

LAS LIPOPROTEINAS Y EL COLESTEROL

Carlos Corredor, Ph.D¹

INTRODUCCION

Una de las causas de muerte más comunes son los accidentes cardiovasculares que en algunos países ocupan el primer lugar en las tablas de morbo-mortalidad. En 1972 la tasa de mortalidad en Colombia debida a cardiopatía isquémica fue 1.63% , notoria sobre todo en personas de más de 55 años. En Estados Unidos la tasa para el mismo año fue 4.41% y para Venezuela 2.11% . Aunque las cifras para Colombia y en general para los países hispanoamericanos son menores que las de las naciones industrializadas, de todas formas constituyen un problema muy grande de salud pública que podría minimizarse con campañas masivas de previsión con base en estudios adecuados de población, de sus costumbres y de los factores que inciden en el desarrollo de esta patología.

Aun cuando se ha demostrado una correlación positiva entre los diferentes hábitos dietéticos y medioambientales y la ocurrencia de la aterosclerosis, parece que el principal factor hasta ahora descubierto en su etiología es un exceso de colesterol circulante.

En este artículo se revisarán sucintamente las funciones del colesterol, su biosíntesis, la forma como se transporta a través de la sangre, su papel en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica y algunas medidas para su detección y para prevenir su exceso en el plasma.

Colesterol, Funciones, Biosíntesis y Transporte. El término "colesterol" ha tomado en la mentalidad popular una connotación que debería estar reservada para "hipercolesterolemia", oscureciendo aún en las mentes de las personas dedicadas al campo de la salud la función fundamental que este compuesto juega en la economía celular.

La célula, independientemente de su origen, está rodeada de una membrana plasmática cuya matriz es lipídica y que contiene además proteínas más o menos sumergidas en el lípido que cuentan con movilidad térmica sobre la superficie de la capa grasa. Según Zael et al² la matriz lipídica es una bicapa de fosfolípido y colesterol que se encuentran en razones molares de 1.1, ocupando el fosfolípido un volumen de 5.8 nm² y el colesterol de 3.8 nm². Un modelo de dicha membrana donde las relaciones de volumen fosfolípido-colesterol (lípido neutro), pero no así la proteína, son correctas aparece en la Figura 1.

Como el colesterol constituye una porción tan importante de la membrana plasmática, todas las células deberían tener la maquinaria necesaria para su síntesis. Sin embargo, en el

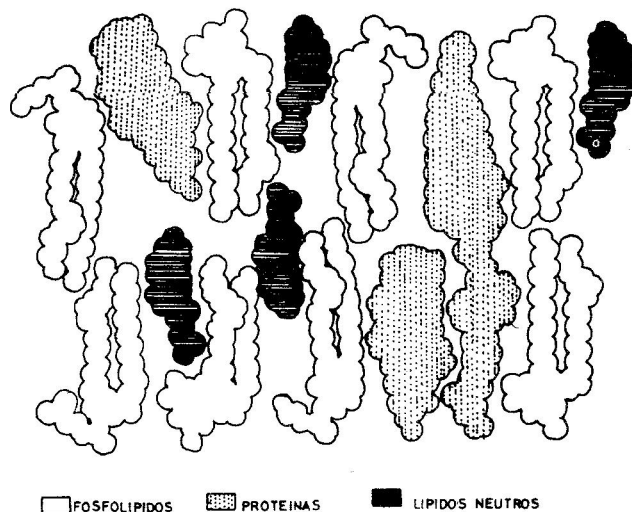


Figura 1. Esquema Básico de una Membrana Biológica

organismo animal se ha llegado a una especialización tal, que solo los hepatocitos y enterocitos son capaces, en circunstancias normales, de sintetizar cantidades significativas de colesterol, dependiendo las demás células del sintetizado por estos órganos para todas sus necesidades. Pero a pesar de tal especialización, será posible que en determinadas circunstancias algunas células extrahepáticas puedan sintetizar colesterol como se verá más abajo.

Precisamente esta especialización de las células impone que el colesterol viaje desde los sitios de su formación o captación del medio externo a las células que normalmente no lo producen pero que sí lo necesitan para reparar sus membranas o hacer membranas nuevas. Como el colesterol es una sustancia lipídica, no es soluble en agua y deberá haber, entonces, una manera de transportarlo en el plasma. Esta forma son las diferentes lipoproteínas sanguíneas, que transportan además triacilgliceroles. Así, se puede decir que en el plasma no existe colesterol libre, o si existe, será en cantidades despreciables.

El hígado es a la vez la principal fuente de colesterol y el órgano principal de su catabolismo. Esto hace que sea precisamente el encargado de fabricar la mayoría de las lipoproteínas que sirven como vehículo para su movilización y que pueda aceptar el colesterol que proviene de la ingesta y el sintetizado por el intestino, sea para metabolizarlo, sea para redirigirlo al resto del organismo. El intestino a su vez tiene 2 funciones: la de absorber el colesterol que se encuentra en su lumen proveniente de la ingesta, y la de sintetizarlo "de novo". Este tejido también es capaz de elaborar una lipoproteína, los quilomicrones, para transportar lípido a las células.

La síntesis de colesterol se hace a partir de acetato de

1. Profesor de Bioquímica, División de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

acuerdo con el esquema que aparece en la Figura 2. Nótese las siguientes características: 1) Cualquier sustancia que produzca acetil CoA puede potencialmente dar colesterol. Lo anterior es cierto de células diferentes a la hepática y particularmente en organismos distintos al mamífero. Sin embargo, en condiciones fisiológicas, el colesterol formado en el hígado proviene particularmente de ácidos grasos o de etanol, cuando éste es disponible, ya que las otras vías son preferentemente gluconeogénicas en este órgano. 2) Solamente en el hígado e intestino se producirán lipoproteínas, mientras que muchas células, incluyendo la hepática, serán capaces de captar las lipoproteínas y aceptar su colesterol; 3) Solamente en el hígado se producen ácidos biliares, y estos constituyen la forma principal de excreción de colesterol del organismo; 4) En todas las células existe un mecanismo que regula la síntesis de colesterol por retroalimentación negativa, particularmente a nivel de la enzima mevalónico sintasa. En el caso del hígado, son los ácidos biliares el principal efector negativo de la síntesis, mientras que en el resto de las células el colesterol mismo juega tal papel.

donde eventualmente son convertidas a lipoproteínas de baja densidad (LDL). Son estas lipoproteínas las que acarrearán el colesterol hepático a los diferentes tejidos, particularmente a aquellos que, como los linfocitos y las células de los endotelios vasculares, están en contacto más directo con el plasma.⁶

Una última consideración antes de abandonar el tema del metabolismo de colesterol es pertinente y se refiere de nuevo a la regulación de su síntesis: Los ácidos biliares, que constituyen la principal vía de excreción del colesterol, juegan un papel importantísimo en la digestión de las grasas pues por su carácter anfipático promueven la emulsificación de los lípidos intraluminales y permiten su hidrólisis y absorción. Pero, precisamente debido a su carácter anfipático sólo una porción de los mismos se convierte en esteroides fecales y es eliminada del organismo. La otra porción es reabsorbida y viaja al hígado por vía portal, jugando en esta forma su papel de inhibidores de la síntesis de colesterol. Esto que constituye el ciclo enterohepático, como se aprecia en la Figura 4, implica que una excreción mayor de

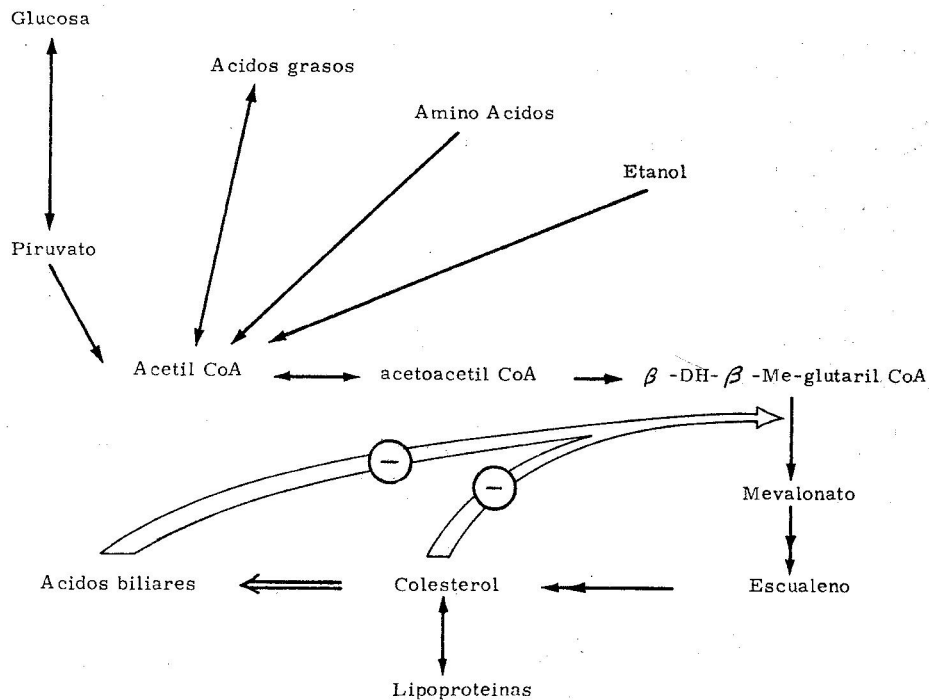


Figura 2. Síntesis de Colesterol. Las flechas anchas indican inhibición por retroalimentación

De las condiciones anteriores surge un esquema del metabolismo de colesterol que aparece en la Figura 3. El colesterol de la ingesta, junto con el sintetizado en el enterocito, es llevado como quilomicrones por vía linfática a los tejidos periféricos. Aún cuando parte de este colesterol presumiblemente se puede emplear en forma directa por las células extrahepáticas, la mayor proporción pasará a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) que lo llevarán eventualmente al hígado.³⁻⁵

Por otra parte, el colesterol, que se forma en el hígado y el captado de las HDL se utilizará parcialmente para constituir ácidos biliares y la otra porción para fabricar lipoproteínas

de muy baja densidad (VLDL) que son liberadas al plasma. Los ácidos biliares conducirá a una mayor excreción de colesterol, siempre y cuando no haya colesterol de origen endógeno o exógeno que inhiba la mevalónico-sintasa hepática, ya sea como tal, o como uno de sus metabolitos. Este es un principio importante que se puede utilizar en la práctica para reducir los niveles de colesterol del organismo.

Además de las funciones anteriores el colesterol es precursor de las hormonas esteroideas. Esta función, pese a su importancia fundamental en la regulación fisiológica, es cuantitativamente menor y posiblemente no incide mayormente sobre el volumen total del esteroide en el organismo.

LAS LIPOPROTEINAS. ESTRUCTURA, FUNCION Y METABOLISMO

Las lipoproteínas son complejos moleculares que hacen parte de las proteínas del plasma y que están compuestas de proteínas anfipáticas, algunas de ellas con actividad enzimática, fosfolípidos, triacilgliceroles, colesterol y ésteres de colesterol. Constituyen de hecho la forma de transporte de las grasas neutras y el colesterol entre los diferentes tejidos.

Del plasma se pueden separar, por ultracentrifugación en un gradiente de densidad o por electroforesis sobre distintos soportes, 4 clases diferentes de lipoproteínas con características físicas definidas que permiten su reconocimiento. Esta separación, sin embargo, no implica que exista identidad entre los constituyentes químicos de cada clase, y de hecho se presenta una gran heterogeneidad en ellos. Las

diferencias de densidad se deben a la mayor o menor proporción de los polipeptidos, y la diferente movilidad electroforética a diferencias estructurales entre los componentes. El cuadro 1 muestra su composición de acuerdo con Scanu⁷.

Como se desprende del cuadro 1 las lipoproteínas de menor densidad y de mayor contenido de lípidos son los quilomicrones. Son seguidas por las VLDL, las LDL y las HDL que contienen progresivamente menor cantidad de lípidos y mayor proporción de proteínas.

De acuerdo con el esquema de la figura 3 las diferentes clases de lipoproteínas se encuentran relacionadas metabólicamente, y de hecho se observa que las LDL son derivadas de las VLDL en un proceso que ocurre en el plasma.⁸

Cuadro 1. Composición y propiedades físicas de las lipoproteínas del plasma humano

	Quilomicrones	VLDL	LDL	HDL
Densidad (g/ml)	0.95	0.95 - 1.019	1.019 - 1.063	1.063 - 1.210
Peso Molecular (x 10 ⁶)	10 ³ - 10 ⁴	5 - 10	2 - 3	0.26
Diámetro (A)	700	250 - 700	170 - 260	100 - 150
Comportamiento electroforético (Papel o Agarosa)	Origen	pre - β	β	α 1
Composición porcentual (% del peso seco)				
Carbohidratos	1	1	1 - 2	1
Proteína	1 - 2	10	21	50
Glicéridos	80 - 95	55	11	5
Fosfolípidos	3 - 6	20	22	25
Colesterol	1 - 3	10	9	5
Esteres de colesterol	2 - 4	4	36	15
Constituyentes protéicos	apo - B apo-C (I, II y III)	apo-C (I, II y III) apo-B; apoproteína rica en arginina	apo-B	apo-A (I y II) apo-C

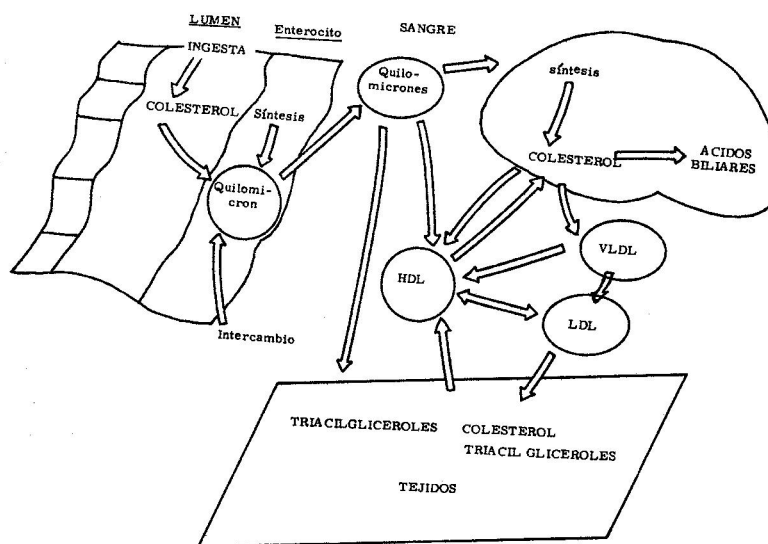


Figura 3. Esquema del Metabolismo del Colesterol en Diferentes Tejidos

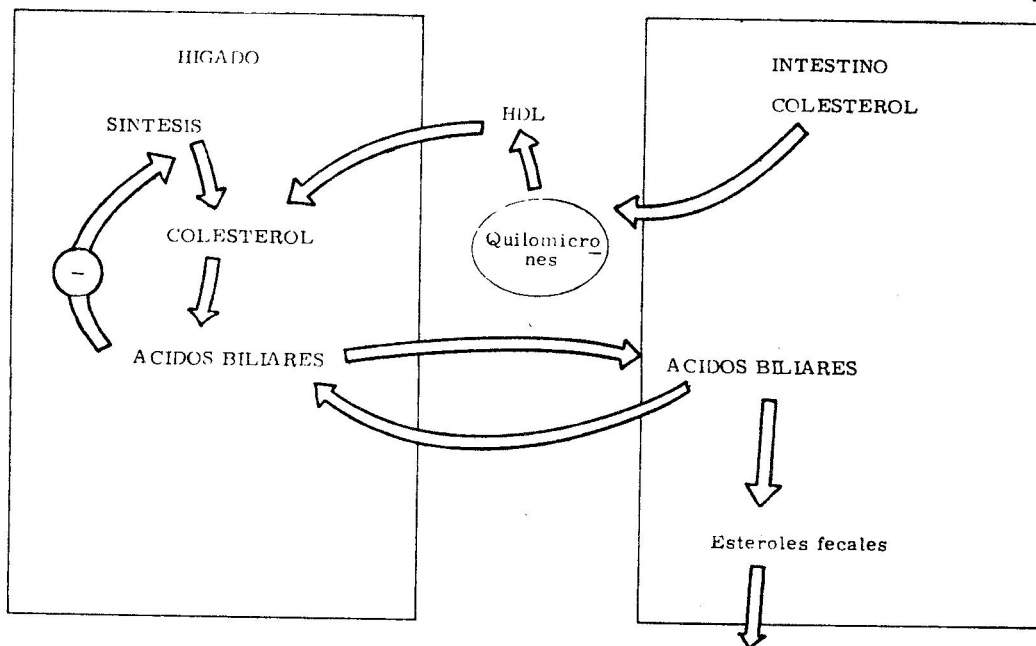


Figura 4. Ciclo Enterohepático del Colesterol y Ácidos Biliares

Con base en el trabajo de muchos investigadores se han propuesto modelos de las lipoproteínas que generalmente incluyen las siguientes características: a) son estructuras esféricas o cuasi esféricas, b) tienen un "corazón" de triacilglicérol y ésteres de colesterol y c) su superficie está compuesta de las porciones cargadas de fosfolípidos y proteínas. En la figura 5 aparece un modelo recientemente propuesto por el grupo de Scann⁴⁻⁹. En este modelo que también está de acuerdo con las investigaciones de Avila et al¹⁰, se aprecian las siguientes características:

- En la superficie se encuentran las porciones cargadas de los fosfolípidos y la parte hidrofílica de las porciones de la alfa hélice protéica. La proteína se concibe como anfipática en el sentido de que para una determinada porción polipeptídica habrá una superficie hidrofílica en contacto con el plasma y una hidrofóbica en contacto con las cadenas hidrofóbicas de los fosfolípidos y moléculas de colesterol no esterificado. En ciertos puntos la cadena polipeptídica se sumerge en el interior de las lipoproteínas, y en este caso tales porciones serán enteramente hidrofóbicas.
- Como en el caso de las membranas plasmáticas habrá una cantidad grande de colesterol no esterificado en interacción con las cadenas hidrocarbonadas de fosfolípidos aledaños y la cadena hidrofóbica de la proteína.
- El conjunto anterior constituye una especie de envoltura que rodea totalmente un "corazón" compuesto de triglicéridos y ésteres de colesterol cuyo volumen depende del tipo de lipoproteína.
- Existe una frontera delimitada entre el corazón lipídico y la película de fosfolípido, colesterol y proteína que lo cubre.

A pesar de que este modelo aplica de acuerdo con los autores particularmente a las HDL, es posible extender sus características a las otras lipoproteínas.

APOPROTEINAS

Las apoproteínas constituyen uno de los componentes característicos de cada lipoproteína. En el Cuadro 2, tomado de las referencias 4 y 5, se aprecia la constitución de las diferentes lipoproteínas en cuanto a estas apoproteínas. Como se observa, solo la LDL es relativamente homogénea en cuanto a apoproteína encontrándose que la de mayor ocurrencia es la apo B, y en cantidad mucho menor la apo C. Asimismo las otras lipoproteínas contienen las diferentes formas de apo A y apo C además de componentes menores

Cuadro 2. Apoproteínas presentes en las lipoproteínas

Quilomicrones	VLDL	LDL	HDL
Constituyentes principales			
Apo B	Apo C-I	Apo B	Apo A-I
Apo A-I	Apo C-II		Apo A-II
Apo C	Apo C-III		
Constituyentes menores			
Apo A-II	Apo E	Apo C	Apo C-I
Apo E (rica en arginina)	Apo B		Apo C-II
PRP (proteína rica en prolina)	Apo A-I	Apo C	Apo C-III
	Apo A-II		Apo B
	Apo D		Apo E

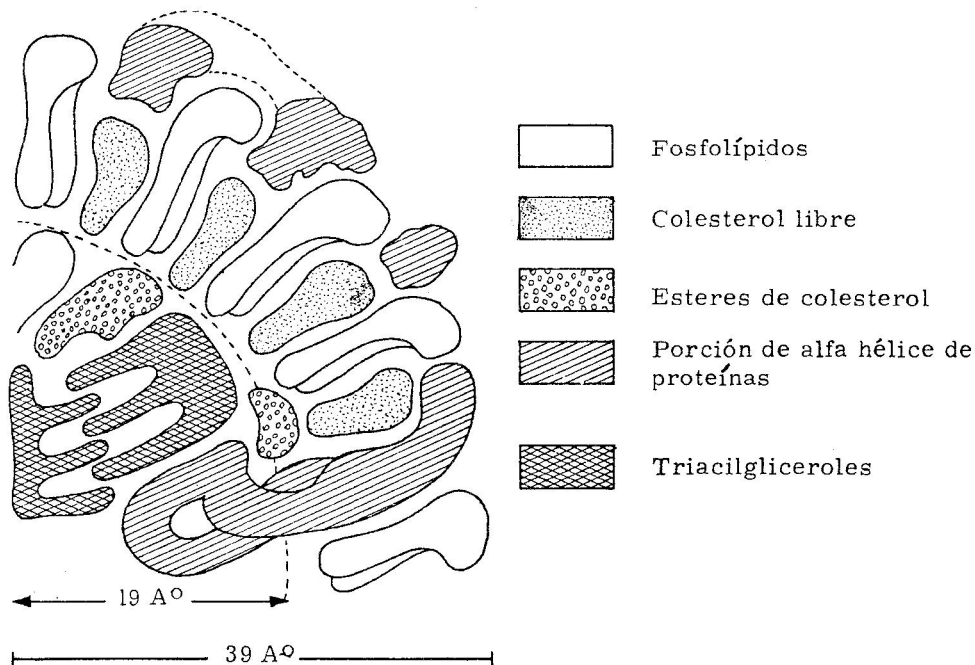


Figura 5. Esquema de la probable composición de las Lipoproteínas
Redibujado según Scanu⁴.

como las proteínas ricas en arginina y prolina. Las estructuras primarias de apo A-I, apo A-II, apo C-I y apo C-III han sido descritas antes y actualmente se ha hecho algún progreso en cuanto a la determinación de la estructura primaria de apo B. La apo A-I puede formar una hélice relativamente relajada en interfases agua-lípido y el patrón helicoidal se obtiene de secuencias repetidas hasta 8 veces, de 22 aminoácidos. La apo A-I y la apo A-II se pueden autoasociar y las formas oligoméricas tienen estructuras secundarias diferentes a las de los monómeros. La asociación de apo A-I y apo A-II a través de sus regiones hidrofóbicas puede competir con la asociación de esas mismas porciones a lípido. La apo D, también llamada apo A-III o proteína de línea estrecha, se ha aislado de la HDL₃. Contiene 70% de glicoproteína de peso molecular aproximado de 22,100 y 30% de lípido. La proteína rica en prolina, (PRP), con un peso molecular aproximado de 74,000, se encuentra tan solo en quilomicrones y su concentración puede llegar a los 41 mg/dl. En el caso de las HDL tan solo 10% de la apo A-I y 100% de la apo A-II se encuentran en la superficie, lo que sugiere que existen unas relaciones topológicas muy precisas en estas proteínas que previenen su autoensamblaje. Aproximadamente el 90% de la apo A-I podría introducirse al interior de la lipoproteína delimitando espacios bien definidos en los cuales se localizarían el colesterol y las regiones hidrofóbicas de los fosfolípidos.

En cuanto a las LDL se sugiere que en el "corazón" existan regiones separadas en las que aparecen ésteres de colesterol con triacilgliceroles solubilizados en ellos. La mayor parte de la proteína, que es esencialmente tipo B, se encuentra en la superficie o muy cerca de ella asociada con la monocapa

de fosfolípido. Este último se encuentra parcialmente inmóvil. El colesterol no esterificado se halla dividido entre la monocapa de fosfolípido y el "corazón" neutro y la división es gobernada por un coeficiente de partición que depende de la composición de las dos fases.

Debemos anotar que en pacientes con enfermedad obstructiva del hígado avanzada aparece en el plasma una lipoproteína diferente a las descritas que recibe el nombre de X. Esta lipoproteína que se puede dividir en 3 fracciones por ultracentrifugación de zona está compuesta de 65% de fosfolípidos, 25% de colesterol y tan solo 5% de triacilgliceroles. La parte proteica está compuesta de albúmina sérica y algunos péptidos del tipo C. Es posible que en otras entidades se hallen otros tipos de lipoproteínas que aún no se han descrito.

METABOLISMO

Biogénesis.

El ensamble de las lipoproteínas plasmáticas ocurre tan solo en el hígado e intestino. El hígado produce unas especies que se denominan lipoproteína naciente VLDL y lipoproteína naciente HDL. El intestino fabrica quilomicrones y pequeñas cantidades de VLDL. Es de importancia anotar que los acilgliceroles hepáticos son sobre todo de origen endógeno, mientras que los intestinales provienen de la dieta y solo parcialmente del enterocito. Las otras lipoproteínas se sintetizan en el plasma a partir de las anteriores por mecanismos que incluyen a) Transporte físico de apoproteínas y lípidos entre las especies, b) Modificación enzimática por parte de la lipoproteína lipasa (LPL) y la lecitina coles-

terol acil transferasa (LCAT) y c) Captación y utilización por parte de las células extrahepáticas.⁵

QUILOMICRONES

Las apoproteínas presentes en quilomicrones provienen, una parte de síntesis intestinal, y otra parte de apoproteínas hepáticas que son transferidas a partir de HDL. El intestino produce la apo B y la apo A-I y probablemente la PRP, mientras que las apo C y D son de origen hepático. El colesterol de origen dietético quizás involucra la esterificación dependiente de CoA. Los triacilgliceroles se hacen a partir de monoacilgliceroles y acil CoA's. Sin embargo, la forma como los componentes se ensamblan en el enterocito no es muy clara todavía.^{2,5,11,12}

VLDL

Las VLDL se ensamblan en el hepatocito a partir de componentes endógenos y su síntesis es estimulada por estrógenos. Parece que tanto los triacilgliceroles como los fosfolípidos se sintetizan en el retículo endoplásmico liso en forma independiente de las apoproteínas. La apo B sería la primera proteína añadida mientras que apo C solo se une cuando la partícula pasa al espacio de Disse. La incorporación de glucosamina ocurre en el aparato de Golgi. Las VLDL intestinales contienen además apo A, pero se ha demostrado que esta proteína no ocurre en las provenientes de hígado.^{5,13-19}

INTERCAMBIO ENTRE LIPOPROTEINAS

Una vez las lipoproteínas aparecen en el plasma en un proceso secretorio que probablemente implica la intervención del citoesqueleto para orientar el movimiento de las vesículas hasta su fusión con la membrana plasmática, sufren una serie de modificaciones debidas a intercambio no enzimático de sus componentes. Este intercambio no está muy bien estudiado, pero se sugiere que pueda regular sus propiedades físicas y por ende los cambios debidos a acción enzimática.

La lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT) es una enzima de origen hepático e intestinal⁵ que circula en el plasma y cataliza la transferencia del grupo acilo en C² de fosfatidilcolina a colesterol. La enzima es normalmente poco activa, pero es activada por apo A-I y apo C-I. De probable significado fisiológico es el hecho que apo A-I prefiere fosfatidilcolina insaturada. Los ésteres de colesterol formados de esta manera aparecen en HDL y finalmente pasan al hígado para su metabolismo posterior. Por eso se sugiere que la enzima LCAT juega un papel importante en la utilización normal del colesterol que excede las necesidades de las células y que en esta forma es removido de la circulación.

La lipoproteína lipasa (LPL) es una glicoproteína producida en tejidos que como músculo, adipocito, corazón, etc., responden a estímulos hormonales o dietéticos. La actividad enzimática reside en diferentes especies protéicas con pesos moleculares diferentes y depende de la célula que la sintetiza. La LPL es secretada al plasma y finalmente se une a la superficie de las células endoteliales a través de uniones

electrostáticas entre glucosaminaglicanos de la enzima y heparansulfatos de las membranas celulares. Sustancias tales como heparina son capaces de liberarla de la membrana de la célula endotelial. La LPL es activada por apo C-II y posiblemente inhibida por apo C-I y apo C-III. Se ha demostrado la secuencia de aminoácidos responsable por la activación en apo C-II. La acción de la LPL es la de hidrolizar triacilgliceroles, pero tiene además una pequeña actividad sobre fosfolípidos.^{5, 19-25}

Existe además una lipasa hepática cuya función es oscura en el momento, pero que podría tener algún papel en la hidrólisis final de los acilgliceroles una vez que haya actuado la LPL.

La serie de eventos que ocurren en el plasma podría resumirse así: Las VLDL y los quilomicrones naciendo sufren una serie de cambios debidos al intercambio no enzimático y la acción de las enzimas LCAT, LPL y lipasa hepática que las convierten a remanentes de quilomicrones y lipoproteínas de densidad intermedia (IDL). Los remanentes de quilomicrones son captados por el hígado y son una de las dos especies capaces de inhibir la síntesis de colesterol (La otra es ácidos biliares). Otras lipoproteínas no participan en esta regulación. Las IDL son luego convertidas a LDL que son utilizadas por tejidos extrahepáticos, particularmente por aquellas células que se encuentran en contacto directo con ellas, tales como las de la pared arterial y las células de la sangre. Los remanentes de las transformaciones anteriores son por último captados en el hígado. Las HDL constituyen una especie cuyas apoproteínas se fabrican tanto en el hígado como en el intestino, pero que se enriquecen en el plasma con lípidos provenientes de las otras lipoproteínas y son por tanto el vehículo para su transporte al hígado donde son catabolizadas.

UTILIZACION

Una vez que las lipoproteínas originales se han modificado por la acción de la LPL y la lipasa hepática, los productos de hidrólisis, glicerol y ácidos grasos, son captados por las células en un proceso que parece involucrar especialmente difusión a través de la bicapa lipídica de la membrana plasmática, pero que no se ha estudiado aún por completo.

Por otra parte muchas células entre las que se encuentran fibroplastos, linfocitos y células de la media arterial, tienen un mecanismo de captación de la lipoproteína entera que merece su descripción con cierto detalle. Estas células poseen en la cara externa de su membrana plasmática receptores de naturaleza protéica específicos para LDL, pero no para ninguna de las otras lipoproteínas. La unión de las LDL a los receptores desencadena una serie de fenómenos que terminan con la endocitosis de las LDL en vesículas fagosómicas que finalmente se unen a lisosomas. En el fagolisosoma las enzimas lisosomales degradan las apoproteínas, triacilgliceroles, fosfolípidos y ésteres de colesterol a sus respectivos componentes que pasan luego al citoplasma en donde son utilizados para los diferentes procesos de la célula. El colesterol resultante inhibe la mevalónico sintasa, impidiendo en esta forma la síntesis *de novo* de colesterol en las células extrahepáticas^{4,6}. Se ha estudiado menos el

mecanismo por el cual el hígado utiliza las HDL y los remanentes de quilomicrones. Sin embargo, es presumible que los eventos sean similares.

PATOLOGIA

Los procesos anteriores resultan en el transporte adecuado de sustancias hidrofóbicas a través de un medio acuoso a los tejidos donde son utilizadas. Sin embargo, hay una serie de deficiencias genéticamente determinadas algunas y otras debidas a distintos procesos degenerativos en el metabolismo normal de las lipoproteínas. Entre ellas se destacan las hiperlipidemias de caracter familiar y la aterosclerosis.

Frederickson et al²⁶ han dividido las hiperlipidemias en 5 clases y aunque no se conoce en muchos casos la causa exacta de ellas a nivel molecular, el defecto ha sido demostrado en algunas. En el tipo I, o hiperquilomicronemia, un defecto en la acción de la LPL y posiblemente de la lipasa hepática impide la degradación de los quilomicrones. En el tipo II existe un defecto en la captación o degradación de las LDL por parte de tejidos periféricos que en algunos casos se ha demostrado que se debe a falta total o parcial de los receptores de membrana para las LDL. En el tipo III hay defecto en la conversión normal en el plasma de VLDL a LDL. En los tipos IV y V es presumible que el defecto ocurra a nivel de las lipasas, aunque su mecanismo no es aún muy claro.

Varios investigadores²⁷⁻³¹ han demostrado que entidades tales como cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, trastornos hormonales y metabólicos, alteraciones hepáticas y renales y aun infecciones se relacionan con alteraciones en los niveles y proporciones de las lipoproteínas circulantes. Su descripción está fuera del alcance de esta revisión, pero se refiere al lector a los trabajos de Coll²⁷ y Gómez et al²⁸ para una descripción detallada de las mismas.

Un fenómeno común, sin embargo, parece ser la predisposición de los pacientes con niveles altos de LDL a la enfermedad isquémica cardiovascular. Sin entrar a discutir la etiología de esta entidad se pueden hacer algunas afirmaciones generales que en el momento tienen algún valor: a) Los ateromas parecen ser debidos al depósito anormal de LDL y el colesterol presente en ellos en la pared arterial; b) para que ocurra este depósito se necesita que factores hemodinámicos o procesos degenerativos hayan previamente alterado la pared de las arterias; c) Pueden existir glicoproteínas presentes en la pared arterial capaces de interactuar y fijar las LDL en ciertos pacientes³²; d) Las HDL podrían ser un factor protector contra el desarrollo de la aterosclerosis.

CONCLUSION

De la muy somera revisión anterior es posible concluir que las lipoproteínas plasmáticas juegan un papel muy importante en la economía metabólica del organismo humano. Sus alteraciones, cuantitativas o cualitativas, serán entonces responsables de algunas entidades patológicas entre las que

ocupa un primer lugar la aterosclerosis. El conocimiento de los eventos moleculares en su metabolismo permitirá al médico tratar estos trastornos de una manera racional y para eso deberá apoyarse en los estudios de laboratorio que lo orienten para seguir una conducta adecuada y le permitan conocer la efectividad de su tratamiento.

REFERENCIAS

1. Acquatella, H., "Correlación entre las tasas de mortalidad por enfermedad hipertensiva y por cardiopatía isquémica arteriosclerótica en los países del continente americano" *Acta Cient. Venezol* 28, 82-88, 1977.
2. Zael, R.F.A., Demel, R.A., Roelofsen, B y Van Deenan, LL.M., "The lipid bilayer concept of cell membranes", *Trends Biochem. Sci.* 1, 112-114, 1976.
3. Posner, I. "El metabolismo y las interrelaciones funcionales de las lipoproteínas del plasma". *Acta Cient. Venezol* 28, 44 50, 1977.
4. Scanu A.M., "Plasma lipoproteínas: Structure, function and Regulation" *Trends Biochem. Sci.* 3, 202-205, 1978.
5. Smith, L.C., Pownell, H.J. y Gotto, A.M. "The Plasma lipoproteins: Structure and metabolism" *Ann Rev Biochem* 47, 751 777, 1978.
6. Goldstein, J.L. y Brown, M.S., "The Low-density lipoprotein pathway and its relationship to atherosclerosis" *Ann. Rev. Biochem.* 46, 897-930, 1977.
7. Scanu, A.M. y Ritter, M.C. "The proteins of plasma lipoproteins: Properties and significance" *Adv. Clin. Chem.* 16, 111 151, 1973.
8. Eisenberg, S. y Rachmilewitz, D., "Interaction of rat plasma VLDL with lipoprotein-lipase rich plasma" *J. Lipid Res.* 16, 341-351, 1975.
9. Shen, B., Scanu, A.M. y Kezdy, F. "Structure of Human Serum lipoprotein inferred from Compositional Analysis". *Proc. Nat. Acad. Sci, U.S.A.* 74, 837-841, 1977.
10. Avila-Bello, E.M., Hamilton, J., Talkowski, C., Harmony, J.A.K., Aclerhand, A., Cordes, E.H. y Camejo, G. "Estructura de las lipoproteínas del plasma" *Acta Cient. Venezol* 28, 37 43, 1977.
11. Eisenberg, S. y Levy, R.J.: "Lipoprotein metabolism" *Advances in lipid Res.* 13, 1-83, 1975.
12. Havel, R.J., Kane, J.P. y Kashyap, M.L. "Interchange of apolipoproteins between chylomicrons and high density lipoproteins during alimentary lipemia in man" *J. Clin. Invest.* 52, 32-38 1973.
13. Glauman, H., Bergstrand, A. y Ericsson, J.L. "Studies on the synthesis and ultracellular transport of lipoprotein particles in rat liver" *J. Cell Biol.* 64, 356-373, 1975.
14. Hamilton, R.L. "synthesis and secretion of plasma lipoproteins" *Adv. Exptl. Med. Biol.* 26, 7-24, 1972.
15. Margolis, S. y Capuzzi, O. "Serum lipoprotein synthesis and metabolism. In *Blood Lipids and Lipoproteins*" Nelson, G., ed p. 825, Wiley, New York, 1972.
16. Marsh, J.B. "Biosynthesis of plasma lipoproteins" *Bioch. Soc. Symp.* 33, 89-99, 1971.
17. Redman, C.M., Banerjee, B., Howell, K. y Palade, G.E. "Colchicine inhibition of plasma protein release from rat hepatocytes" *J. Cell Biol.* 66, 42-59, 1975.
18. Stein, O., Baron, H. y Stein, Y., "Lipoproteins and the liver" *Progr. Liver Diseases*, 4: 45-62, 1972.
19. Blanchette-Mackie, E.J. y Scow, R.O. "Sites of lipoprotein lipase activity in adipose tissue perfused with chylomicrons. Electron microscopy cytochemical study" *J. Cell. Biol.* 51, 1-25, 1971.
20. Scow, R.O., Mendelson, C.R., Zindor, M., Hamosh, M. y Blanchette-Mackie, E.J. "Role of lipoprotein lipase in the delivery

- of dietary fatty acids to lactating mammary tissue. En "**Dietary Lipids and Postnatal Development**". Galli, C., Jacini, G. y Pecile, A. Eds. Raven, New York, p. 91-114 1973.
21. Robinson, D.S., "The function of the plasma triglycerides in fatty acid transport" **Comp. Biochem.** 18, 51-116. 1970.
 22. Korn, E.D. "The assay of lipoproteinlipase in vivo and in vitro" **Methods Biochem. Anal.** 7, 145-192, 1959.
 23. Posner, I. y Bosch, V. "A method for the determination of lipoprotein lipase in postheparin plasma and body tissues utilizing a triolein-coated celite substrate. **J. Lipid Res.** 12, 768 772, 1971.
 24. Fielding, C.J. "Purification of lipoprotein lipase from rat postheparin plasma". **Biochem. Biophys. Acta**, 178, 499-507, 1969.
 25. Ganesan, D. y Bradford, R.G. "Isolation of apolipoprotein-free lipoprotein lipase from human postheparin plasma". **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 43, 544-549, 1971.
 26. Fredrickson, D.S., Levy, R.I., and Lees, R.S. "Fat transport in lipoproteins. An integrated approach to mechanisms and disorders. **New England J. Med.** 276, 34 1967.
 27. Coll García, E., "Transtornos hormonales y su efecto sobre el transporte y metabolismo de lípidos". **Acta Cient. Venezol** 28, 56-64, 1977.
 28. Gómez, F.A., Lugo, A., Lugo, A., Montiel, R., y Atencio, B., "Estudio Prospectivo sobre lípidos y lipoproteínas séricas en el Estado Zulia" **Acta Cient. Venezol** 28, 94-98, 1977.
 29. Berenson, G., Srinivasan, S., Dalferes, E., Puyan, F., O'Meallie, L., Hall, R. y Pargoankar, P. Serum lipoproteins and coronary heart disease." **Cardiol** 34, 588-593 1974.
 30. Brown, D.F. Blood lipids and lipoproteins in atherogenesis. **Amer Med** 46, 691-695, 1969.
 31. Connor, W.E., Hodges, R.E. y Bleiler, R.E. "The serum lipids in man receiving high cholesterol and cholesterol-free diets. **J. Clin Inves** 40, 894-897, 1961.
 32. Camejo, G., López, A., Vegas, H. y Paoli, H. The participation of aortic proteins in the formation of complexes between low density lipoproteins an intima-media extracts. **Atherosclerosis**, 21, 77-91, 1975.
-