

ESTADO ACTUAL ATEROESCLEROSIS, HIPERLIPIDEMIAS Y DIABETES

Ponentes: Profesionales Asociación Colombiana de Diabetes.
Coordinador y Comentarista Académico Dr. Efraín Otero Ruiz

INTRODUCCION

Mario Sánchez-Medina, M.D.

El problema del colesterol y su implicación con la aterosclerosis ha sido preocupación de científicos, trece de ellos merecedores del Premio Nobel. Desde su aislamiento en 1784, investigadores de áreas diversas de la medicina han estudiado esta pequeñísima molécula que tiene a su vez, 30 enzimas involucradas en su metabolismo. La propiedad más interesante es su absoluta insolubilidad en agua que lo hace letal en su efectos. Organismos multicelulares realizan el transporte de la molécula esterificando el esteroles en cadenas de ácidos grasos y empaquetando estos ésteres dentro de núcleos hidrofóbicos que son las lipoproteínas del plasma.

La identificación en 1938 por Carl Müller de la hipertrigliceridemia familiar, permitió demostrar en 1970 la evidencia de dos formas, la heterocigótica y la homocigótica severa. Culminan las investigaciones con los hallazgos de Goldstein y Brown acreedores del Nobel de Medicina 1985, quienes gracias al hallazgo pionero en el cultivo de fibroblastos, establecen el papel enzimático en la biosíntesis del colesterol, secuencian los receptores a nivel molecular y caracterizan el genoma. Así se establece la acción aterogénica de las lipoproteínas de baja densidad.

En un esfuerzo del grupo médico de la Asociación Colombiana de Diabetes (ACD), de actualizar el concepto y los resultados de los recientes descubrimientos farmacológicos de los inhibidores de la HMG CoA reductasa, he querido que mentes jóvenes que están trabajando como docentes, residentes e internos de nuestra institución, dentro del plan de integración con la Universidad Javeriana traigan a ustedes, señores Académicos un mensaje sumamente conciso, tratando de hacerlo lo más sencillo en su comprensión y práctico en sus aplicaciones. Es un esfuerzo que hacen estos jóvenes de llegar al estrado de la máxima autoridad médica del país para demostrar que conocen en profundidad el tema y que por ello quieren presentarlo, mediante la lujosa y honrosa coordinación del Dr. Efraín Otero Ruiz, quien a su vez será el comentarista de esta sencilla presentación.

SINTESIS Y METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEINAS

Luis Carlos Sabbagh, M.D.

Las lipoproteínas son compuestos moleculares que cumplen funciones de transporte y metabolismo de los lípidos. Están constituidas por una parte lipídica que comprende moléculas de fosfolípidos, triglicéridos, colesterol esterificado y no esterificado; y por una parte proteínica compuesta por polipéptidos llamada apoproteína.

El centro de la molécula está compuesta por triglicéridos y colesterol esterificado que son lípidos no polares o insolubles en agua; y su superficie está conformada por colesterol no esterificado débilmente polar, fosfolípidos con un grupo polar superficial y no polar interno que los hacen parcialmente solubles; y por las apoproteínas que dan la textura y solubilidad a la molécula. La proporción entre los diferentes componentes de su fracción lipídica y proteínica hacen la distinción entre las diferentes lipoproteínas.

El colesterol se sintetiza a partir del acetil CoA para formar acetacetil CoA que por medio de una sintetasa forma hidroximetil-glutaril CoA que es reducido a mevalonato. Este paso es catalizado por la HMG CoA reductasa, que es la principal enzima que controla la conversión a colesterol. Es allí donde se regula a nivel citoplasmático la producción endógena de colesterol. Los pasos siguientes son secuencia biosintética incluyendo la formación de escualeno para posteriormente entrar al ciclo del ciclohexanoperhidrofenantreno y posteriormente formar el colesterol.

El colesterol no esterificado está formado por un anillo ciclopentanoperhidrofenantreno unido a un grupo hidroxilo o alcohol que le da la solubilidad a la molécula. En el éster del colesterol el grupo alcohol es esterificado por un ácido graso saturado de cadena larga que hace eliminar una molécula de agua para formar un éster. Los triacilgliceroles están formados a partir de ácidos grasos de cadena larga y glicerol, o de glucosa por glicolisis siguiendo la vía de dihidroxiacetona o glicerofosfato. Están formados por tres cadenas radicales esterificadas de ácidos grasos unidos a un glicerol.

Cada lipoproteína plasmática contiene un grupo de proteínas específicas llamadas apoproteínas, con funciones específicas de síntesis, secreción y catabolismo lipoproteico. Numeradas alfabéticamente, las más importantes son:

A1, su función es activar la lecitina colesterol acil transferasa (LCAT), que esterifica el colesterol libre.

A2, inhibe la LCAT, activa la lipasa hepática.

B100, regula la síntesis y degradación del colesterol. Es la responsable de la unión de la lipoproteína de baja densidad al receptor periférico.

C1 C3, activan la LCAT.

C2, activa la lipoproteinlipasa que hidroliza los triglicéridos y libera ácidos grasos.

Las otras apoproteínas cumplen funciones de menor importancia dentro del metabolismo de las lipoproteínas.

Las lipoproteínas actualmente se clasifican por ultracentrifugación según su densidad. Los quilomicrones que son las de menor densidad, menos de 0.94 mg/dl, son lipoproteínas compuestas en un 98% de lí-

pidos y un 2% de proteínas. Son ricas en triglicéridos que tienen su origen en la digestión y absorción intestinal de grasas. En menor proporción lipídica se encuentra colesterol esterificado, colesterol libre y fosfolípidos. Las apoproteínas presentes en esta molécula son la A1B48 que cumplen función estructural y la C2C3 que activan la LPL y la LCAT.

Las lipoproteínas de muy baja densidad, VLDL, densidad 0.941,006 gm/ml, también son ricas en triglicéridos pero en menor proporción que los quilomicrones. Su fracción proteica comprende un 10% conformada por apoproteínas BE y C. Las lipoproteínas de baja densidad, LDL, densidad 1,0061,063, son ricas en colesterol esterificado y apoproteína B. Su fracción proteica comprende un 22%. Penetran en las células por lo que son las más importantes en la regulación del colesterol endógeno. Las lipoproteínas de alta densidad HDL, densidad 1,0631,21 gm/dl, son ricas en apoproteínas A y C que comprenden un 52% de la molécula y su porción lipídica 48%. Es predominantemente fosfolípidos y en menor proporción colesterol esterificado. Realizan el trabajo de depuración del colesterol en los tejidos periféricos llevándolo al hígado para su destrucción parcial o excreción biliar.

Las respectivas dimensiones asociadas al estado polar o no polar de su superficie, condicionan su papel a nivel periférico. De esto se deriva que alteraciones en el equilibrio metabólico condicionan procesos patológicos cuyo resultado final será la arterioesclerosis. El metabolismo de las lipoproteínas se inicia con la biosíntesis de los quilomicrones a nivel intestinal. Los triglicéridos de la dieta se hidrolizan por acción de la lipasa pancreática y sales biliares en ácidos grasos, glicerol y monoglicéridos, formando micelas mixtas desde las cuales los ácidos grasos se difunden con facilidad en la membrana intestinal. Los ácidos grasos de cadenas cortas se absorben directamente y pasan a la circulación para ser captados en las células hepáticas para ser captados por la circulación porta. Por otra parte, hay síntesis de triglicéridos a partir de la glucosa, monoglicéridos y ácidos grasos de cadena larga. Las pequeñas moléculas de estos triglicéridos se unen al colesterol y triglicéridos en el retículo endoplasmático liso, posteriormente se asocia a apoproteínas A y B producidas en el retículo endoplasmático rugoso, formándose quilomicrones nacientes que pasan a espacios intercelulares alcanzando el sistema linfático y posteriormente la circulación general a través del conducto torácico. La vida media de los quilomicrones es corta; depende de la lipoprotein lipasa LPL, que hidroliza los triglicéridos. Se encuentra en el endotelio de los capilares sanguíneos de diversos tejidos. Aquí es donde aparece por primera vez la HDL cumpliendo una de sus importantes funciones como es ceder la apoproteína C2 que activa la LPL a través de un mecanismo mediado por la insulina. Se degradan los triglicéridos del quilomicron en un 90% a ácidos grasos y glicerol que son transportados en mayor proporción a los tejidos y en menor proporción circulan libres. El resultado de este proceso, son unas partículas residuales llamadas remanentes de quilomicrón, compuestos por ésteres de colesterol y triglicéridos en bajas proporciones. Estas moléculas son captadas por receptores hepáticos que hidrolizan los ésteres de colesterol y los triglicéridos.

La vía endógena del metabolismo lipoproteico se inicia con la producción de VLDL en las células parenquimatosas del hígado. En el retículo endoplasmático rugoso, a nivel ribosomal, se sintetizan las apoproteínas que se unen a los componentes lipídicos predominantemente triglicéridos sintetizados a partir de lípidos exógenos pero también endógenos resultantes del metabolismo de los glúcidos. Posteriormente en el citoplasma se unen a las APO B y E, y en menor cantidad a la APO C para constituir las VLDL que entran a la sangre a través de los sinusoides hepáticos. Una vez han entrado a la circulación las VLDL, reciben las APO C2 proveniente de la HDL que estimula la liberación de la LPL que degrada los triglicéridos a nivel periférico. Al mismo tiempo se libera LCAT por la acción de la APO A1 y APO C3 provenientes del HDL. Esta enzima originada en el hí-

gado esterifica el colesterol libre de la VLDL. El conjunto de estos procesos va acompañado de la pérdida de apoproteína C originándose la lipoproteína de intermedia densidad rica en ésteres de colesterol, fosfolípidos y APO B y C en menor cantidad. Esta molécula algunas veces se une a los receptores de LDL introduciéndose en las células hepáticas, las restantes se convierten en LDL. Es por ello que esta lipoproteína intermedia es una de las cuales regula el colesterol intracelular por un mecanismo de retroalimentación. La LDL se metaboliza a nivel del receptor específico que se sitúa en el hígado y a nivel periférico en la fibra muscular lisa, el adipocito, las células endoteliales o incluso en los fibroblastos. De esto se deriva su poder aterógeno latente que en ciertas circunstancias puede ceder exceso de lípidos a la pared vascular. Su porción proteica está compuesta exclusivamente por APO B100 que da la afinidad por el receptor como lo veremos más adelante.

La HDL es sintetizada en el hígado e intestino. Inicialmente contiene colesterol no esterificado, fosfolípidos y APO A y C. Esta molécula capta el colesterol libre de los tejidos periféricos que lo esterifica por la LCAT dando lugar a una molécula hidrófoba que se rechaza al centro de la célula, captando más colesterol libre en su superficie y esterificándolo sucesivamente. Depura el colesterol libre en los tejidos almacenándolo en su estructura. Lo cede en parte al hígado y en parte a las lipoproteínas de intermedia densidad por mecanismos no bien conocidos.

En síntesis; hay dos vías de transporte y metabolismo de los lípidos estrechamente ligadas. Una que capta los lípidos exógenos llevándolos al hígado y los lechos capilares extrahepáticos y otra que regula la producción endógena de lípidos y su metabolismo. Estas vías en última instancia condicionan la aparición de entidades patológicas cuyo resultado final es la arterioesclerosis. Es allí precisamente donde se pretende intervenir para frenar el desarrollo de esta entidad.

DIAGNOSTICO Y CLASIFICACION DE LAS HIPERLIPOPROTEINEMIAS

Jorge Guerrero, M.D.

Las hiperlipoproteinemias son un grupo de afecciones de origen genético que producen elevaciones de los niveles de la colesterolemia y/o de la trigliceridemia.

Inicialmente eran reconocidas por una manifestación inconstante de las mismas: Los depósitos de lípidos en piel, denominados xantomas, fueron descritos por primera vez en la literatura médica, por Rayer en 1827. En 1873 se sugirió que los xantomas eran expresión de hiperlipidemia, y ya en 1920 Burns, Arning y Lippman lo comprobó de manera definitiva.

En 1967 Fredrickson y cols. efectuaron una clasificación de 5 tipos de HLP, basados en la elevación de diferentes familias de lipoproteínas. Con posterioridad la OMS la modificó e incorporó un nuevo tipo; es la norma que actualmente sigue utilizando.

Métodos diagnósticos

Se debe utilizar suero después de un ayuno de 12 horas; se observa suspensión de eventuales medicaciones y/o dietas especiales, por lo menos durante dos semanas. Debe conocerse la edad, peso y altura del paciente. Los procedimientos para la demostración y diferenciación son:

1. Examen de suero, después de 12 horas de reposo, a 4 grados centígrados.
2. Métodos precipitantes, o sea precipitación - heparina MgC12.
3. Análisis de los lípidos: colesterol, triglicéridos, fosfolípidos.
4. Electroforesis de las lipoproteínas.

5. Métodos inmunológicos, diferenciación de las apolipoproteínas.
6. Ultracentrifugación o diferenciación de las VLDL, LDL y HDL. Esta última es la base de la actual clasificación.

Clasificación

En las alteraciones del metabolismo lípido pueden diferenciarse hiperlipoproteínas primarias tales como condiciones genéticas y secundarias, causadas por alguna otra enfermedad básica.

Según Fredrickson y cols. se tiene:

Fenotipo I

Se caracteriza por:

| | |
|----------------------|---|
| Ultracentrifugación: | Quilomicrones |
| Colesterol: | 260 mg/dl |
| Triglicéridos: | 1.000 mg/dl |
| Herencia: | Autosómica recesiva |
| Frecuencia: | Rara |
| Genotipo: | Deficiencia de la LPL Activación restringida de la lipasa por la heparina. |

Cuadro clínico: Se manifiesta en edad precoz de la vida, cuadro de intenso dolor abdominal tipo cólico, hepatosplenomegalia, lipemia retiniana, xantoma cutáneo, leucocitosis, neutrofilia y fiebre ligera, por lo regular no hay ningún trastorno de la tolerancia a la glucosa.

| | Fenotipo IIa | Fenotipo IIb |
|-------------------------------------|---|-----------------|
| Ultracentrifugación: | LDL | LDL y VLDL |
| Colesterol: | 300 mg/dl | 300 mg/dl |
| Triglicéridos: | 150 mg/dl | 150 - 300 mg/dl |
| Herencia: | Carácter dominante y penetración incompleta para las dos. | |
| Genotipo: | Destaca la hipercolesterolemia familiar. Son entidades de frecuente observación. | |
| Cuadro clínico: IIa y IIb | Xantomatosis generalizada que puede aparecer desde los primeros años de vida. Se destacan: xantoma plano, xantelasma, gerontoxon, xantomas en tendones y fascias. Hay alteración grave de la íntima vascular, en homocigotos con hipercolesterolemia familiar se puede observar en la infancia con frecuencia infiltración grasa con ateromatosis en jóvenes, reiterada afección de la válvula aórtica y mitral. Es común el infarto miocárdico en jóvenes, habitual afección de vaso periférico; la tolerancia a la glucosa se encuentra disminuida en la IIb. | |

Fenotipo III

Esta forma rara de hiperlipidemia está caracterizada por un comportamiento anormal de las LDL, el peso específico de las LDL ascien-

de normalmente a 1,006-1,063 g/ml. En la HLP III el peso específico de las LDL se halla disminuido hasta menos de 1,006 g/ml. Dado que el peso específico está dado por la proporción entre proteínas y lípidos, tiene que encontrarse elevada la fracción grasa de las LDL siendo especialmente alta la fracción de triglicéridos 350 mg/dl y de colesterol: 350 - 500 mg/dl y 500 md/dl.

| | |
|------------------------|---|
| Herencia: | Recesivo |
| Genotipo: | Hiperlipoproteinemia III familiar. |
| Cuadro clínico: | Durante largo tiempo se adscribió esta enfermedad a las hiperlipidemias inducidas por carbohidratos, puesto que el aporte abundante de ellos conduce a un incremento de la hiperlipemia. El xantoma tuberoso es típico, crece lentamente y aparece por lo general a una edad media de la vida, después de los 20 años; sus localizaciones más frecuentes están en los puntos de mayor actividad mecánica, rodillas, codos, etc. También se observa el xantoma palmar, raro el xantelasma y el xantoma tendinoso, la aterosclerosis generalizada es la consecuencia más peligrosa. Se afectan preferentemente los vasos periféricos por lo tanto es mayor la claudicación que la angina. |

Fenotipo IV

Se caracteriza por:

| | |
|----------------------|-------------------|
| Ultracentrifugación: | VLDL |
| Colesterol: | 260 mg/dl |
| Triglicéridos: | 200 - 1.000 mg/dl |

La elevación de las VLDL es la expresión de un transporte aumentado de triglicéridos. Es una entidad relativamente frecuente, cuyo factor hereditario es poco conocido. Hay cierta relación estrecha con la *diabetes mellitus*. La LPL es totalmente activable por la heparina.

La aplicación de insulina induce a pasar de una relativa resistencia a la misma, a una mejoría de los datos séricos.

Los enfermos tienen con frecuencia extrema obesidad, el suero es lechoso, los síntomas gastrointestinales son similares a los del fenotipo I. Los xantomas son raros, existe casi siempre una aterosclerosis generalizada.

Genotipos: hipertrigliceridemia endógena familiar, hiperlipoproteinemia V familiar, forma leve, hiperlipemia combinada familiar e hiperlipoproteinemia inducida por alcohol.

Fenotipo V

Se caracteriza por:

| | |
|----------------------|------------------------|
| Ultracentrifugación: | - quilomicrones y VLDL |
| Colesterol: | 300 mg/dl |
| Triglicéridos: | 1.000 mg/dl |

Suero lechoso, LPL sensible a la heparina; es frecuente este fenotipo en hiperlipoproteinemia secundaria a alcoholismo y diabetes descontrolada.

La herencia es confusa, posiblemente multifactorial. La lenta desaparición de los triglicéridos del suero afectado simultáneamente a quilomicrones y VLDL tiene como consecuencia que tanto el aporte de grasas como de carbohidratos conduzca a la hiperlipemia.

Las manifestaciones clínicas se inician en la edad adulta, existe generalmente una notable obesidad. El cólico abdominal es frecuente y la sintomatología gastrointestinal está más acentuada que en el tipo IV.

Los xantomas eruptivos se observan con rareza; la aterosclerosis sigue un curso benigno. Muchos enfermos tienen una diabetes manifiesta, con obesidad acentuada.

Como expresión genotípica de esta HLP, hay: Deficiencia de la Apo C, hiperlipoproteinemia V familiar, forma grave, e hiperlipemia combinada familiar, por excepción.

EL RECEPTOR LDL

Pablo Aschner Montoya, M.D.

En el campo de la endocrinología, el concepto de receptor celular vino a completar la cadena de eventos por medio de los cuales una hormona ejerce una acción específica sobre el órgano blanco, aunque todavía falta aclarar muchos aspectos sobre los mecanismos post-receptores que determinan el efecto final.

Actualmente los receptores hormonales localizados en la membrana celular, en el citoplasma o en el núcleo, se pueden identificar por su alta afinidad en radiorreceptoanálisis, se pueden aislar y caracterizar e inclusive se ha logrado descifrar el código para la síntesis de algunos.

Todas las hormonas y péptidos asociados tienen su correspondiente receptor y esta condición es parte de su definición. El hallazgo de un receptor para la lipoproteína de baja densidad LDL, crea entonces el interrogante sobre si esta lipoproteína o alguno de sus componentes podrían catalogarse como factores hormonales. Además dicho descubrimiento ha permitido comprender y tratar en forma racional la hipercolesterolemia familiar y otros problemas relacionados con el metabolismo del colesterol, de ahí que los Drs. Goldstein y Brown, responsables de dicho descubrimiento, hayan merecido el Premio Nobel de Medicina en 1985.

El receptor es una glicoproteína de 839 aminoácidos que sobresale de la membrana celular presentando una porción de alta afinidad por la apoproteína B100 que forma parte de la coraza de la LDL. En esta forma se reconoce la lipoproteína. También tiene afinidad por la apoproteína E que forma parte de la lipoproteína de densidad intermedia IDL. Dicha unión tiene lugar en zonas específicas de la membrana celular de la célula blanca que por su aspecto se denominan hoyos revestidos. Cuando la LDL se une a su receptor, se internaliza mediante un proceso que implica el cierre del hoyo en forma de vesícula. En el endosoma, la LDL se separa de su receptor y se desintegra por acción de lisosomas en sus principales componentes: colesterol y aminoácidos.

Lo interesante es que en la misma célula también se lleva a cabo la síntesis de colesterol y la síntesis del receptor. Esto permite una serie de interacciones intracelulares que regulan la cantidad de colesterol final disponible: Si hay un excesivo aporte exógeno de colesterol que entra en la célula mediante el proceso descrito en forma de LDL, este inhibe su propia síntesis a nivel de la HMG CoA reductasa y también inhibe la transcripción del RNAm necesario para la síntesis del receptor de LDL. El resultado es un bloqueo en la entrada de más colesterol. Es un ejemplo de retroalimentación completamente comparable a la que ejercen las hormonas.

En la hipercolesterolemia familiar, el defecto en la síntesis del receptor es genético. El mismo grupo de los Drs. Goldstein y Brown descubrió recientemente la pérdida de más de 10 kilobases en el gen receptor de LDL en cuatro pacientes homocigotos y en el 63% de 84 pacientes heterocigotos. Este defecto genético se traduce en la ausencia de producción del RNA mensajero.

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

William Kattah Calderón, M.D.

La hipercolesterolemia familiar fue identificada en 1939 por Carl Muller como una enfermedad secundaria a un defecto congénito del metabolismo, estableciendo también que su transmisión era por un gen en forma dominante. Hasta 1960 en forma simultánea Khuchadiraian y Fredrickson reconocieron que existían dos formas: una homocigótica y otra heterocigótica. Establecieron que la enfermedad en forma heterocigótica se presentaba en la mayoría de los grupos étnicos con una incidencia de 1:500. El nivel plasmático del LDL era el doble de lo normal y las manifestaciones clínicas se comenzaban a presentar a partir de los 35 años. Establecieron también que si dos heterocigóticos se casaban entre sí, uno de cada 250.000 matrimonios, los hijos tendrán una probabilidad del 25% de heredar dos copias del gen mutante aproximadamente 1x1.000.000 de habitantes. Estos pacientes sufren infartos del miocardio a partir de los 2 años y usualmente no superan los 20 años de edad y sus niveles de colesterol están por encima de 600 mg%. Después del descubrimiento del receptor LDL por Goldstein y Brown en 1973, las investigaciones se centraron en el estudio de la estructura del receptor.

En 1976 Anderson descubrió las zonas especializadas donde se acumulan los receptores, hoyos revertidos, y las denominó Coated en su superficie interna por una proteína llamada clatrina. En 1976 también se aisló en Tokio una sustancia llamada compactina a partir de un moho que inhibía la HMG CoA de la penicilina. Posteriormente el Dr. Alfred W. Alberts aisló otro inhibidor más potente de la enzima llamada mexinolina. Estas medicinas disminuían los niveles sanguíneos de la LDL hasta un 50% en animales de experimentación, y en el hombre con hipercolesterolemia familiar producían un efecto similar pero adicionalmente incrementaban el número de receptores.

Desde 1985 se ha establecido que el gen que codifica la síntesis del receptor de colesterol se encuentra a nivel del brazo corto de cromosoma 1a, sin embargo muchos mitantes diferentes se habían descrito en este gen pero no se habían logrado hallazgos uniformes.

En 1987 Hobbs publica en el N. Engl y Hed hallazgos semejantes en canadienses de origen francés homocigóticos y heterocigóticos donde se establece una delección de 10 kilobases aproximadamente en un 63% de los pacientes.

Con el mejor conocimiento de la fisiopatología de hipercolesterolemia familiar y sus bases genéticas se plantean nuevos y promisorios esquemas de tratamiento.

Existen otros tipos de enfermedades hereditarias en el metabolismo de los lípidos cuyas características aún no han sido totalmente esclarecidas.

HIPERLIPIDEMIA FAMILIAR COMBINADA

Esta enfermedad se hereda en forma autosómica dominante pero su penetrancia es incompleta. Se caracteriza bioquímicamente por la elevación de los niveles de VLDL y LDL. Clínicamente los pacientes presentan xantomas eruptivos y xantomas tendinosos. La edad de la aparición de las manifestaciones clínicas es en la cuarta década y frecuentemente se asocia con otras enfermedades como diabetes y alcoholismo.

HIPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIAR

Enfermedad autosómica dominante, en la cual existe elevación de la VLDL con cifras de LDL normal y HDL bajas. El defecto genético no es conocido, al contrario de la hiperlipidemia familiar combinada, la relación proteica de los LDL, apoproteína B colesterol es normal. La elevación de las VLDL se debe al incremento de su síntesis pero además a la disminución de su catabolismo.

HIPERLIPOPROTEINEMIA FAMILIAR TIPO I

Déficit de la apoproteína CII

Se caracteriza por una elevación de los niveles de quilomicrones y triglicéridos, estos últimos por encima de 1.000 mg% en estado de ayuno.

Los pacientes sufren pancreatitis recurrente, hepatoesplenomegalia, lipidemias retinales y xantomas eruptivos. La enfermedad está causada por un déficit de la apoproteína CII, sustancia que sirve como cofactor para el catabolismo de los quilomicrones. Se han observado variantes de este síndrome en pacientes con lupus eritematoso, anticuerpos circulantes contra heparina así como en los miembros de familias con inhibidores circulantes de la lipoproteína.

HIPERLIPIDEMIA TIPO V

Se caracteriza por aumento de niveles de VLDL y quilomicrones. Generalmente son adultos, obesos, diabéticos e hiperuricémicos. No se ha encontrado déficit de la apoproteína C, pero es posible que exista un déficit homocigótico o heterocigótico, pero en forma de apolipoproteína E, la E4.

La hiperlipoproteinemia V se ha visto asociada con la hiperlipidemia familiar combinada y con la hipertrigliceridemia familiar por alteraciones de las apoproteínas E y CIII y con otras enfermedades como la diabetes y la obesidad.

DEFICIENCIA FAMILIAR DE APOLIPOPROTEINAS AI Y CIII

Se han descrito varios pacientes con niveles muy bajos de HDL colesterol, 1-6 mg% y ausencia de apoproteína AI y CIII del plasma, clínicamente se les encuentra opacificación corneal, xantomas planos en diversos sitios del cuerpo. El rango heterocigótico no se asocia con enfermedad coronaria prematura, el defecto parece encontrarse en una alteración en la inserción del DNA del gen que codifica la apoproteína AI y CIII.

HIPOALPALIPOPROTEINEMIA FAMILIAR

Enfermedad familiar relacionada con disminución de las concentraciones de colesterol HDL por debajo de 30 mg en el hombre y 35 mg en la mujer y enfermedad coronaria e incluso enfermedad vascular cerebral. En la infancia su frecuencia es alta especialmente en personas de los Estados Unidos y parece corresponder a una alteración de restricción enzimática del DNA que codifica la síntesis de los HDL.

MOVILIZACION Y MOSAICO ESTRUCTURAL DE LOS RECEPTORES

Mario Sánchez Medina., M.D. *

Los receptores de la superficie celular son proteínas multifuncionales que están ligadas a la parte externa de la membrana. El transporte de los principios ligados a ellos requiere que las proteínas estén constituidas por dominios específicos que les permitan acoplarse con la clatrina proteína citoplasmática que recubre el pozo vesicular localizado en la membrana de la célula. Los receptores pueden reciclarse una vez se han internado dentro del citoplasma.

La estructura de la proteína del receptor es la que le confiere las funciones específicas. Al estudiar diversos receptores y determinar las secuencias de los aminoácidos, se hallaron homologías sorprendentes entre las estructuras primarias de los receptores y de otras proteínas: Los receptores LDL, que transportan el colesterol contienen una re-

gión homóloga al precursor de un péptido hormonal, el factor de crecimiento epidérmico (EGF); otra región es homóloga a la fracción 9 del complemento, componente terminal de la cascada.

Tales hechos sugieren que los receptores compartan dominios diferentes con otras proteínas por mecanismos de duplicación y migración de los exones durante la evolución del individuo.

Los defectos genéticos en la síntesis del colesterol se demostraron en la hiperlipidemia familiar (HF), en células de mogocigotes que son incapaces de extraer el colesterol de la lipoproteína. Mientras que el normal tiene gran afinidad para ligar los receptores a las LDL en la superficie de las vesículas de la membrana, el HF no lo hace.

Movilización y receptores

El único organelo en donde pueden degradarse las LDL es el lisosoma en donde gran número de hidrolasas ácidas digieren sus componentes; esto no ocurre en la HF por la deficiencia genética de la lipasa ácida lisosomal que conlleva esta entidad.

Por otra parte el colesterol LDL actúa a distintos niveles: Suprimiendo la transcripción del gene de la HMG CoA reductasa, acelerando la degradación de la enzima proteica activando la acetil CoA colesterol aciltransferasa (ACAT), y permitiendo el almacenamiento en el citoplasma de partículas de ésteres de colesterol.

El colesterol también interviene suprimiendo la síntesis de los receptores LDL, por descenso de las concentraciones de RNA mensajero (mRNA), acción que permite ajustar el número de receptores para proveer suficiente colesterol para las necesidades metabólicas y evitar su acumulación. Todo esto es independiente de la cantidad de colesterol de la ingesta dietaria.

Endocitosis y exocitosis de la LDL

La rapidez de internación del LDL ligado al receptor y su hidrolización, implica que las células, dispongan de un mecanismo de transporte que vaya de la superficie celular al lisosoma y viceversa. La eficiencia del ingreso del colesterol de la LDL, depende de la capacidad de los receptores para alojar las LDL y de la clatrina del pozo vesicular.

Los receptores se disocian de sus ligandos después de internarse en el citoplasma celular. Una vez que baja el pH, salen del endosoma y vuelven a la superficie de la membrana, de tal manera que hacen un viaje de ida y regreso en 10 minutos y varias centenas de viajes en el curso de su vida de 20 horas.

Estructura y ligadura del receptor

El receptor LDL se liga a dos proteínas: apo B-100, lipoproteína de 400.000 dalton única contenida en la LDL y a la apo E de 34,000 dalton que se encuentra en múltiples copias IDL y subclases HDL. Lipoproteínas que contengan múltiples copias apo E se ligan 20 veces más a los receptores que las que contienen una sola copia apo B.

El receptor LDL se sintetiza en el retículo endoplasmático rugoso (ER) precursor que contiene cadenas ricas en manosa ligada a un nitrógeno y a un núcleo de carbohidratos (CH) unida al oxígeno.

Dominios múltiples de la proteína del receptor LDL

El secuenciamiento de los 822 aminoácidos, a partir del nucleótido cDNA permitió establecer la estructura de los 5 dominios de los receptores LDL, gobernados a su vez por el genoma haploide humano que contiene una copia simple del gen receptor LDL en el brazo corto del cromosoma 19. La orden o gobierno del genoma, requirió la identificación de los cinco dominios mediante anticuerpos monoclonales.

(*) Académico de Número y Director Científico de la ACD.

Primer dominio: Se inicia con el NH₂ terminal de los 292 aminoácidos compuestos por una secuencia de 7 repeticiones de 40 de ellos, que se ligan a las respectivas fracciones proteicas en la superficie externa de la membrana. Estructuralmente estos aminoácidos contienen 6 residuos de cistina, cada uno con dos puentes disulfídicos que los hace estables en su ligadura al pozo vesicular. La apoproteína E, por su parte está cargada de regiones positivas, sitios en los cuales se va a ligar la proteína del receptor, cargada negativamente en el aminoácido cistina; así se constituyen múltiples sitios de ligadura a la estructura helicoidal.

Segundo dominio: Consiste en 400 aminoácidos, 35% de ellos homólogos al precursor del EGF, molécula de 1.200 aminoácidos, que puede atravesar la membrana plasmática.

Tercer dominio: Yace inmediatamente hacia afuera de la membrana y consiste en 58 aminoácidos que contienen 18 residuos de serina o treonina. Este dominio está codificado por un solo exon y sirve de unión para las cadenas de CH unidas al 0.

Cuarto dominio: Consiste en 22 aminoácidos hidrofóbicos que atraviesan la membrana.

Quinto dominio: Es la cola citoplasmática y está ubicada del lado citosólico de la membrana; son 50 aminoácidos que terminan en el COOH. Este dominio desempeña papel importante en la agrupación e interacción de las proteínas en el pozo vesicular.

Mosaico genético del receptor LDL

El genoma haploide humano contiene una copia simple del gen receptor LDL en el cromosoma 16. Las secuencias que representan el gen entero se han aislado a partir del bacteriófago lambda. La posición de cada intrón dentro del gen ha sido mapeada y la secuencia de la unión exon-intrón también está determinada.

El gen del receptor LDL comprende 45 kilobases y está hecho de 18 exones separados por 17 intrones. Hay correlación entre exones del gen y dominios funcionales de la proteína del receptor.

El primer intrón está localizado al finalizar el DNA que codifica la señal de clivaje. El dominio de ligadura está codificado por los exones 2 a 6. Dentro de este dominio que contiene 7 repeticiones de cistina, están los intrones que precisamente ordenan esta repetición: I, II, V, VI y VII. El dominio de ligadura termina por un intrón en el aminoácido 292 que es el último residuo en la séptima repetición. Este dominio está compuesto por un simple exon que se ha duplicado múltiples veces para producir 7 repeticiones de una secuencia simple de 40 aminoácidos.

Los 7 exones siguientes, del 7 al 14, del gen receptor LDL, codifican para la región que es homóloga al precursor EGF, así como también a la fracción C9 del complemento. Tres exones codifican la secuencia de los 40 aminoácidos ricos en cistina.

ATEROESCLEROSIS

Carlos Roselli Sanmartín, M.D.

En el tema de las hiperlipidemias y de las diabetes mellitus, el conocimiento básico de la aterogénesis lleva a comprender la importancia de un diagnóstico precoz y de un tratamiento oportuno y duradero ante los factores de riesgo presentes. Su importancia última radica en que el 50% de los decesos en el mundo implican patología aterosclerótica, sin mencionar la morbilidad circundante, mayor aun en el diabético. Con base en los estudios de poblaciones, los epidemiólogos obtienen los factores de riesgo que contribuyen a la mayor incidencia y prevalencia de esta entidad. De esta manera los investigadores estudian la fisiopatología última del factor de riesgo en la génesis de la placa ateromatosa.

Histológicamente se distinguen tres variantes morfológicas:

La Arterioesclerosis. Su compromiso es de arterias pequeñas y de las arteriolas periféricas es concéntrica y difusa y puede acompañar en diferentes estadios evolutivos en una misma persona a la esclerosis de Moenckeberg, en que la calcificación de la capa media es su hallazgo más característico, pero el hecho de ser periférica y el poco estrechamiento de la luz vascular, la distingue de la aterosclerosis en la que se comprometen las arterias musculares y elásticas de gran calibre y ateroma el proceso final. Para comprender la génesis de esta placa, es primordial desarrollar los diferentes estadios patológicos; en primer lugar, la estría grasa, entidad universal, presente prácticamente desde la niñez, con un desarrollo progresivo hacia los 30 años, conformada por lípidos subintimales dentro de los macrófagos y algunas células musculares lisas, lípidos conformados básicamente por colesterol libre y en oleato, estría que se observa en arterias elásticas como la aorta y en menor grado en las coronarias. Su importancia clínica es ínfima, pero probablemente sea el asiento futuro de la placa fibrosa, que es la más característica; se inicia con la alteración del endotelio, piedra angular en la génesis de la aterosclerosis, cuya función es mantener separado un equilibrio entre la sangre y la pared vascular subyacente o con el tejido intersticial a nivel capilar; siendo así, no permite el paso de moléculas mayores de 40.000 daltons, y las que así sean lo harán por canales restringidos, endocitosis o transporte vesicular.

Una injuria repetitiva y prolongada aumenta la permeabilidad, desorganiza el transporte vesicular, altera las cargas eléctricas de la pared celular, denuda la capa monoepitelial, estimula la producción del factor de crecimiento endotelial, o simplemente desequilibra la concentración local de prostaciclina I₂ y del tromboxano; implicados en este daño se encuentran: las hiperlipidemias principalmente el colesterol LDL, la hipertensión arterial, el monóxido de carbono, la nicotina, la angiotensina II, las fuerzas hemodinámicas como la turbulencia en los sitios de bifurcación arterial, si bien no se dejan de mencionar los factores inmunológicos y genéticos.

Aunque no es necesaria la denudación del endotelio, al alterarse esta barrera, el tejido subendotelial es invadido por los monocitos, el colesterol LDL y las plaquetas; estas se adhieren y agregan localmente. Dentro de los factores que aumentan la agregabilidad plaquetaria se encuentran la diabetes, las catecolaminas, hiperlipidemias y elementos químicos del cigarrillo, probablemente todos mediados por prostaglandinas; una vez agregadas las plaquetas, liberan de sus gránulos alfa el factor de crecimiento plaquetario, proteína catiónica que estimula la mitosis y la migración de las células musculares lisas hacia el espacio subendotelial; importante e igual propiedad, aunque menormente mitogénica, la realizan el colesterol LDL, la insulina, los triglicéridos de cadena corta, la hiperglicemia, la hipoxia y uno o dos factores producidos por los monocitos y por las mismas células endoteliales. ¿Responden todas las células al mismo estímulo? No se puede dejar de mencionar la teoría monoclonal de Benditt y Benditt, según la cual la ventaja selectiva de proliferación está dada por un tipo especial de célula muscular, lisa o clona, que emigra y responde individualmente a los factores mencionados, confirniéndole un carácter neoplásico a la aterosclerosis.

Las células musculares lisas tienen funciones mesenquimales semejantes a los fibroblastos, que no existen en la túnica media. Al proliferar y migrar al espacio subendotelial producen y segregan localmente compuestos que forman la matriz de la placa ateromatosa: colágeno tipo I, elastina, microfibrillas, glicosaminoglicanos, de los cuales el 60 - 80% es dermatansulfato, 10% condroitinsulfato A y C y menos del 5% ácido hialurónico, composición alterada, ya que en el tejido sano este último constituye la mayor cantidad. Igualmente el colágeno es de tipo III; el I, principalmente en huesos y tendones. El dermatansulfato posee gran afinidad por el colesterol LDL para formar complejos insolubles y estables mediados por la Apo-B 100.

Del plasma en mayor cantidad y de la producción local proviene el colesterol libre, y en su forma de ésteres, son los lípidos predominantes de la placa ateromatosa. El influjo de las LDL-colesterol amplía la capacidad de la enzima colesterol-éster-hidrolasa-ácida lisosómica; así se acumulan los ésteres del colesterol en el interior de los lisosomas de las células musculares lisas y de los macrófagos, creando células con abundantes vesículas grasas llamadas células espumosas. Los lípidos locales se degradan a peróxidos lípidos, por ejemplo, el ácido hidroxiperoxiarquirónico, que inhiben la prostaglandina I-2 y aumentando la adhesividad plaquetaria; igualmente los ésteres de colesterol activan las proteínas del complemento con sus correspondientes efectos in situ.

Si hay reepitelización, el proceso puede regresar en nueve meses, pero si la noxa persiste, la lesión prolifera en un círculo vicioso durante años; y así al ir creciendo habrá disminución de la difusión de nutrientes, oxígeno, necrosis local, hemorragia y calcificación posterior; simultáneamente el colesterol y la hiperglicemia impiden la reepitelización, contribuyendo a una mayor erosión y su consecuente trombosis o embolización en la llamada placa complicada.

Recordando que los receptores del colesterol-LDL se encuentran en las células musculares lisas y su alteración genética es sistémica, pues no solo contribuye a la hiperlipidemia sino al mal control del balance lípido local en el ateroma.

Este resumen de la fisiopatología de la placa ateromatosa permite ver que es una patología multifactorial, en la cual la acción terapéutica moderna debe ir encaminada a suprimir o reducir los factores de riesgo más que a las consecuencias del proceso veinte o más años después.

HIPERLIPIDEMIA EN DIABETES

Carlos Correa, M.D.

La hiperlipidemia como fenómeno acompañante de la diabetes es frecuente pero su severidad y tipo de dislipoproteinemia depende de la edad del paciente, del tipo de diabetes, del mayor o menor grado de control de las cifras de glicemia y lo que es más importante del estado nutricional.

La prevalencia de hiperlipidemia en la diabetes tiene un amplio margen que oscila entre un 20 y un 70% según el grupo étnico en estudio.

En la Asociación Colombiana de Diabetes (ACD) se confirmó el fenómeno bien conocido en todo el mundo, consistente en que la principal alteración se presente a expensas de los triglicéridos que suben en un 52% en tanto que el colesterol se eleva en un 20%. El descenso es significativo en las cifras del colesterol HDL, especialmente en mujeres.

También en estudios de la ACD, se ha observado que la hipertrigliceridemia aparece cuando las cifras de glicemia permanecen superiores a 160 mg en ayunas.

El aclaramiento de los triglicéridos plasmáticos depende de la acción de la LPL, lipoprotein lipasa (LPL) que hidroliza los triglicéridos a nivel de capilares de los tejidos periféricos, bajo la dependencia hormonal de la insulina. Dicha acción insulínica puede ser medida in vivo en unidades de aclaramiento por heparina.

En la diabetes mellitus insulino dependiente bien controlada con cifras cercanas a la euglicemia, los niveles de triglicéridos se mantienen normales, pero en los estados de descompensación en los cuales hay un déficit insulínico, hay aumento en la producción de ácidos grasos libres con disminución de la actividad enzimática de la LPL, lo cual se traduce en un incremento en la producción de las VLDL que conllevará automáticamente al ascenso de los triglicéridos por lo cual, si no se logra corregir de inmediato el déficit insulínico, se producirá el conocido síndrome lipídico, que mejora dramáticamente con la administración de insulina.

En la diabetes no insulino dependiente en que los niveles de insulina están dentro de límites normales se piensa que la causa de la hipertrigliceridemia sea consecuencia de una sobreproducción endógena, especialmente asociada a la obesidad. También se menciona una disminución progresiva de la actividad de la LPL.

Con respecto a los LDL se conoce que su producción está incrementada a expensas del colesterol. Sus niveles también se elevan con la pérdida de albúmina por orina.

In vitro se ha observado que la acetilación de la LDL por vía no enzimática incrementa la incorporación de la LDL en la pared arterial aumentando la aterogenicidad.

Es bien conocido el fenómeno de glicosilación de las proteínas en los diabéticos en mayor o menor proporción de acuerdo al buen o mal control de las cifras de glicemia. En estas circunstancias las LDL en su porción proteica de los terminales de la lisina glicosilarán, lo cual conlleva a una mayor incorporación lipídica a la pared arterial. Se desconoce si, cuál es el rango crítico de glicemias para que se produzca la glicosilación. También se ha observado una disfunción en la capacidad de internalización de las LDL por parte de las membranas celulares de los fibroblastos en la diabetes.

Las HDL en las diabetes insulino dependientes están dentro de límites normales y en la diabetes no insulino dependiente, especialmente en las mujeres, estos productos descienden significativamente.

Actualmente se tienen muchos datos sobre el papel de las LDL en la aterosclerosis, en cambio poco se sabe en lo que respecta a la hipertrigliceridemia, pero está claro que la elevación de los triglicéridos en los diabéticos produce una mayor agregabilidad plaquetaria y un descenso en las HDL que además en los estudios de Framingham, se observó que las mujeres diabéticas con HDL bajas y triglicéridos elevados, eran quienes morían de infarto.

ENFOQUE TERAPEUTICO DE LAS HIPERLIPIDEMIAS

Mario Ortiz Maluendas, M.D.

El tratamiento de las hiperlipidemias se basa en modificar la dieta previa del paciente, administrar medicinas hipolipidémicas y en muy raras ocasiones intervención quirúrgica.

Para tomar decisiones terapéuticas se utilizan los valores de colesterol total, triglicéridos totales y la lipoproteína de alta densidad (HDL). El valor de la lipoproteína de baja densidad (LDL), se puede calcular por medio de la siguiente fórmula cuando el valor de triglicéridos es menor de 500 mg/dl:

$$LDL = \text{colesterol total} - HDL + \text{triglicéridos}/5$$

Antes de iniciar una intervención terapéutica se debe realizar una adecuada historia clínica con el fin de detectar condiciones que producen o agravan la hiperlipidemia, tales como la diabetes mellitus, el síndrome nefrótico, falla renal, hipotiroidismo y alcoholismo. En base a las anteriores medidas de laboratorio los pacientes se pueden agrupar en dos grandes categorías, útiles para la intervención terapéutica:

Categoría:

- A. Colesterol 240, triglicéridos 250, HDL 40 Lovastatin, colestiramina, ácido nicotínico, probucol.
- B. Colesterol 240, triglicéridos 250 HDL 40 Dieta = ácido nicotínico, gemfibrozil, clofibrato.

Los pacientes incluidos en la categoría A, presentan cifras elevadas de colesterol total, HDL bajo y triglicéridos normales. Esto indica que las lipoproteínas responsables del aumento del colesterol total, son las LDL y ocasionalmente una de las HDL, cuando la LDL es nor-

mal 140 mg/dl y el aumento del colesterol total se debe a un aumento de HDL, 60mg/dl no se requiere tratamiento.

Los pacientes con aumento del colesterol total 240 mg/dl como consecuencia de un aumento de la LDL requieren tratamiento con medicinas hipocolesterolemicas tales como: lovastatin, ácido nicotínico, colestiramina y probucol.

Los pacientes incluidos en la categoría B, presentan aumento del colesterol total, HDL bajo y triglicéridos moderadamente aumentados, 250 a 500 mg/dl o muy aumentados 500 mg/dl. Los pacientes con niveles muy aumentados de triglicéridos deben ser tratados con drogas tan solo si no responden a la dieta.

La terapia con droga está indicada si después de una prueba terapéutica con dieta los valores de colesterol total continúan aumentados y los niveles de HDL siguen bajos o hay una historia personal o familiar de aterosclerosis. En los pacientes con moderada hipertriglicéridemia la terapia con dieta generalmente normaliza los valores de colesterol y triglicéridos.

Para la elección de la droga es importante conocer a qué categoría pertenece el paciente, puesto que algunas drogas eventualmente son hipocolesterolemicas y otras hipotriglicéridemicas. Las drogas hipocolesterolemicas son: ácido nicotínico, colestiramina, colestipol, probucol y el lovastatin recientemente aprobado por la FDA de los Estados Unidos.

El ácido nicotínico se administra a una dosis de 2 a 5 g al día, inhibe la síntesis de lipoproteínas en el hígado y aumenta su degradación en las células periféricas, disminuye los valores de colesterol total y de los triglicéridos totales, así mismo aumenta el valor del LDL. Presenta varios efectos colaterales incómodos para el paciente como vasodilatación cutánea, dispepsia, disminución de la tolerancia a la glucosa, hiperuricemia y conlleva a arritmias auriculares.

La colestiramina y el colestipol son resinas de intercambio iónico capaces de unirse a las sales biliares e interrumpir por este efecto la circulación enterohepática. Para suplir tal déficit de sales biliares el hígado estimula la síntesis del colesterol LDL en el receptor de la cé-

lula hepática a partir de las LDL plasmáticas. El resultado global final es una disminución en los niveles sanguíneos de LDL y por lo tanto de colesterol total. Por actuar únicamente en la luz intestinal sus efectos colaterales son escasos y sólo con el uso a largo plazo de tales drogas puede causarse alteración en la absorción de vitaminas liposolubles. La dosis de colestiramina es de 12 a 14 g al día.

El probucol se combina con el LDL plasmático, produciendo una partícula que es más rápidamente removida que el LDL plasmático normal. Disminuye el colesterol LDL y el colesterol total en un 10 a 15%; puede disminuir los niveles de HDL y tiene poco efecto sobre los niveles de triglicéridos. Aumenta el intervalo QT en el electrocardiograma.

Los agentes que inhiben la acción de la enzima hidroximetilglutaril CoA reductasa como el lovastatin, se presentan como potentes reductores del colesterol. El hígado obtiene colesterol para su conversión en ácidos biliares a partir del colesterol IDL y LDL plasmáticos por síntesis de novo, a partir de hidroximetilglutaril CoA. Un paso fundamental en la larga vía de síntesis es la reducción de la hidroximetilglutaril CoA a ácido mevalónico, reacción catalizada por la enzima HMG CoA reductasa. Puede inhibirse esta enzima con fármacos como el lovastatin, cuyas cadenas laterales son tan semejantes a las de HMG CoA que bloquean el centro activo de la enzima. La inhibición de esta enzima obliga al hígado a depender de la captación de IDL y LDL plasmáticos, disminuyendo así estas dos lipoproteínas y por lo tanto el colesterol total. Las dosis utilizadas de lovastatin son de 40 a 80 mg al día. Sus efectos colaterales son escasos: dispepsia y alteraciones de la función hepática aún no esclarecidas.

Los agentes que disminuyen los triglicéridos son el ácido nicotínico y los derivados del ácido fibríco, tales como gemfibrozil, clofibrato y fenofibrato.

Los derivados del ácido fibríco al parecer estimulan el catabolismo de las lipoproteínas transportadoras de triglicéridos, incluyendo las VLDL, los quilomicrones y los remanentes metabólicos. Con excepción del fenofibrato, aquellos derivados, tienen poca acción sobre los triglicéridos, el fenofibrato.

BIBLIOGRAFIA

1. R. Ross and J. A. Glomset, *Science* 180, 1332 (1973); *N. Engl. J. Med.*, 295, 369, 420 (1976).
2. M. B. Stemerman and R. Ross, *J. Exp. Med.* 136, 769 (1972); S. Bjorke-rud and G. Bondejers, *Atherosclerosis* 18, 235 (1973); S. Moore, *Lab. Invest.* 29, 478 (1973); J. A. Fichman, B. R. Graeme, M. J. Karnovsky, *ibid.*, 32, 339 (1975); H. R. Baumgartner, *Thromb, Diath, Haemorrh. Suppl.* 59, 91 (1974); P. Helin, I. Lorenzen, C. Garbarsch, M. E. Matthiessen, *Circ. Res.* 29, 542 (1971); J. F. Mustard and M. A. Packham, *Thromb, Diath, Haemorrh.* 33, 444 (1975).
3. L. A. Harker, R. Ross, S. J. Slichter, C. R. Scott, *J. Clin. Invest.*, L. A. Harker, S. J. Slichter, C. R. Scott, R. Ross, *En. Engl. J. Med.* 291, 537 (1974).
4. C. R. Minick and G. E. Murphy, *Am. J. Pathol.* 73, 265 (1973); N. J. Hardin, C. R. Minick, G. E. Murphy, *ibid.*, p. 301.
5. R. Ross, J. A. Glomset, B. Kariya, L. A. Harker, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 71, 1207 (1974); R. B. Rutherford and R. Ross., *J. Cell Biol.* 69, 196 (1976); N. Kohler and A. Lipton, *Exp. Cell Res.* 87, 297 (1974); B. Westermark and Wasteson, *ibid* 98, 170 (1976).
6. R. J. Friedman, M. B. Stemerman, T. H. Spaet, S. Moore, J. Gaudie, *Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 35, 207 (1976); S. Moore, R. J. Friedman, D. P. Singal, J. Gaudie, M. Blajchman, R. S. Roberts, *Thromb. Haemostas (Stuttgart)* 35, 70 (1976).
7. E. J. M. Bowie, V. Fuster, C. A. Owen, Jr., A. L. Brown, paper presented at the Fifth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Paris, 1975.
8. L. A. Harker and C. A. Finch, *J. Clin. Invest.* 48, 963 (1969); L. A. Harker and S. J. Slichter, *N. Engl. J. Med.* 287, 999 (1972).
9. A. C. A. Carvalho, R. W. Colman, R. S. Lees, *N. Engl. J. Med.* 290, 434 (1974).
10. D. Vesselinovitch, G. S. Getz, R. H. Hughes, R. W. Wissler, *Atherosclerosis* 20, 303 (1976); R. F. Scott, E. S. Morrison, J. Jarmolych, S. C. Nam, M. Droms, F. Coulston, *Exp. Mol. Pathol.* 7, 11 (1967); H. C. Rowsell, H. G. Downie, J. F. Mustard, *Can. Med. Ass. J.* 79, 647 (1958); R. W. Florentin and S. C. Nam, *Exp. Mol. Pathol.* 8, 263 (1968); R. W. Wissler and D. Vesselinovitch, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 149, 907 (1968).

11. D. I. Fry, *Circulation Suppl.* 4, 38, (1969); C. G. Caro, J. M. Fitzgerald, R. C. Schroter, *Proc. R. Soc. London Ser. B.* 177, 109 (1971).
12. J. L. Goldstein and M. S. Brown, *J. Biol. Chem.* 249, 5053 (1974); M. S. Brown, J. R. Faust, J. L. Goldstein, *J. Clin. Invest.* 55, 783 (1975); M. S. Brown, P. G. Brannon, H. A. Bohmfalk, J. C. Goldstein, *J. Cell Physiol.* 85, 425 (1975).
13. E. L. Bierman, O. Stein, Y. Stein, *Circ. Res.* 35, 136, (1974); E. L. Bierman and J. J. Albers, *Biochim. Biophys. Acta* 388, 198 (1975).
14. National Heart and Lung Institute Task Force on Arteriosclerosis, Arteriosclerosis (National Institute of Health, Bethesda, Md., Department of Health, Education and Welfare Publ. No. (NIH) 72-219 (June 1971), vol. 2.
15. P. H. Iverius, *J. Biol. Chem.* 247, 2607 (1972); *Ciba Found Symp.* 185, 185 (1973).
16. T. Wight and R. Ross, *J. Cell Biol.* 67, 675 (1975).
17. B. Radhakrishnamurthy, D. A. Eggen, M. Kokatnur, S. Jirge, J. P. Strong, G. J. Berenson, *Lab. Invest.* 33, 136 (1975).
18. Brown M. S., Goldstein J. L., *Scientific American*, 251: 58-66, (1984).
19. Lipid Research Clinic Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. I. Reduction in Incidence of Coronary Heart Disease and, II. The Relationship of Reduction in Incidence of Coronary Heart Disease to Cholesterol Lowering. *JAMA* 251: 351-374; (1984).
20. Grundy, S. Dietary and Drug Regulation of Cholesterol Metabolism in Man. *Lipid Pharmacol.* 2-II: 127; (1976).
21. Endo, A., et al. ML-236B, and ML-236C, New Inhibitors of Cholesterologenesis Produced by *Penicillium citrium*. *J. Antibiotics* 29: 1346; (1976).
22. Alberts, A., et al. Mevinolin: A Highly Potent Competitive Inhibitor of Hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A Reductase and a Cholesterol-Lowering Agent. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77: 3957-61; (1980).
23. MK-803 Preclinical Evaluation, IND No. 23907, January 10, 1984.
24. Mabuchi, H., et al. Effects of an Inhibitor of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase on Serum Lipoproteins and Ubiquinone-10 Levels in Patients with Familial Hypercholesterolemia. *N. Eng. J. Med.* 308: 699-613; (1983).



CLINICA DEL COUNTRY

PROGRAMA DE MEDICINA PREVENTIVA

CHEQUEO MEDICO PREVENTIVO " UN DIA "

DE 8 A.M. A 6 P.M.

Para pacientes cuyo tiempo es tan valioso como su salud

- 19 exámenes de Laboratorio
- Placas del Tórax
- Electrocardiograma
- Valoración Cardiopulmonar
- Examen médico general
- Hospitalización del día

valor \$ 63.000=

Informes
CLINICA DEL COUNTRY LTDA.
 Secretaría General
 Carrera 15 No. 84-13-Bogotá.
 teléfonos: 256 44 04 - 236 40 36