

El metabolismo del colesterol

Oscar Osio

INTRODUCCION

En el año de 1913, un científico ruso llamado Anitschkow, alimentó conejos de laboratorio con colesterol puro, produciéndoles una gran hipercolesterolemia y una gran aterosclerosis en la aorta y en las arterias coronarias. Propuso entonces que la hipercolesterolemia llevaba a la aterosclerosis. Desde entonces se han producido miles de estudios epidemiológicos, genéticos y experimentales que han confirmado lo dañinos que pueden ser para la especie humana unos niveles elevados de ciertos tipos de colesterol.

Al escribir sobre colesterol y aterosclerosis se cometen frecuentemente dos errores: uno, no mencionar el papel benéfico ni las importantísimas funciones cumplidas por el colesterol en los seres vivos y otro, asignar a esta sustancia toda la responsabilidad de la enfermedad vascular. Me propongo en las siguientes líneas revisar algunas de las funciones biológicas del colesterol, mencionar los aspectos más destacados del metabolismo lipoproteico y del hígado como centro metabólico del sistema y la estructura molecular del receptor de las lipoproteínas de baja densidad, ésta última la más aterogénica de las fracciones transportadoras del colesterol.

Importancia biológica: los lípidos son sustancias esenciales para los seres vivos, ya que cumplen funciones diversas que van desde su consumo para fines energéticos, la constitución de membranas celulares y del tejido graso corporal, hasta la elaboración de hormonas sexuales y glucocorticoides. Los tejidos grasos del organismo contornean y moldean el cuerpo, sirven de amortiguadores en distintos sitios, regulan la temperatura corporal, sirven de reservorio energético y sostienen algunos órganos como el riñón.

El colesterol es el principal esteral encontrado en los tejidos de los mamíferos. Desde su identificación a partir de cálculos biliares en 1769, por Poulletier de la Salle, mucho se ha aprendido acerca de sus funciones (Tabla 1).

Una excesiva cantidad de colesterol, sin embargo, puede ser dañina. Múltiples estudios han mostrado como, el nivel de colesterol plasmático correlaciona directamente con la morbi-mortalidad coronaria en los pacientes de alto riesgo y que tanto la concentración de

los lípidos como de las lipoproteínas circulantes tiene una distribución continua en una determinada población. Es difícil establecer cuándo hay una hipercolesterolemia o una hiperlipoproteinemia "patológicas": valores de colesterol total por encima de 265 mg/dl como indicadores de alto riesgo para la enfermedad coronaria fueron establecidos en 1985 por los institutos nacionales de salud de los Estados Unidos, mientras que otros estudios como el de los factores múltiples de riesgo señalaron que valores tan bajos como 180 mg/dl pueden constituirse en un riesgo para los hombres en edad mediana. Además de los cambios relacionados con la edad y propios de cada sexo, existen grandes diferencias entre las distintas poblaciones; se acepta entonces que los valores correspondientes al diez por ciento superior de la distribución son patológicos y que los que se encuentran entre los percentiles 75 y 90 presentan un riesgo moderado de enfermedad aterosclerótica.

Una hiperlipoproteinemia es una elevación anormal de uno o de los dos lípidos sanguíneos principales, el colesterol o los triglicéridos. El nombre de hiperlipoproteinemia es más adecuado que el de hiperlipemia por dos motivos: recuerda que los lípidos están recubiertos por una capa proteica y señala la importancia que desempeñan las proteínas en la fisiopatología de varios trastornos clínicos.

En el momento del nacimiento, los valores de los dos tipos principales de lípidos sanguíneos están por debajo de los 100 mg/dl; posteriormente los niveles se incrementan continuamente hasta la adolescencia, época en la cual los niveles plasmáticos de colesterol en ambos sexos disminuyen y nuevamente tienden a elevarse en los adultos jóvenes. Las mujeres de raza blanca tienen en promedio cifras de colesterol más altas que los hombres de raza blanca en las tres primeras décadas de la vida, posteriormente los niveles de colesterol son más bajos que en los hombres hasta los 50 años de edad, si no toman hormonas sexuales; después de esta edad las mujeres tienen valores de colesterol sanguíneo más altos.

El valor de triglicéridos es un poco superior en las mujeres hasta los veinte años de edad; a partir de entonces las cifras de los hombres sobrepasan a la de las mujeres y se mantienen así hasta los 70 años, cuando ambos sexos tienen niveles de triglicéridos semejantes.

Dr. Oscar Osio Uribe: Médico Internista, Profesor Departamento Medicina Interna, Universidad de Antioquia.

Tabla 1. *Funciones biológicas del colesterol.*

1. Físicas:
Constituyente de las membranas plasmáticas.
Estabilizador de fosfolípidos de pared.
2 Precursor de:
Hormonas sexuales de los vertebrados y de los glucocorticoides
Ácidos biliares.
Vitamina D y derivados oxigenados, reguladores del metabolismo del Ca.
Ecdisonas (hormonas de invertebrados).
Ecdisonas en plantas?
Hormonas de crecimiento en las plantas.
3. Control de la biosíntesis de fosfolípidos?
Funciones metabólicas de las quinasas de proteínas?

Biosíntesis del colesterol: el hígado tiene un papel central en la regulación del metabolismo corporal del colesterol en los humanos. Es capaz de absorberlo, sintetizarlo y secretarlo en forma de esteróles, además de facilitar su recirculación entre el plasma y los compartimentos enterohepáticos. Los hepatocitos captan los remanentes de quilomicrones (rQ), productos del metabolismo de los lípidos de la dieta, son el punto de partida de la vía centrífuga de los lípidos endógenos (del hígado a tejidos periféricos), además de participar activamente en el metabolismo centripeto del colesterol (de tejidos periféricos a hígado), al recibir en esta última vía colesterol esterificado para su aclaramiento plasmático y posterior eliminación.

Un resumen del metabolismo del colesterol sería el siguiente: los ácidos grasos y el colesterol dietarios son absorbidos en el intestino delgado y transportados como quilomicrones a la corriente sanguínea, por la vía del conducto torácico. Los triglicéridos son extraídos de los quilomicrones por la lipasa de lipoproteínas (LPL) y de esa manera los ácidos grasos son almacenados en el tejido adiposo u oxidados por el músculo con el fin de obtener energía. Los remanentes de quilomicrones son rápidamente depurados por el hígado, gracias a un proceso mediado por receptores y cuya actividad decrece a medida que envejecemos. Los rQ se digieren dentro de los lisosomas hepáticos liberándose el colesterol para luego ser guardado o usado para la síntesis de otras lipoproteínas.

La síntesis endógena de colesterol se produce fundamentalmente en el hígado y está estrechamente relacionada con las necesidades del organismo. Dentro del retículo endoplásmico de los hepatocitos, una comple-

ja cadena metabólica fabrica colesterol a partir de su precursor de dos carbonos, la acetil - CoA. La enzima limitante del proceso es la reductasa de la hidroximetilglutaril-CoA, en su paso a mevalonato.

La síntesis de la reductasa de la HMG-CoA se disminuye cuando hay una concentración intracelular aumentada de colesterol, ácidos biliares o sus productos. Una vez sintetizado, el hígado puede liberar colesterol a la sangre en la forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). La síntesis de VLDL se regula por factores dietarios u hormonales y se inhibe por la captación hepática de rQ. Las VLDL contienen las apoproteínas B-100 y E, las cuales tienen capacidad de unirse a los receptores hepáticos y tisulares de LDL. Dentro de los capilares corporales la LPL extrae los triglicéridos y los fosfolípidos de las VLDL, formándose las lipoproteínas en densidad intermedia (IDL). Un 50% de las IDL es captado rápidamente por el hígado, dada la gran apetencia de su apoproteína E por los receptores hepáticos de LDL. Una vez las IDL pierden la apoproteína E se transforman en LDL, circulando éstas últimas más tiempo, ya que la apetencia hepática por su apoproteína B-100 es relativamente baja. Las LDL, una vez reparten su contenido de colesterol a las diferentes células del cuerpo, son captadas por mecanismos hepáticos de endocitosis mediados por receptores.

El acúmulo de colesterol en las células, incluyendo las hepáticas, tiene tres efectos mayores:

1. Inhibe la síntesis de receptores de LDL, hasta un número adecuado para suplir las demandas celulares, mediante mecanismos de represión de su RNA mensajero.

2. Inhibe la síntesis endógena de colesterol, mediante inhibición de la síntesis de la reductasa de HMG-Co y produciendo una degradación aumentada de ella.

3. Activa la colesterol acyl transferasa, lo cual promueve la formación de ésteres de colesterol, con fines de almacenamiento.

Con el fin de mantener la homeostasis lipídica, las células de los mamíferos (incapaces de catabolizar el colesterol) utilizan las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Las HDL se sintetizan en el hígado y en el intestino delgado. Son las moléculas transportadoras de colesterol libre ya que lo remueven de los tejidos periféricos y lo llevan al hígado, previa esterificación e incorporación a la lipoproteína mediante la acción de la Icciti-colesterol acyl transferasa (LCAT).

Dos terceras partes del colesterol esterificado pasan de las HDL a las VDL y a las LDL. Otra parte del colesterol se elimina por vía hepática y entérica.

Un 50% (1 g/día) del colesterol sintetizado por el organismo es convertido en ácidos biliares. Los ácidos biliares se eliminan por la bilis en forma de sales,

constituyendo el 50% del peso seco de ella, ya que además contiene lecitina, colesterol y pigmentos biliares. Los ácidos biliares actúan emulsificando los lípidos dietarios y facilitando su absorción intestinal. Una vez cumplida su acción digestiva las sales biliares pierden sus aminoácidos, regresando los ácidos biliares al hígado, por la denominada circulación enterohepática, proceso altamente eficiente ya que los recupera en un 99%. Si la reabsorción de los ácidos es buena, se inhibe la síntesis de la reductasa de HMG CoA, la producción de ácidos biliares de novo y la fabricación de receptores; si la reabsorción se dificulta, la colesterogénesis y la síntesis de nuevos receptores se incrementa. Una porción de las LDL circulantes son eliminadas por otros mecanismos accesorios, llevando eventualmente un depósito de colesterol en las paredes arteriales, en forma de placas ateroscleróticas o de xantomas de diferente localización.

El receptor de LDL. Brown y Goldstein en 1973 y 1974 descubrieron aspectos trascendentales en la comprensión del mecanismo de ingreso del colesterol a las células de los mamíferos; la existencia en la superficie celular de una proteína transportadora que funciona como receptora del colesterol presente en las lipoproteínas de baja densidad.

Cuando el colesterol intracelular es bajo, usualmente en células en crecimiento, la síntesis de la reductasa de HMG CoA y del receptor de LDL se incrementa. Cuando el contenido celular de colesterol es adecuado, la síntesis de ambos se suprime.

El receptor de LDL parece no tener un papel directo en la aterogénesis humana. Individuos con cantidades normales, disminuidas o ausentes de receptores pueden presentar el aumento intra o extracelular de colesterol en las paredes arteriales característico de la aterosclerosis. El papel de los receptores de LDL en la enfermedad vascular es indirecto: su número disminuido o su funcionamiento inadecuado posibilitaría una mayor concentración plasmática de colesterol LDL y se facilitarían así mecanismos de oxidación o acylación una vez el colesterol es captado por receptores zopilote de macrófagos o monocitos en las paredes arteriales.

El receptor de colesterol LDL es una estructura lineal glicoproteica, de unos 839 aminoácidos. Específicamente liga lipoproteínas que contengan apoproteínas B-100 o las formas activas de apo E. Tiene cinco regiones bien definidas: 1. Región ligadora, con un NH₂ terminal, siete subunidades de unos 40 aa cada una y un total de 292 aa. Esta región es extracelular. 2. La región homologa al factor de crecimiento epidérmico de 400 aa, también extracelular. 3. Una región de 58 aa, con 18 cadenas azucaradas. 4. La región anclada en la membrana celular, de 22 aa. 5. La porción citoplasmática, compuesta por 50 aa, en la porción

terminal COOH de la proteína, sirve para dirigir el receptor a los agujeros recubiertos.

Para llevar las LDL ligadas al interior de los hepatocitos, los receptores se localizan en los denominados agujeros recubiertos. Estos son regiones de la superficie celular que presentan muescas y están recubiertas en el lado citoplasmático por una proteína llamada clathrina. Minutos después de unirse el receptor a la lipoproteína, el agujero se invagina para formar una vesícula endocítica que luego se une a otras para constituir endosomas. En el interior del endosoma el receptor se separa de la LDL y queda libre para seguir captando, cada 10 minutos, una o varias partículas de LDL. La LDL es llevada a lisosomas, donde los esteres de colesterol se hidrolizan y el colesterol libre se utiliza con fines metabólicos.

Defectos genéticos y mutaciones en el gen productor del receptor LDL llevan a la hipercolesterolemia familiar. Se han descrito al menos 16 mutaciones en este gen, muchas de ellas circunscritas a familias aisladas. Factores genéticos y ambientales que interactúan de variadas maneras, producen las formas poligénicas de hipercolesterolemia, las más comunes.

En la Tabla 2 se aprecian los factores que influyen en la expresión de los receptores LDL hepáticos.

Las lipoproteínas (LP): son unidades transportadoras de lípidos. Tienen en general una forma esférica, con una porción o core constituido por lípidos hidrófobos, tales como esteres de colesterol y triglicéridos, rodeados por una capa de proteínas especializadas llamadas apoproteínas y por algunas grasas menos insolubles en agua, como los fosfolípidos. Los diferentes componentes de las lipoproteínas interactúan entre sí,

Tabla 2. Factores influyentes en la expresión de los receptores hepáticos de LDL.

1. Factores que aumentan receptores hepáticos: -Hormonales -Nutricionales -Farmacológicos	Tiroxina Deprivación de colesterol. Desnutrición (en ratas y perros) 17 alfa etinil estradiol Resinas ligadoras de ácidos biliares Inhibidores de la reductasa de HMG CoA
2. Factores que disminuyen receptores hepáticos: -Genéticos -Nutricionales	Hipercolesterolemia familiar Alimentos ricos en colesterol y ácidos grasos saturados Dietas de caseína y harina de trigo Desnutrición (en conejos)

constituyéndose en moléculas muy versátiles y dinámicas. Las lipoproteínas complejas del plasma se clasifican en cinco grupos principales de acuerdo con su tamaño, la densidad, su movilidad electroforética y la composición que tiene de triglicéridos, colesterol y proteínas. Cada una de las cinco clases de LP tienen una combinación particular de lípidos, con uno o más tipos de proteínas, que le son más o menos características. De acuerdo con su tamaño y en orden decreciente, las LP se ordenan así: quilomicrones (Q), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densi-

Tabla 3. *Contenido de colesterol y triglicéridos.*

Lipoproteína	Colesterol (%)	Triglicéridos (%)
Quilomicrones	5-15	85-95
VLDL	20-30	50-60
Lipoproteína densidad intermedia	50	50
LDL	50-60	4-8
HDL	20-30	

Tabla 4. *Clase, función y concentración de las apoproteínas.*

Apoproteína	Subclase	Función	Concentración
A	A - I A - II	Activación LCAT Estabilización HDL	100-150 mg/dl 30-50
B	B - 48 B - 100	Formación de quilomicrones Formación de VLDL, IDL y LDL	? 80-100
C	C-I C - II C - III	Activación LCAT Activación LPL Inhibición LPL	10- 3-8 8-15
D		Transporte esteres de colesterol	10
E		Interacción con receptores celulares	3-5

dad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL). La composición de colesterol y triglicéridos de las diferentes LP se observa en la Tabla 3.

Las apoproteínas son las porciones proteicas de las lipoproteínas. Estas porciones proteicas desempeñan funciones primordiales, tales como mantener la estructura de la LP, activar o inhibir las enzimas propias del metabolismo lipídico y mediar la interacción de las LP con sus receptores celulares. Mientras mayor es el contenido proteico de una LP mayor es su densidad y menor será su diámetro. Las principales apoproteínas, las diferentes subclases, las principales funciones y sus valores normales plasmáticos aparecen en la Tabla 4.

De una manera esquemática podemos afirmar que las principales lipoproteínas cumplen las siguientes funciones básicas: los Q transportan los lípidos absorbidos desde el intestino hasta el hígado; las VLDL transportan triglicéridos y colesterol desde el hígado hacia el tejido adiposo y muscular; las LDL transportan colesterol hacia el hígado para la síntesis de sales biliares, hacia las glándulas suprarrenales y ovarios para la síntesis de hormonas, hacia todos los tejidos para la síntesis de membranas, además de proporcionar el coles-

terol implicado en la aterogénesis; las HDL participan activamente en el transporte reverso del colesterol.

ABSTRACT

Lipids are essential elements for human beings, and undertake several functions such as: cell membrane constitution, energy sources, body fatty tissue and constitution of several hormones such as sexual hormones and glucocorticoids. Fatty tissue are responsible of body shape, and help to regulate body temperature. Cholesterol is the main sterol found in the tissues of mammals, however excessive tissue cholesterol can be deleterious to human beings. Many studies have shown the direct relationship between cholesterol levels and morbidity and mortality of coronary heart disease in high risk groups. Cholesterol levels corresponding to the superior 10% of the distribution are clearly pathologic, and levels between percentile 75 and 90 represent moderate risk of atherosclerosis. The liver plays a preponderant role in the regulation of cholesterol metabolism in human beings, and has the capability of uptake, synthesis and secretion of this important substance. A summary of its metabolism begins with dietary absorption of fatty

acids and cholesterol at the level of the small bowel, and transportation as chylomicrons to the circulation through the thoracic duct. Triglycerides are extracted from chylomicrons through the action of lipoprotein lipase (LPL) and fatty acids are stored in the adipose tissue or oxidated by muscles for energy. Chylomicron remnants are rapidly cleared by the hepatocyte through specific membrane receptors, and in the cell digested by lysosomes releasing cholesterol, in order to be stored or utilized in lipoprotein synthesis. The limiting enzyme of cholesterol metabolism is the hydroxymethylglutaryl-CoA reductase, and its synthesis depends directly of the intracellular concentration of cholesterol and bile acids. Cholesterol is excreted through bile directly or transformed in bile acids which undertake recirculation and return to the liver cell in the enterohepatic circulation forming micelles essential for lipid absorption from the intestine. Lipoproteins are substances essential for lipid transportation in blood, there are five different types according to size, electrophoretic mobility and proportion of triglycerides, cholesterol and proteins. The basic functions of lipoproteins are as follows: chylomicrons transport absorbed lipids to the

liver; VLDL transport triglycerides and cholesterol from the liver to muscles and adipose tissue; LDL transport cholesterol to the liver for the synthesis of bile acids, to the adrenals and ovaries for hormone synthesis and to the tissues for membrane synthesis and represent the basis of atherogenesis; HDL transport cholesterol from tissues to the liver being responsible of a protective effect against atherosclerosis. Finally there are five different types of apoproteins specific for the lipoproteins, these are: A, B, C, D and E.

BIBLIOGRAFIA

1. **Bloch K.** Chronology of cholesterol Biosynthesis. The role of cholesterol in atherosclerosis: New Therapeutic Opportunities. In: Grundy SM and AG Beam, eds. Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc.
 2. **Tan F.** Taegtmeyer H. Concepts of cholesterol metabolism and cholesterol lowering drugs: Attempt of a balanced review. *Journal of Applied Cardiology* 1988; **3**(1): 67-86.
 3. **Brown M, Goldstein J.** The LDL receptor concept: Clinical and Therapeutic Implications. In: J. Stokes III and M. Mancini, eds. *Atherosclerosis Reviews, Vol. 18*. New York: Raven Press, Ltd.; 1988.
 4. **Goldstein J, Brown M.** Regulation of low lipoprotein receptors: implications for pathogenesis and Therapy of hyper cholesterolemia and atherosclerosis. *Circulation* 76 1987; **3**: 507.
-