

# COLESTEROL I MALALTIES VASCULARS

pel

Dr. R. CASARES I POTAU

És un salt molt brusc el que fem des de la bioquímica a la clínica, però l'única excusa legítima de la preocupació actual pels aspectes qualitatiu i quantitatiu del colesterol en el plasma és que hom suposa que aquest té una influència molt important en la patogènia de l'aterosclerosi. Per tant, el títol de la meua intervenció en aquest Col·loqui equival a "Colesterol i Aterosclerosi". No cal subratllar, doncs, la importància d'aquest problema.

L'establiment d'una relació entre l'un i l'altra es basa en observacions de tipus divers que podem resumir des d'ara per tal de donar idea dels punts que caldrà comentar. En primer lloc, el colesterol es troba, acompanyat d'altres lípids, en les lesions ateroscleròtiques. Segonament, experiments fets en alguns animals ens ensenyen que quan s'ha provocat en aquests una hipercolesterolèmia apareixen unes lesions vasculars més o menys semblants a les de l'aterosclerosi humana. Tercerament, en certes malalties de l'home en què existeix una hipercolesterolèmia, hom aprecia una major freqüència d'aterosclerosi. Finalment, alguns estudis epidemiològics assenyalen l'existència d'una relació entre el contingut de colesterol en la sang i l'aterosclerosi.

Em sembla interessant de fer, ara, un resum de l'anatomia patològica de l'aterosclerosi. La lesió de l'aterosclerosi, quan ja es troba plenament constituïda, consisteix en les dues formacions que descriuré, col·locades l'una sobre l'altra i situades en l'íntima de les artèries:

1. La que toca més directament a la llum del vas, només recoberta per l'endoteli, és l'anomenada "fibrosi de l'íntima", i consisteix en una proliferació conjuntiva fibrosa.

2. Immediatament al dessorra d'aquesta formació hi ha un dipòsit o acumulament de greixos, que en part és contingut en els espais tissulars

i en part, en forma de fines gotetes, dins el citoplasma vacuolat de grans cèl·lules rodones o ovoides, que són les cèl·lules escumoses o lipòfags. És ací on es troben el colesterol i els seus esters, acompanyats de triglicèrids i pigment ceroide. I sembla que el colesterol és el primer lípid que apareix a la placa.

Aquesta és la lesió ja ben establerta i alhora ben reconeguda per tothom. No hi ha, però, unanimitat d'opinió sobre la manera com aquestes lesions es comencen a produir, és a dir, sobre les lesions prèvies que poden existir.

Així, uns creuen que la primera lesió és una degeneració mucoide de la substància fonamental de l'íntima — dita també "edema inicial", "edema agut alipídic", "seqüestració" — i que més tard ve la proliferació de lipòfags; i, més tard encara, la reacció fibrosa, ja com a efecte secundari d'aquesta lesió inicial.

Per a d'altres, els acumulaments de greix i la fibrosi són dos processos diferents, que poden ésser nocius per ells mateixos, però que només quan coincideixen donen una lesió típica de l'aterosclerosi. Així veiem com SAPHIR, d'una part distingeix els acumulaments grassos a l'íntima en forma de taques o franges llises o lleugerament elevades, de color blanc groguenc, recobertes per l'endoteli normal, a les quals reserva el nom d'*ateroma*. En elles no hi ha proliferació de teixit conjuntiu ni cap altra reacció tissular notable, ni tampoc destrucció de teixit. Es veuen molt sovint en els infants, i sembla que poden desaparèixer amb el creixement. D'altra part, distingeix les *plaques fibroses*, que produeixen una elevació de l'íntima: són d'un color blanc grisós, perlades, i es conserven llises i brillants perquè són recobertes de l'endoteli intacte. Aquestes plaques fibroses són degudes a una proliferació de l'íntima, amb fibrosi i hialinització, la qual proliferació va precedida d'una degeneració mucoide o fibrinoide: l'anomenada "proteïnosi". Aquestes plaques fibroses són les que, en realitat, donen rigidesa al vas.

La lesió descrita com a "ateroma" per SAPHIR està extensament distribuïda per l'oarta, i les artèries coronàries d'un petit grup de casos que sofreixen un trastorn hereditari del metabolisme del colesterol cursen amb hipercolesterolèmia i sovint presenten plaques xantomatoses en el teixit subcutani. Això no obstant, aquestes plaques poden conduir ulteriorment a la destrucció tissular i a la formació de cavitats ateromatoses. També en adults joves es veuen aquests tipus de lesions que han atacat no solament l'aorta, sinó també les artèries coronàries, cerebrals i renals. Es troben com a fet accidental, però també formant part d'un procés destructiu acompanyat de la formació de cavitats i úlceres ateromatoses, amb trombosi subsegüent d'artèries coronàries i mort sobtada. En tots aquests casos, però,

la concentració de colesterol en la sang és extraordinàriament elevada, de 100 mg per 100 c.c., o encara més.

La segona lesió descrita, la "placa fibrosa", quan es troba a l'aorta no té significació clínica si no és que es troba en el naixement de les coronàries, i aleshores ha donat lloc a fibrosi del miocardi i fins i tot a infarts. Quan es troba en els troncs supraòrtics pot ésser la causa de la síndrome de MARTORELL-FABRÉ o malaltia de TAKAYASU. Quan es troba a l'origen de les artèries renals pot ésser causa d'hipertensió. I quan afecta les artèries de petit calibre origina l'oclusió del vas amb isquèmia o infart del territori corresponent (el cerebral i el coronari, com a més freqüents).

Quan es combinen totes dues lesions és quan tenim l'aterosclerosi típica, però aleshores l'ateroma es transforma en una lesió destructiva, amb possible ulceració, i a la base es poden produir petites hemorràgies i per damunt es poden establir trombus murals.

Finalment, podríem citar una altra explicació, la teoria de DUGUID, segons la qual la lesió primitiva és la placa fibrosa, i aquesta és constituïda per l'organització d'un trombus laminar adherit a la paret arterial. La nova vascularització que apareix a la base d'aquesta placa és inadequada per a nodrir-la o reabsorbir-la, i els canvis degeneratius condueixen a l'edema de la placa i a la necrosi i àdhuc a la calcificació en petits focus. Després, les zones degenerades es vascularitzen i apareixen hemorràgies repetides que originen un dipòsit successiu de colesterol insoluble i l'acumulació de lipòfags. O sia que, segons aquesta teoria, el colesterol apareix com a conseqüència de les destruccions tissulars prèvies i de l'acumulament de sang. Ací podríem citar el fet que els vessaments que envelleixen dins les seroses acaben a vegades transformant-se en vessaments rics en colesterol; s'han descrit hidroceles colesteròliques, pleuresies colesteròliques i pericarditis colesteròliques, un cas molt interessant de les quals ha estat publicat pel meu mestre, el Dr. CODINA-ALTÉS.

M'ha semblat convenient de fer aquesta exposició de l'anatomia patològica perquè hom vegi des d'un bon començament les dificultats que es troben en aquest problema i a fi de poder seguir després la crítica dels resultats experimentals i clínics.

El fet és que es troba colesterol a les lesions ben establertes de l'aterosclerosi. Com ha arribat aquest colesterol a l'interior de la lesió? Acabem de veure en tot el que hem dit que s'hi dibuixen les dues teories que des de fa anys es combaten mútuament: *infiltració versus formació local*. No s'ha pogut comprovar una relació quantitativa entre la concentració del colesterol

o dels lípids totals extractables en el sèrum i la concentració de les mateixes substàncies en l'aorta, en els homes de diferents edats. Aquesta correlació només es troba en la xantomatosi que cursa amb nivells alts de colesterol i en les lesions més primerenques de l'aterosclerosi experimental. Hi ha moltes proves a favor i en contra de cada un dels termes del dilema. Però, ja que fa poc parlàvem de l'anatomia patològica, voldria assenyalar que una de les proves a favor de la formació local seria la preferència per unes determinades localitzacions de les lesions ateroscleròtiques en l'aorta de l'home. En resum, el fet és que el colesterol es troba a les plaques d'ateroma, però encara no sabem com s'hi posa.

Repassem ara les experiències fetes en animals en les quals ha estat provocada una hipercolesterolèmia. Hom ha pogut obtenir, d'aquesta manera, lesions que s'assemblen a l'aterosclerosi humana. No puc fer en aquest moment una descripció dels nombrosos experiments duts a terme en l'estudi de l'aterosclerosi experimental. Existeixen veritables muntanyes de publicacions. Només voldria fer un resum crític del que fa referència al colesterol. I això sol ja ens fa remuntar a 50 anys enrera, quan ANÍТХОВ, un rus, seguint unes experiències fetes pel seu compatriota IGNATOWSKI, aconseguí de provocar lesions ateromatoses en conills sobrealimentats amb colesterol. L'augment del colesterol en la dieta ha marcat la línia d'experimentació a seguir pels investigadors posteriors, que han anat fent la prova en diferents espècies animals. Hom ha pogut provocar així lesions d'ateroma primerament en conills, després en rates, després en gossos, en simis, en pollastres i en gallines. Ara: existeixen marcades diferències entre les espècies animals quant a la susceptibilitat per l'aterogènesi induïda per la dieta. Fóra molt llarg d'enumerar aquestes diferències, però és un fet fonamental que en algun d'aquests animals cal afegir un altre mecanisme perquè la sobrecàrrega alimentària amb colesterol arribi a provocar lesions d'ateroma. És més: les variacions en qualsevol dels components majors de la dieta — greixos, proteïnes, carbohidrats — poden afectar el nivell del colesterol en la sang, i així s'ha assenyalat en els darrers anys que els greixos rics en àcids grassos insaturats impedeixen l'elevació del nivell de colesterol, al revés dels que tenen àcids grassos més saturats.

S'ha aconseguit també l'augment del nivell de colesterol per altres mecanismes, que en general es dirigeixen a provocar alteracions de les glàndules endocrines: l'exemple més clar és el de l'hipotiroïdisme en el conill. S'han investigat els efectes dels corticoides suprarenals, dels estrògens, dels andrògens, del pàncreas. Però l'actuació concreta de cada una d'aquestes glàndules

no ha acabat d'aclarir-se en tota la llarga sèrie d'experiments que s'han anat succeint, puix que sovint els resultats són completament contradictoris.

Però comparem ara l'aterosclerosi experimental i la humana, i veurem que s'hi troben diferències importants. Primer, en la morfologia: en l'experimentació no s'arriba a la formació de la lesió completa; hi manca la placa fibrosa, les hemorràgies, la calcificació, les úlceres. Segon, en la distribució, puix que, en general, les lesions es troben a la porció ascendent de l'arc aòrtic, i, en canvi, en l'home amb aterosclerosi extensa, les més importants es troben a la bifurcació de l'aorta. A més, en els animals, les plaques d'ateroma també apareixen en l'endocardi valvular i en les artèries pulmonars, cosa no gens freqüent en els homes. En canvi, les petites artèries i les arterioles queden indemnes. Una tercera diferència important es troba en el dipòsit lipídic extravascular, que és més o menys extens segons sigui l'espècie animal, i que afecta el fetge, les suprarenals, el sistema reticuloendotelial. Aquests dipòsits no formen part del quadre de l'aterosclerosi humana. Però la més important, potser, de totes les diferències és que la trombosi coronària i l'infart de miocardi no acostumen a produir-se en aquestes experiències.

Cal indicar que el període de temps que poden durar aquests experiments és limitat per la vida mitjana de cada una d'aquestes espècies animals, que en cap cas no és comparable a la de l'home. Per altra part, les sobrecàrregues amb greixos que s'experimenten són tan considerables que no poden tampoc ésser comparades amb cap de les dietes humanes.

Totes aquestes consideracions ens fan veure que el problema encara no es pot donar per resolt. Només podem afirmar, com a resum, que és un fet que una hipercolesterolèmia provocada per una sobrecàrrega de colesterol a la dieta, o per altres mitjans, va acompanyada en certs animals de lesions arterials del tipus de la placa o estria grassa.

Parlem ara del colesterol en la patologia humana. És a dir, passem a estudiar les correlacions clíniques entre el colesterol i l'aterosclerosi. La més evident és la gran incidència, comprovada a bastament, d'aterosclerosi en certes malalties associades amb hipercolesterolèmia, i que són: la diabetis, el mixedema, la nefrosi i la xantomatosi familiar hipercolesterolèmica. Bé que, d'aquesta faceta, ens en parlarà més tard el Dr. BALAGUER, voldria fer algunes observacions. Si en el mixedema i en la nefrosi podem veure una aterosclerosi severa, aquestes afeccions rarament es compliquen amb un infart de miocardi, i la hipercolesterolèmia, naturalment, no està lligada a cap anomalia de la nutrició. En la diabetis mellitus i en la xantomatosi hipercolesterolèmica hi ha

un factor genètic clar. Dins els grups familiars amb hipercolesterolèmia, no sembla pas que es trobi una diferència en la freqüència d'aparició dels accidents coronaris entre els individus amb colesterolèmia elevada i aquells que la tenen normal.

La segona relació important és que dins qualsevol grup de població, la malaltia coronària és més freqüent en els grups que presenten una hipercolesterolèmia. Ara: hom no ha pogut establir una relació definida entre el nivell de colesterol sèric i la severitat del procés ateroscleròtic. Tampoc no ha pogut afirmar que el procés millori quan s'aconsegueix de disminuir el nivell de colesterol. No ha pogut ésser confirmada l'existència d'una síndrome humoral de l'aterosclerosi. Ni tampoc no es troba diferència entre la colesterolèmia o el tipus de dieta de l'home que té una aterosclerosi coronària i la del que no en té, tot i pertànyer al mateix grup humà. I ha estat comprovat moltes vegades que una aterosclerosi avançada pot cursar amb una colesterolèmia normal o baixa. Finalment, un fet ben conegut: les dones tenen amb molta menys freqüència que els homes cardiopaties coronàries, malgrat que entra en llur dieta la mateixa quantitat de colesterol que en la dels homes i que el nivell de colesterol en la sang és igual o àdhuc més gran que en els homes.

I passem ara, per acabar, als estudis epidemiològics, avui de moda. S'han enfocat de manera que permetin de respondre a les dues preguntes següents. Primera: quina és la incidència de l'aterosclerosi en les diverses poblacions del món? Segona: a què són degudes les diferències que hom pot constatar entre l'una població i l'altra? Ací és on la determinació del colesterol sèric ha tingut una importància preeminent. Són nombrosos els treballs que ens vénen d'arreu del món.

Poden servir d'exemple els treballs de KEYS, un dels capdavanters d'aquestes investigacions. En ells veiem que les comparacions establertes entre les poblacions de mitjana edat dels Estats Units i dels països econòmicament menys desenvolupats d'Àfrica, d'Àsia o de l'Amèrica llatina han demostrat que, d'una manera general, la freqüència de la malaltia coronària és baixa i que la colesterolèmia és més baixa a les poblacions on el règim alimentari és més pobre en greixos animals. I aquestes afirmacions es troben repetides en molts d'altres treballs.

Després d'això, ¿podem admetre sense reserves que l'aterosclerosi estigui estrictament subordinada a l'aportament de lípids alimentaris i que la colesterolèmia constitueixi la cadena intermèdia d'aquesta relació de causa a efecte? Cal fer un estudi crític d'aquest tipus d'investigació epidemiològica.

Per exemple: hom dedueix generalment l'aportament alimentari gràcies a estadístiques econòmiques de distribució que no corresponen necessàriament al consum real. Per altra banda, els diagnòstics no sempre responen als mateixos criteris. Només cal pensar en la manera com són estesos els certificats de defunció. I només excepcionalment surten treballs amb verificació anatòmica i, en els que surten, tampoc no coincideixen els criteris d'estimació anatomopatològica.

Però, fins i tot dins aquestes troballes que ens porten els estudis epidemiològics notem fets contradictoris. Per exemple: en països on el consum total de greixos així com el de greixos animals és molt semblant, hom troba marcades diferències en la freqüència de mortalitat per cardiopatia coronària. Suïssa, per exemple, sembla que és un dels països més respectats per aquesta malaltia entre els grans consumidors de greixos.

En aquestes enquestes, els règims pobres en greixos animals no representen l'única variable independent. Els règims hipolipídics són habitualment deficients en altres categories d'aliments, per exemple en proteïnes animals i sovint en carbohidrats; són rics, al contrari, en cel·lulosa i midó; difereixen en el contingut de minerals i vitamines. L'experimentació animal ha demostrat que cada un d'aquests factors és susceptible de modificar la colesterolèmia. Per altra part, les comparacions es fan entre poblacions o grups racials que sovint tenen condicions de vida molt diferents. Per tant, és difícil d'atribuir exclusivament a l'aportació lipídica les diferències observades en la freqüència dels accidents cardíacs.

Aquests estudis epidemiològics són procediments indirectes d'estimació que no poden portar la prova d'una relació de causa a efecte. Quan hom cerca d'establir una correlació de valors, és indispensable que es comprovi amb altres factors si aquesta correlació és específica per a les variables en elles mateixes o si reflecteix només una relació fortuïta. Així, nous estudis han vingut a demostrar que les relacions entre el consum de proteïnes i les cardiopaties són, almenys, tan convincents com les relacions entre el consum de greixos i les cardiopaties. Hom ha arribat a conclusions semblants comparant el grau d'utilització del telèfon, la ràdio o la televisió. Així, doncs, les enquestes epidemiològiques fetes fins ara arreu del món no corroboren l'opinió que la mortalitat per cardiopatia coronària vagi lligada únicament amb el consum de greixos, bé que aquesta possibilitat no quedi exclosa.

Acabem de citar els treballs fets sobre les cardiopaties coronàries. Però aquest és només un aspecte parcial de l'aterosclerosi, i cal passar als estudis fets de l'aterosclerosi en general, que són més difícils perquè s'han

de basar en l'anatomopatologia. I aleshores trobem que les conclusions encara són més incertes. Per exemple: hi ha uns treballs comparatius molt interessants entre bantús africans, blancs de Nova Orleans i negres de Nova Orleans, tots ells subjectes de menys de 40 anys. Resulta que tots tenen la mateixa extensió de dipòsits lipídics, d'ateroma, a l'aorta, però les plaques fibroses, en canvi, són molt més freqüents en els americans. Com que ha estat comprovat que els americans tenen colesterolèmies molt més altes que els negres bantús, caldria deduir que la colesterolèmia té una gran importància en el desenvolupament de la placa fibrosa, i poca en el de la lesió grassa d'ateroma.

Un altre estudi difícil d'interpretar és el realitzat sobre els negres del Senegal. Aquests segueixen un règim ric en greixos, però exclusivament vegetals, i tenen una colesterolèmia baixa. Presenten poca aterosclerosi coronària, però, en canvi, en presenten a l'aorta i als vasos cerebrals, bé que les formes complicades de trombosi són menys freqüents entre ells que no pas entre els blancs.

En el resum del Congrés Mundial de Cardiologia celebrat a Mèxic l'octubre passat trobem un altre estudi d'interès: els pastors nòmades de la Somàlia acostumen a beure, com a alimentació gairebé única, de 5 a 10 litres diaris de llet de camella. Aquesta llet és molt rica en àcids grassos saturats. Resulta que aquests pastors, que ingereixen de 355 a 700 g de lípids diaris, tenen poca aterosclerosi i uns nivells de colesterol baixos.

Darrerament han estat posats en pràctica uns mètodes d'estudi epidemiològic que sembla que puguin portar a conclusions més exactes. Hi ha les anomenades enquestes prospectives, que consisteixen en l'estudi, a través dels anys, d'un grup de persones que a l'inici s'han considerat sanes, és a dir, sense proves de sofrir aterosclerosi. S'observa l'aparició de la malaltia i es relaciona amb diferents factors escollits al començament de l'enquesta. Aquests treballs són encara poc nombrosos, i el temps transcorregut és escàs, però les conclusions del primer grup estudiat a Framingham (Massachusetts) durant 4 anys assenyalen que la hipercolesterolèmia augmenta el risc de malaltia coronària, si bé en la mateixa proporció que la hipertensió. Hi ha també les enquestes retrospectives, bastant més nombroses, que es basen en l'estudi de diferents factors en malalts que ja tenen senyals clars de la malaltia i es fa la comparació amb grups de persones considerades sanes. Els resultats tampoc no escapen a les crítiques, i la influència de la colesterolèmia és d'una significació estadística més o menys semblant a la d'altres factors.

¿Quina importància, doncs, hem de donar al colesterol en la clínica, és a dir, en la pràctica de la medicina? De moment, jo crec, poca.

Cal fer excepció d'aquell grup de malalties que cursen amb hipercolesterolèmia. En unes, la hipercolesterolèmia és secundària: diabetis, mixe-dema, nefrosi. Ací, el nivell de colesterol en sèrum serà una dada que, associada a la resta del quadre nosològic, té un valor. Però el tractament cal que sigui el fonamental de la malaltia. En d'altres, la hipercolesterolèmia és primària: de manera principal o única, la xantomatosi familiar. Ací sí que el nivell de colesterol en sang té el principal paper com a guia en el diagnòstic i en el tractament. I cal citar finalment aquell grup de malalts vasculars joves, dels quals ja hem parlat en explicar l'anatomia patològica, en el desenvolupament de les lesions d'aterosclerosi dels quals sembla que la hipercolesterolèmia, ensems amb d'altres alteracions lipídiques, podria tenir un paper preponderant. Espero que, d'aquest punt, també ens en parlarà el Dr. BALAGUER.

Però en afrontar directament l'*arteriosclerosi* com a malaltia ben definida en la clínica i que tantes baixes causa entre les persones de mitjana edat i els vells, de què serveix el colesterol? Pràcticament, de res. Ni per al diagnòstic: recordem que no existeix una fórmula lipídica i que tampoc l'índex aterogènic, del qual hom ha parlat tant, no ha pogut provar el seu valor: ni com a mesura de la intensitat de la malaltia, ni com a indicador d'una millora o d'un empitjorament. Tampoc no serveix, doncs, per al diagnòstic. De moment, el que podem afirmar és que ha servit per a crear en moltes persones una preocupació, i que ha passat a ésser una forma de malaltia iatrògena.

Però, bé que davant el cas particular sigui poca la seva utilitat, cal no negar-li el valor que ha tingut en l'estudi experimental de l'aterosclerosi, i més encara el que ha tingut per a despertar d'altres estudis sobre els lípids que hi estan relacionats. Potser, fins i tot, podrà tenir un valor en les previsions estadístiques.

