones. El colesterol endógeno se produce en el hígado. La hipercolesterolemia familiar es el más fiel exponente de un trastorno heredable, transmitido con carácter autosómico dominante, con un defecto genético en un receptor de la superficie celular en estado normal de la degradación de lipoproteínas de baja densidad, con el consiguiente aumento de colesterol total y LDLcol y su depósito en sitios anormales del cuerpo.<sup>31</sup>

*Triglicéridos.* Es la segunda grasa en importancia presente en la sangre; pueden ser grandes generadores de trastornos cardíacos, ya que son moléculas grasas empaquetadas

junto con el colesterol en las esferas de transporte de las lipoproteínas; sus altos niveles pueden desplazar a la HDL, así como pueden convertirse en transportador de IDL y LDL, responsables también de la producción de coágulos que bloqueen arterias con la consiguiente aparición de IM.<sup>32</sup> Sus altos niveles en sangre, con frecuencia están asociados a la obesidad y a la diabetes resistente a la insulina. Se ha descrito la asociación de triglicéridos a un defecto genético familiar para la hiperlipidemia combinada, que involucra al colesterol y a la apolipoproteína B.<sup>33</sup>

*Fosfolípidos:* Su papel en la AS, aunque menor que sus homólogos colesterol y triglicéridos, ya fue explicado anteriormente.

*Lipoproteína (a):* Molécula transportadora de colesterol, con estructura similar a la LDL, que transporta una proteína que impide la disolución de coágulos sanguíneos; se cree que sus altas concentraciones son heredables y no responden a cambios dietéticos; se reportan altos niveles en mujeres, pues al parecer la testosterona masculina ejerce un cierto protectorado. La ApoI, se asocia a corazones saludables y a altos niveles de HDL; mientras que la Apo-B se une a las LDL favoreciendo la aparición de isquemia coronaria; las lipoproteínas residuales son subproductos de quilomicrones y VLDL.<sup>34,35</sup> Hemos evaluado el rol de las lipoproteínas en la aterogénesis y el papel de los lípidos como el colesterol y los triglicéridos que desde un punto de vista pragmático tienen mayor valor predictivo, aunque una cosa lleva a la otra y todas convergen en la multicausalidad dinámica y dialéctica del proceso. Lo ya expuesto, podrá ser cambiante y corresponderá a la cardiología preventiva tal modificación.

## SUMMARY

### Role of lipids and lipoproteins in the atherogenesis

An updated review of the concepts and mechanisms of production in the atherogenesis was made. Emphasis was given to the role of lipids and lipoproteins as the fundamental determinants in the etiology of the atherosclerotic and coronary artery disease.

*Key words:* Types of lipids and lipoproteins.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Informe anual MINSAP. Prevalencia y factores de riesgo de cardiopatía isquémica. Rev Cubana Med Gen Integr .1998; 14 (6):590-4.
2. WHO. Ischaemic heart disease mortality age standardised rates among men and women aged 15-74 years Scotland in context of maximum, minimum, and mean rates for 17 western European countries. Source: WHOSIS (May 2002).p 1-18
3. Wood D, de Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. Eur Heart J. 1998;19:1434-503.
4. Programa actualización continua para cardiología. Aterosclerosis y sus precursores. Factores de riesgo. (2003) Disponible: <http://www.drscope.com/pac/cardiologia/b4/index.htm>
5. Libby P. Atheroma: more than much. Lancet. 1996;348 (supl 1): s4-s6.

6. Liu ML, et al. Susceptibility of LDL to oxidation in vitro and antioxidant capacity in familial combined Hiperlipidemia: comparison of patients with different lipid phenotypes. *Ann Med.* 2002;34 (1): 48-54.
7. Berneis K, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res.* 2002 Sept;43 (9):1369-79.
8. St Clair RW. Pathogenesis of atherosclerosis. *Cardiol Rev.* 1997; 5:14-24.
9. Heinecke JW. Mechanisms of oxidative damage of low-density lipoprotein in human atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 1997;8. 268-74.
10. Koba S, Katagiri T, Benedict C. Hyperlipemic-very low-density lipoprotein, intermediate density lipoprotein and low-density lipoprotein act synergistically with serotonin on vascular smooth muscle cell proliferation. *Atherosclerosis.* 2000;149:61-7.
11. Car AC, Frei B. The nitric oxide congener nitrite inhibits Myeloperoxidase/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/CI- mediated modification of low-density lipoprotein. *J Biol Chem.* 2001;465-74.
12. Patel RP, Leoven A, Crawford JH, Darley-USmar VM. Mechanisms of the pro- and antioxidant actions of nitric oxide in atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2000; 47:465-74.
13. Petit, Het C, Moreau M, Chapman MJ. Tissue factor pathway inhibitor is expressed by human monocyte derived macrophages: relationship to tissue factor induction by cholesterol and oxidized LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:309-15.
14. Farber A, Kitzmiller T, Morganelli PM, Pfeiffer J, Groveman D, Wagner RJ , et al. A caspase inhibitor decreases oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis in bovine endothelial cells. *J Sug Res.* 1999;85:323-30
15. Grafe M, Auch-Schwelk W, Hertel Terbeek D, Steinheider G, Loebe M, Fleck E. Human cardiac microvascular and macrovascular endothelial cells respond differently to oxidatively modified LDL. *Atherosclerosis.* 1998;137:87-95.
16. Xu XP, Meisel SR, Ong JM, Kaul S, Cercek B, Rajavashisth TB, et al. Oxidized low-density lipoprotein regulates matrix metalloproteinase-9 and its tissue inhibitor in human monocyte-derived macrophages. *Circulation.* 1999;99:993-8.
17. Ridker PM, Genest J, Lobby P. Dyslipidemia. In: Braunwald E. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine.* 6 th ed. Philadelphia: W B Saunders Company; 2001.p. 1010-20.
18. Tsimikas S, Mooser V. *Molecular Biology of Lipoproteins and Dislipidemias in Molecular Basic Cardiovascular Disease.* 2 nd ed. Philadelphia: W B Saunders Company; 2002.p.1008-11.
19. Andreoli TE. Free radical and oxidative stress. *Am J Med.* 2000;108 (8):650-1.
20. Dhaliwal BS, Steinbrecher UP. Cholesterol delivered to macrophages by oxidized low-density lipoprotein is sequestered in lysosomes and fails to efflux normally. *J Lipid Res.* 2000; 41:1658-65.
21. Ellison RC, Zhang Y, Qureshi MM, Knox S, Anett DK, Province M. Investigators of the NHLBI Family Heart Study. Lifestyle determinants of high-density lipoprotein cholesterol: the National Heart, Lung, and Blood Institute family heart study. *Am Heart J.* 2004;147:529-35.
22. Gallagher JJ, Myant NB. The affinity of low-density lipoprotein and of very-low-density lipoprotein receptor remnants for the low-density lipoprotein receptor in homozygous familial defective apolipoprotein B-100. *Atherosclerosis.* 1995;115:263-72.

23. Executive Summary of the Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on the detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment panel III). JAMA. 2001;285 (19):2486-97.
24. Álvarez A. Las tablas de riesgo cardiovascular. Una revisión crítica. Medifam. 2001;11.p.121-139.
25. López Farre A, Casado S. Heart failure, redox alterations and endothelial dysfunction. Hypertension. 2001;38 (6):1400-5.
26. Ohmura H, Mokuno H, Sawano M . Lipid compositional differences of small dense low-density lipoprotein particle influence its oxidate susceptibility phenotype B. Metabolism. 2002;51 (9):1081-7.
27. Herrington DM, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. N Engl J Med. 2000;343:522-9.
28. Stein O Y. Atheroprotective mechanism of HDL. Atherosclerosis. 1999;144:285-301.
29. Cohen JC. Variation at the hepatic lipase and apolipoprotein A I / C III / A IV loci is a major cause of genetically determined variation in plasma HDL Cholesterol levels. J Clin Invest. 1994; 94:2377-84.
30. Campos H, Blijlevens E, McNamara JT. LDL particle size distribution. Results from the Framingham Offspring Study. Arterioscler Thromb. 1992;12:1410-9.
31. Pocovi M, Mata P, Civeira F. Aplicación de los microarray biochips al estudio genético del riesgo cardiovascular. Diagnóstico genético de la hipercolesterolemia familiar. Clin Invest Arteriosclerosis.2001;13(supl 3):91-5.
32. Fung M, Frohlich J. Common problems in the management of hypertriglyceridemia. CMAJ. 2002;167:1261-6.
33. Pajukanta P. Genomewide scan for familial combined hyperlipidemia genes in Finnish families, suggesting multiple susceptibility loci influencing triglyceride, cholesterol, and apolipo-protein B levels. Am J Hum Genet. 1999; 64:1453-63.
34. Stein JH, Rosenson RS. Lipoprotein Lp (a) excess and coronary heart disease. Arch Intern Med. 1997; 157:1170-6.
35. Pandya DP. Oxidant injury in coronary heart disease (Part-1). Compr Ther. Winter 2001; 27(4):282-92.

Recibido: 2 de junio de 2005. Aprobado: 28 de junio de 2005.

Dr. *José M. Madrazo Rios*. Calle 30 No. 114, Miramar, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: [jose.madrazo@infomed.sld.cu](mailto:jose.madrazo@infomed.sld.cu)

<sup>1</sup>Especialista de II Grado en Cardiología.

<sup>2</sup>Cursante de Maestría, "Facultad Julio Trigo".