

# FARMACOLOGIA DE LA HIPERCOLESTEROLÈMIA

pel

Dr. J. LAPORTE I SALAS

L'estudi de la farmacologia de la hipercolesterolèmia, seguida com serà d'un apartat consagrat al tractament clínic, ha de restar limitat a la consideració dels assaigs experimentals fets amb la gran munió de productes proposats com a hipocolesterolemians i, més especialment, a un intent de sistematització de tots ells procurant de classificar-los segons llurs propietats farmacològiques d'acord amb els nostres coneixements actuals sobre llurs respectius avantatges i inconvenients que, com és lògic, escau més de fer a l'hora de considerar els resultats clínics aconseguits. No cal dir que, ací com en tots els camps de la Terapèutica, ha d'ésser sempre el clínic el qui digui l'última paraula sobre la utilitat d'una medicació qualsevol.

*Les variades possibilitats d'actuació farmacològica.* — El nombre de mesures d'ordre farmacoteràpic proposades en aquests últims anys per a combatre la hipercolesterolèmia és tan gran, que no podem ni fer-ne una enumeració exhaustiva. Cal que ens limitem, doncs, a estudiar-ne, bé que breument, uns quants exemples representatius. Fet aquest aclariment, indiquem que les mesures terapèutiques introduïdes actualment, i que tenen un cert interès pràctic, es poden dividir en tres grups segons on sigui que hom pretengui d'interferir el metabolisme colesteròlic: *a)* les que pretenen d'inhibir l'absorció de colesterol exogen; *b)* les que volen accelerar la destrucció o bé l'eliminació del colesterol; i *c)* les que tendeixen a inhibir la síntesi del colesterol a l'organisme (fig. 1).

a) *La inhibició de l'absorció*

La mesura més simple és la restricció alimentària. És evident la relació existent entre composició de la dieta i colesterolèmia. En certa manera, la producció experimental d'hipercolesterolèmia per mitjà de l'administració de règims especials n'és una contraprova evident. I bé: a partir del 1952

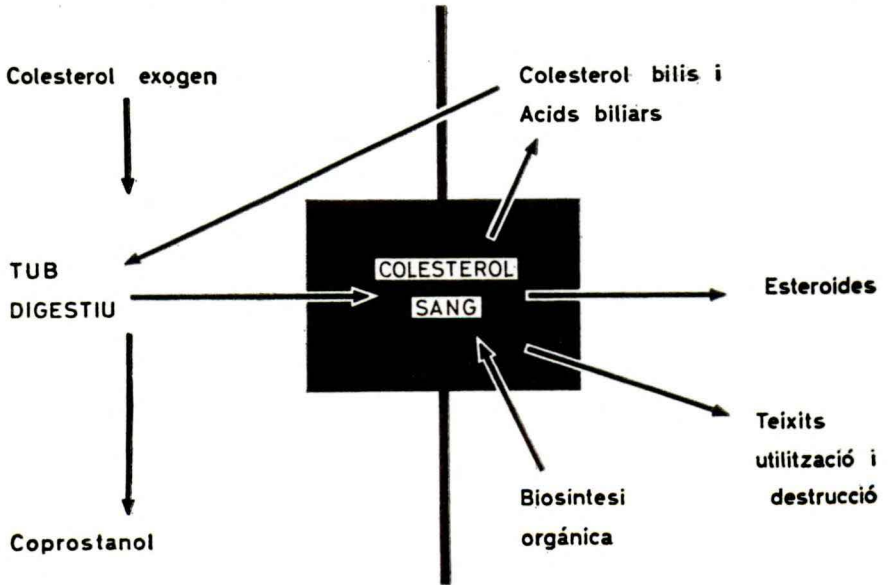


Fig. 1

(KINSELL i col., GROEN i col.) hom comença a donar més valor a la mena de greixos ingerits que no a llur quantitat. És un fet ben demostrat que mentre els aliments rics en àcids grassos saturats (palmític, esteàric, araquídric) fan pujar la colesterolèmia, els que en contenen d'insaturats (oleic, linoleic, linolènic) la fan baixar (taula I). L'acció dels darrers fou atribuïda per KINSELL a llur caràcter de factors essencials. És a dir, la ingestió abundant d'aliments grassos no essencials obligaria l'organisme a sintetitzar d'altres factors grassos per tal de cobrir les seves necessitats, i per això es produïrien també colesterol i fosfolípids en quantitats exagerades. Però AHRENS opina que, en realitat, l'acció hipocolesterolemiant de les substàncies grasses corre paral·lela, no pas a llur contingut en àcids grassos essencials, ans al grau d'insaturació dels àcids que contenen, és a dir, a l'índex de iode respectiu.

Però d'altres autors (BEVERIDGE especialment) atribueixen aquestes propietats hipocolesterolemiant de determinats aliments grassos a llur contingut en un esterol d'origen vegetal: el beta-sitosterol. Aquest esterol vegetal és

Taula I

## ÀCIDS GRASSOS NATURALS

<i>Saturats</i>		<i>No saturats</i>	
Àcid palmític	. C <sub>15</sub> H <sub>31</sub> COOH	Àcid oleic	. C <sub>17</sub> H <sub>33</sub> COOH
Àcid esteàric	. C <sub>17</sub> H <sub>35</sub> COOH	Àcid linoleic	. C <sub>17</sub> H <sub>31</sub> COOH
Àcid araquídic	. C <sub>19</sub> H <sub>39</sub> COOH	Àcid linolènic	. C <sub>17</sub> H <sub>29</sub> COOH

Continguts especialment en:

Mantega	La major part d'olis vegetals:
Llard	Blat de moro
Oli de coco	Safrà bord
Greixos hidrogenats (margarines)	Cotó
	Cacauet
	Oliva
	Olis de peixos: saboga

molt semblant al colesterol, del qual només es diferencia pel fet de tenir un radical etil de més (fig. 2). Malgrat aquesta similitud, les seves propietats són molt diferents. En efecte: el sitosterol és molt poc absorbit a partir del

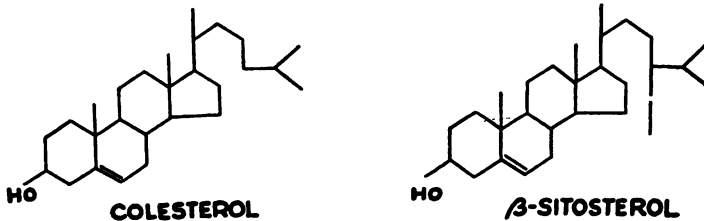


Fig. 2

budell, i el poc que en passa a l'interior de l'organisme està desproveït de tota acció metabòlica. Ara: és evident que el sitosterol inhibeix l'absorció intestinal de colesterol, com han demostrat molts estudis, especialment els de PETERSON i els de BEST. Cal fer ressaltar que, admetent que el sitosterol es limités a aquesta acció inhibidora de l'absorció, atès que el colesterol

endogen passa a formar part del cicle enterohepàtic, una part del mateix colesterol passa també a ésser eliminat per la femta en lloc de reincorporar-se al cicle metabòlic normal. La unanimitat, però, no és absoluta a l'hora d'explicar el mecanisme d'acció del beta-sitosterol. Mentre uns creuen que, a la llum intestinal, forma cristalls mixtos amb el colesterol que són totalment inabsorbibles (POLLAK, HUDSON), d'altres opinen que la seva acció és deguda a una pertorbació del mecanisme d'esterificació imprescindible per a l'absorció del colesterol, o bé que bloquejaria els acceptors de la mucosa on es fixen els complexos lipoproteics en ésser absorbits (GLOVER), o fins i tot ha estat dit que la petita porció de sitosterol absorbida és la que actuaria inhibint la síntesi del colesterol per un mecanisme competitiu. Creiem, però, que la primera explicació és la més raonable i, amb ESTEVE, hem tingut ocasió de comprovar que el beta-sitosterol inhibeix també l'absorció d'altres compostos a partir del budell, com és el cas del tiouracil, fet que ja havia estat observat per BEST i que resulta de difícil interpretació.

#### b) *Els acceleradors de la destrucció*

*Les hormones del tiroides i derivats.* — És ben coneguda la relació existent entre activitat tiroidea i colesterolèmia. És un fet ben demostrat que, tant en el malalt amb hipotiroidisme com en l'individu normal, l'administració de pols de tiroides, de tiroxina o de tri-iodo-tironina fa baixar la colesterolèmia. Hom creu que les hormones del tiroides acceleren alhora la síntesi i la destrucció del colesterol, si bé és força més marcat el segon efecte que el primer. Ara: en totes les hormones naturals aquesta acció va unida a la de l'acceleració total del metabolisme basal, bé que es coneixen compostos, com el dinitrofenol, que acceleren el metabolisme sense influir sobre el colesterol de la sang. És per això que hom intenta en aquests moments la recerca de substàncies en les quals, a la inversa, es conservi l'acció sobre el colesterol sense que tinguin acció sobre el metabolisme basal. Per part de diversos autors s'han fet ja afirmacions que substàncies d'aquest tipus havien estat trobades. Així passa amb la d-tiroxina, és a dir, amb l'isomer dextrogir del compost natural levogir format pel tiroides. Segons STARR, especialment, aquest compost, introduït en Terapèutica amb el nom de "dethyrona", administrat a la dosi de 2 a 8 mg diaris, faria baixar la colesterolèmia d'un 15 a un 30 per cent segons el nivell inicial, sense actuar sobre el metabolisme basal. Però no tots els investigadors es mostren d'acord

sobre aquest últim punt, i el mateix GREENE, propugnador també, en certa manera, de la seva utilització, assenyalava que, si bé l'acció sobre el metabolisme energètic és escassa, no és inexistent.

Modificacions molt més substancials han estat introduïdes a la molècula de les hormones naturals amb la mateixa finalitat. Hom ha escrit molt sobre els derivats de tri-iodo i tetra-iodo-tiroacètics (fig. 3) (anomenats generalment TRIAC i TETRAC), llurs homòlegs tirofòmics i tiropropionics i molts d'altres derivats amb altres halògens com, per exemple, els clorats. La biblio-

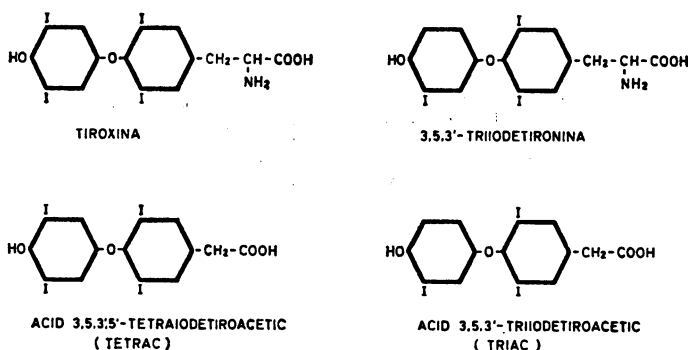


Fig. 3

grafia sobre aquesta qüestió és abundantíssima (LERMAN, CUTHBERTSON, CORDEY, LEEPER, etc.), i de molts d'ells hem tingut ocasió d'ocupar-nos en d'altres treballs. De tota manera, l'opinió predominant en aquests moments és que, ara per ara, hom no ha aconseguit d'obtenir una dissociació d'efectes total (CHIU).

*L'àcid nicotínic.* — D'una manera gairebé casual ALTSCHUL observà l'any 1955 que l'administració per via oral de dosis grans d'àcid nicotínic (3-6 grams diaris) feia baixar la colesterolèmia notablement. Molts treballs clínics han confirmat posteriorment aquest fet, així com també el fet que la nicotinamida — que, com és ben sabut, té una idèntica acció vitamínica — no exerceix cap efecte en aquell sentit. L'acció de l'àcid nicotínic sobre el colesterol — que no té, doncs, res a veure amb la seva acció vitamínica — ha estat diversament interpretada. GURIAN i ADLESBERG cregueren que afavoria la formació d'"oxisterols" que serien una de les vies

de degradació del colesterol. Posteriorment s'han expressat opinions de les més contradictòries. Sembla, amb tot, ben establert que no modifica la biosíntesi, sinó que, d'una manera o altra, facilita la destrucció o eliminació. És un fet també ben segur que l'àcid nicotínic a l'interior de l'organisme és transformat — per conjugació amb l'aminoàcid glicina — en àcid nicotinúric (fig. 4), que és la seva forma d'excreció natural a través de l'orina. MILLER i col. suggereixen que en administrar l'àcid nicotínic en tan gran quantitat l'organisme roman en un dèficit relatiu de glicina, i això fa que es dificulti la conjugació d'àcids biliars amb glicina tal com succeeix normalment. Aleshores s'incrementa compensadorament la conjugació d'àcids biliars amb

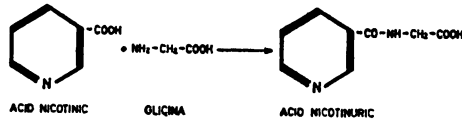


Fig. 4

taurina, i aquest complex a. biliars-taurina seria més fàcilment eliminat per la femta — o més difícilment reabsorbit per la paret del budell — que el complex que en circumstàncies normals és més abundant: el format per a. biliars-glicina. Cal reconèixer que aquesta enginyosa teoria no ha tingut per ara una comprovació definitiva, atès que, tal com posa en relleu MILLER, no ha pogut ésser demostrat que en els malalts tractats amb àcid nicotínic es produeixi un augment d'eliminació d'esterols per la femta.

### c) Els inhibidors de la síntesi

*L'àcid fenil-etil-acètic i derivats.* — Els treballs d'investigadors i clínics francesos introduïren l'àcid fenil-etil-acètic o fenilbutíric, i la seva amida en el tractament de les hipercolesterolèmies. A partir de les primeres publicacions de COTTET i REDEL, de l'any 1953, sabem que aquest compost actua gràcies a la seva acció competitiva amb l'acetat per la coenzima A, i impedeix així la formació de l'acetil coenzima A, primer pas de la fase anaerobiòtica de la síntesi del colesterol. L'acció d'aquest compost ha estat comprovada tan *in vitro* en talls de fetge, com en l'animal viu o en clínica. Sembla que, donat a dosis de 2-3 grams diaris, s'observen baixades d'un

30 per 100 de la colesterolemia, si bé cal fer constar que els resultats no són massa constants i que a vegades es troben pujades inexplicables del colesterol. Especialment per part d'autors italians han estat sintetitzats molts derivats, més o menys semblants químicament, amb l'esperança de trobar-ne de més actius (CANONICA i col., SCARSELLI i SERVIDA). Entre els més importants d'aquests derivats hi ha (fig. 5) l'àcid fenil-metil-acètic, l'àcid difenil-alfa-butíric i especialment l'àcid difenil-hexènic o difenesènic, estudiat per CAVALLINI i MASSARINI, i que ha estat llançat al comerç recentment amb el nom de "desenovister". L'àcid difenesènic és actiu en les hipercolesterolemies experimentals, i té l'avantatge de no ésser tòxic ni produir símptomes d'intolerància.

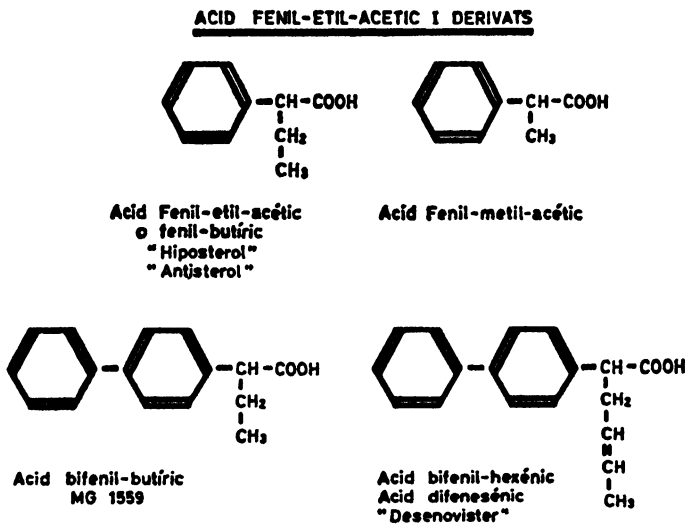


Fig. 5

*Els estrògens.* — És un fet evident d'observació que les lesions aterososes i la hipercolesterolemia són molt més freqüents en l'home que no pas en la dona, especialment si la comparació s'estableix durant les respectives èpoques d'activitat sexual. Per això ben aviat hom pensà en la possibilitat que les hormones sexuals intervinguessin d'una forma o altra en la regulació del metabolisme del colesterol, i sembla ben evident que són els estrògens els que tindrien aquesta acció que ha estat encertadament batejada per VALDECASAS amb el nom de "lipodiàtica". El punt exacte d'actuació dels estrògens

en aquest sentit no és massa ben conegut. La majoria d'opinions s'inclinen a considerar que inhibeixen la síntesi del colesterol (DALLEMAGNE), si bé no sabem a quin moment. Però d'altres (STEINER) s'inclinen a creure que, en realitat, l'acció dels estrògens no s'exerciria sobre la colesterolemia, ans consistiria a disminuir la permeabilitat de la paret del capil·lar, dificultant així la formació dels dipòsits ateromatosos.

Aquí, però, succeeix quelcom de semblant al problema que citàvem en ocupar-nos de les hormones del tiroides. És a dir, al costat de l'acció lipodià-

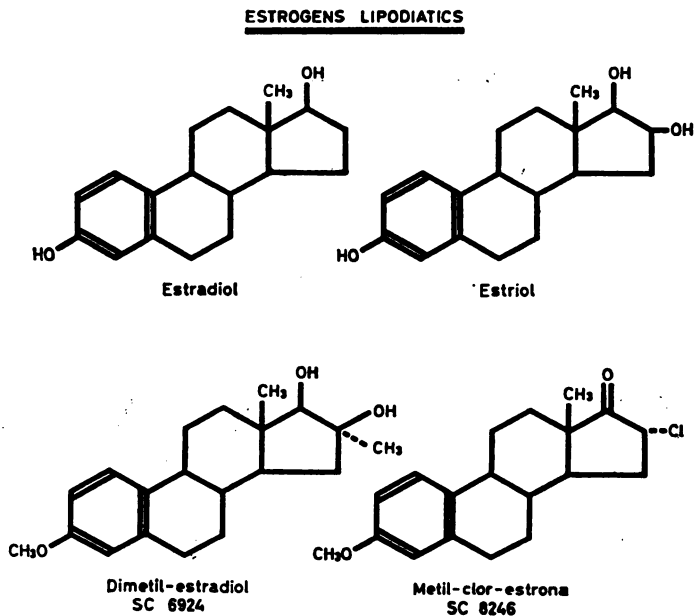


Fig. 6

tica o sobre el colesterol els estrògens tenen, per sobre de tot, llur acció fisiològica estrogènica. No cal dir que també en aquest cas han estat fets intents per dissociar les dues accions estrogènica i lipodiàtica (fig. 6). Entre els productes naturals el quocient més favorable correspon a l'estriol. En els derivats sintètics obtinguts — i en especial en el SC 8246 — hom ha aconseguit d'arribar a portar aquest quocient fins a 114, bé que els mateixos investigadors de la casa Searle que han obtingut aquests productes con-



fessen que tenen encara poca manejabilitat clínica. Cal tenir en compte, a més, que en el millor, en teoria, dels compostos obtinguts, l'acció lipodiàtica absolutament considerada no arriba a la de l'estrone o de l'estradiol, és a dir, que tots els seus avantatges deriven de la seva escassíssima acció estrogènica més que no pas que hagi pogut ésser incrementada l'acció lipodiàtica.

*El triparanol.* — En certa manera, aquest compost podria ésser estudiat amb el grup anterior, és a dir, ensems amb els estrògens. En realitat el triparanol té força semblança amb un estrogen sintètic: el clortrianisé o "tace" (fig. 7), i fou obtingut per químics de la mateixa casa preparadora d'aquest últim en estudiar l'eventual activitat dels seus derivats. Aquest és segurament el compost que ha estat introduït amb més soroll dins el camp de la terapèutica de les hipercolesterolemies a partir dels primers

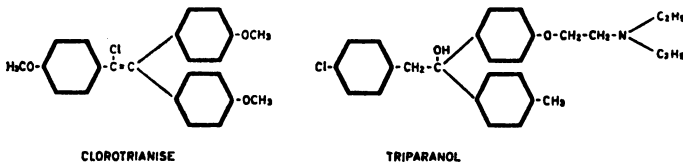


Fig. 7

treballs publicats per BLOHM l'any 1959. Des d'aleshores les publicacions referents al triparanol s'han anat succeint a ritme accelerat i, en molt poc temps, hom ha passat d'una eufòria extraordinària a la total retirada del producte del mercat a causa de les seves accions colaterals. No hi ha cap dubte que el triparanol fa baixar el contingut en colesterol del plasma, del fetge i d'altres teixits a l'animal d'experimentació, normal o sotmès a una sobrecàrrega del tipus que sigui. Ara: ben aviat hom veié que ensems amb una baixa del colesterol no es produïa una baixa dels esterols totals. Foren FRANTZ i col. i AVIGNAN i col. els qui identificaren que en el plasma i els teixits dels animals o dels malalts tractats augmentava d'una manera notable la quantitat de desmosterol present. És a dir, que el triparanol bloqueja l'última etapa de la síntesi del colesterol: el pas de desmosterol a colesterol. És clar que, segons BLOHM, la importància d'això seria relativa, atès que el desmosterol s'eliminaria més fàcilment que no pas el colesterol per la bilis.

Però hi ha una qüestió importantíssima que no acaba d'ésser aclarida: és aterogènic, el desmosterol? No sembla que ara per ara es pugui donar una resposta rodonament negativa (BLANKENHORN).

*L'hepatocatalasa.* — Com és ben sabut, la catalasa és un enzim que descompon el peròxid d'hidrogen o aigua oxigenada, i és el responsable del despreniment d'oxigen que es produeix en aplicar aquest antisèptic a una ferida. I bé: els estudis més recents han demostrat que, al costat d'aquesta acció catalàsica, la catalasa té també una acció peroxidàsica, és a dir, que, en determinades condicions, afavoreix la formació de compostos peroxidats.. Aquest enzim exerceix, doncs, un paper importantíssim en la regulació de mant procés metabòlic de natura oxidativa. Devem a PUIG I MUSSET tant la idea del possible aprofitament terapèutic d'aquestes accions enzimàtiques com l'obtenció d'un preparat de catalasa a partir del fetge de vedella — és a dir, d'hepatocatalasa — estabilitzat i en condicions adients per a ésser utilitzat en terapèutica.

L'hepatocatalasa és un compost d'estructura química bastant complicada amb un pes molecular de l'ordre de 250.000. Sota la direcció del Prof. VAL-DECASAS i amb la col·laboració del mateix PUIG I MUSSET hem tingut ocasió d'estudiar-ne experimentalment les propietats i de demostrar que, al costat d'una manca gairebé absoluta de toxicitat, exerceix manta acció d'ordre bioquímic i farmacològic. Des d'un punt de vista clínic, la més important de les primeres accions posades en relleu era la hipouricèmia. Assajada l'hepatocatalasa per aquest motiu per BARCELÓ en pacients gotosos, aquest autor s'adonà que durant el tractament baixaven molt marcadament tant les xifres d'àcid úric com les de colesterol en sang. Hem tingut ocasió de comprovar aquesta acció hipocolesterolemiant de l'hepatocatalasa al laboratori, de manera especial a la hipercolesterolemia provocada en el conill tant per l'administració d'un detergent com per la sobrecàrrega continuada amb colesterol. En aquesta última experiència l'acció de l'hepatocatalasa s'ha posat en relleu tant en les xifres de colesterolèmia com en el colesterol contingut a l'aorta, puix que en els animals tractats amb colesterol i hepatocatalasa ha estat molt menys elevat que en els animals tractats només amb colesterol. Els treballs clínics de diverses Escoles de Barcelona (FERNÁNDEZ CRUZ, CAÑADELL, GIBERT-QUERALTÓ i col.) i de París (LEMAIRE, COTTET i CLOAREC) demostren també l'eficàcia clínica de l'hepatocatalasa com a hipocolesterolemiant, en la majoria dels casos, quan és administrada a dosis

de 10.000 unitats, dues o tres vegades la setmana, per via intramuscular. El seu mecanisme d'acció no ha estat encara totalment aclarit.

Amb tot, estudis efectuats molt recentment en un laboratori nord-americà amb isòtops marcats en talls de teixits (fig. 8) demostren que llur contingut en colesterol és inferior en un 50 per 100 quan la síntesi s'efectua

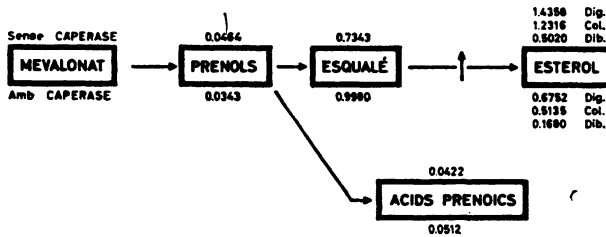


Fig. 8

en presència d'hepatocatalasa. Aquests resultats confirmen plenament les idees de PUIG I MUSER que aquest producte interferiria la producció de colesterol en la seva fase aeròbica.

Evidentment, com ja hem dit al començament, molts d'altres productes han estat proposats com a hipocolesterolemiant. No ens resta temps ni per a esmentar-los, però creiem que, si més no, hem pogut donar una idea general dels procediments d'atac de la hipercolesterolemia.

