**Convención Internacional Virtual de Ciencias Morfológicas. Sexta Jornada Científica de la Catedra Santiago Ramón y Cajal**

Metabolismo del colesterol en la aterosclerosis

Autores:

Alain Pérez Alvarez\*.

Leonardo Abreu Prieto\*\*.

Leonil Errasti Peña \*\*\*.

\*Estudiante de Tercero Año de la carrera de Medicina. Alumno Ayudante de Gastroenterología.

\*\*Estudiante de cuarto Año de la carrera de Medicina. Alumno Ayudante de Neumología.

\*\*\*Estudiante de sexto Año de la carrera de Medicina. Alumno Ayudante de Medicina Interna

Tutor:

Dra. Georgette Heredia Gonzalez.Especialista de Primer Grado en Histología.

Dr.Roberto Cruz Montesino. Especialista en segundo grado en Medicina Interna, Profesor titular

**Resumen**

Introducción: La aterosclerosis es una enfermedad que comienza desde el nivel molecular con el metabolismo de lípidos -colesterol y es causa de varias dolencias, como las cardiovasculares y cerebrovasculares, responsables de una alta morbilidad y mortalidad a nivel mundial. En la actualidad, la mejor manera que existe de prevenir esta enfermedad es controlando los estilos de vida insanos.

Objetivo: Caracterizar el metabolismo del colesterol en la fisiopatología de la ateroesclerosis.

Método: se realizó una revisión bibliográfica utilizando libros de consulta, artículos impresos y las bases de datos de PubMed, EBSCO, HINARI, LILACS y CUMED haciendo una búsqueda hasta el año 2016 en inglés y español.

Resultados: Las lesiones ateroscleróticas se producen en la íntima arterial y de acuerdo a su severidad, se dividen en orden ascendente en: estrías adiposas, placas fibrosas y placas graves. Su patogenia se asocia a lesiones endoteliales y está íntimamente relacionada con múltiples factores de riesgo, donde el procesos metabólico del colesterol influye significativamente en la fisiopatología de la aterosclerosis.

Conclusiones: El metabolismo del colesterol evidencia la causa fundamental de que un estilo de vida insano provoca la aterosclerosis que a la vez trae problemas de salud que ocupan un lugar cimero a nivel mundial, por eso es necesario su estudio exhaustivo, aplicando el sistema aterométrico con gran eficacia e irremplazable hasta nuestros días para su prevención.

Palabras clave: aterosclerosis; metabolismo; colesterol.

**Summary**

Introduction: The atherosclerosis is an illness that begins from the molecular level with the metabolism of lipids -cholesterol and it is cause of several ailments, as the cardiovascular ones and cerebrovascular, responsible for a high morbilidad and mortality at world level. Now, the best way that exists of preventing this illness is controlling the insane lifestyles.

Objective: To characterize the metabolism of the cholesterol in the physiopathology of the atherosclerosis.

Method: It was carried out a bibliographical revision using consultation books, printed articles and the databases of PubMed, EBSCO, HINARI, LILACS and CUMED making a search until the year 2016 in English and Spanish.

Results: The lesions ateroscleróticas take place in the intimate one arterial and according to their severity; they are divided in upward order in: you groove fatty, fibrous badges and serious badges. Their pathogenic associates to lesions endoteliales and it is intimately related with multiple factors of risk, where the metabolic processes of the cholesterol influence significantly in the fisiopatología of the atherosclerosis.

Conclusions: The metabolism of the cholesterol evidences the fundamental cause that an insane lifestyle causes the atherosclerosis that at the same time brings problems of health that occupy a place cimero at world level, for that reason it is necessary its exhaustive study, applying the system aerometric with great effectiveness and irremplazable until our days for its prevention.

Words key: atherosclerosis; metabolism; cholesterol.

**Introducción**

El colesterol es un esterol (lípido) que se encuentra en los tejidos corporales y en el plasma sanguíneo de los vertebrados. Pese a que las cifras elevadas de colesterol en la sangre tienen consecuencias perjudiciales para la salud, es una sustancia esencial para crear la membrana plasmática que regula la entrada y salida de sustancias en la célula. Abundan en las grasas de origen animal. 1

De un total de 237 necropsias de pacientes fallecidos por muerte súbita según los criterios de la Organización Mundial de la Salud en el Hospital Universitario "Dr. Carlos J. Finlay", 73 pacientes (30,8 %), 44 del sexo masculino y 29 del femenino, mayores de 15 años, padecían de hipertensión arterial. Se utilizaron como control 113 fallecidos (68 del sexo masculino y 45 del femenino) que murieron de causas no cardiovasculares y sin factores de riesgo aterogénico, y mostraron muy bajo nivel de aterosclerosis. Se estudiaron las principales arterias epicárdicas coronarias, derecha, descendente anterior y circunfleja izquierda. Se aplicó el sistema aterométricopara la caracterización patomorfológica y morfométrica de los tipos de lesiones ateroscleróticas. De los fallecidos con hipertensión arterial, 73,97% murió antes de llegar al hospital. De ellos 93,15% presentó cardiomegalia con un peso promedio de los corazones mayor que 400 g. Las placas fibrosas y las graves fueron las más frecuentemente encontradas en este grupo. El total de la superficie intimal ocupada por el conjunto de las lesiones ateroscleróticas y los índices de obstrucción y estenosis aumentaron sus valores según la edad en los pacientes con hipertensión arterial.1

En la provincia de Artemisa el índice de personas obesas y por ende hipertensas va en aumento por lo que se ha pedido incrementar las acciones en base a prevenir futuras patologías cardiovasculares en el la población .En el municipio Bauta recientemente se realizó charlas educativas por parte de un grupo de estudiantes de segundo año sobre los estilos de vida para dar cumplimiento al programa de psicología médica.

Problema científico ¿Qué implicación trae el metabolismo del colesterol en la aterosclerosis?

Objetivo: Caracterizar el metabolismo del colesterol en la fisiopatología de la ateroesclerosis.

**Desarrollo**

El colesterol circulante requiere ser transportado por lipoproteínas ya que es insoluble; los quilomicrones son transportadores, pero también existen la lipoproteína de baja densidad (LDL), de muy baja densidad y alta densidad (HDL). La principal fuente de colesterol proviene de la síntesis interna que comprende entre 800-1,500 mg diarios, a la cual se suman aproximadamente 300 mg proveniente de la alimentación; en otras palabras, los alimentos contribuyen en menor cantidad del colesterol circulante. En el intestino delgado se absorbe cerca del 40% del total de grasas que recorren el tubo digestivo y estas son empaquetadas simultáneamente con los triglicéridos, en forma de quilomicrones que son de una menor densidad y tamaño mayor (contiene apoproteína A, B y E).1

Por otra parte, en el hepatocito se realiza la síntesis del colesterol endógeno que de inmediato se une a las diferentes lipoproteínas para de esta manera ingresar a la circulación general en 2 formas principales que son la lipoproteína de alta densidad (HDL) y la de baja densidad (LDL). Estas lipoproteínas regresan al hígado en donde se acoplan a los 2 tipos de receptores específicos r-LDL y r-HDL que se encuentran en la membrana de los hepatocitos en donde son metabolizados. HDL, conocido genéricamente como «colesterol bueno» contribuye a la formación de las sales biliares; en contraste, LDL conocido como «colesterol malo» es transportado por el r-LDL al interior de la célula1,2 . Este receptor compuesto de 839 aa captura e internaliza LDL en donde es hidrolizado por los lisosomas para degradar al colesterol, entonces r-LDL se recicla para repetir su función a partir de la membrana del hepatocito. De esta manera se explica que la ausencia del gene encargado de la expresión de r-LDL, como ocurre en algunas familias, se produce hipercolesterolemia, la cual se conoce como la variedad familiar. Esta enfermedad es rara y se presenta generalmente en una familia homocigota. El otro tipo de hipercolesterolemia es la adquirida, la cual aparece en individuos mayores de 20 años. El descubrimiento y función del r-LDL por Brown y Goldstein significó un avance seminal en el entendimiento de la hipercolesterolemia. 2, 3

Algunos factores de riesgo como la hipertensión arterial y el hábito de fumar contribuyen a la disfunción endotelial y a la aterosclerosis. 4

La hipótesis de la retención arterial de colesterol vinculado con la hipercolesterolemia como contribuyente a la aterosclerosis fue propuesta por Nikolai Anitschkow hace 100 años. 5 Brown y Goldstein fueron los primeros en proponer que las LDL debían ser oxidadas para que fuesen internalizadas por los macrófagos para convertirse en células espumosas.

La acumulación de células espumosas en la íntima arterial origina las lesiones primarias y precoces en la progresión aterogénica (estrías grasas). 6 Las células espumosas se denominan por la apariencia espumosa de su citoplasma, casi completamente cargado de inclusiones lipídicas. Por tanto, la retención de LDL por las células espumosas en la pared arterial es el proceso clave en el desarrollo de la placa aterosclerótica.

También, la retención intracelular de LDL se acompaña de acelerada migración y actividad proliferativa de las células musculares lisas, macrófagos, linfocitos, neutrófilos y células dendríticas y el incremento de los componentes de la matriz extracelular por las células subendoteliales. 6

Adicionalmente, está involucrada la respuesta inmune en la hiperlipidemia. La interacción entre las células B y T CD4+ es crucial para una óptima respuesta adaptativa. 7 La respuesta inmune participa en la promoción de la inflamación crónica y la interacción entre estas células aumenta su carácter aterogénico en la aterosclerosis. Los cristales de colesterol probablemente amplifican la cascada inflamatoria, pero no la inician. 4

Las LDL circulantes son la principal fuente de lípidos que se acumulan en las placas ateroscleróticas. 5,8 Sin embargo, no todas las LDL son aterogénicas. En el plasma de los pacientes ateroscleróticos, las partículas de LDL sufren modificaciones enzimáticas y no enzimáticas que determinan su aterogenicidad.

Los monocitos infiltrados en la íntima maduran a macrófagos en respuesta al factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y el factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF). 9 Las LDL son modificadas por oxidación (oxLDL), procesamiento enzimático, desacilación y agregación.

Los macrófagos se diferencian en células espumosas después de internalizar las oxLDLs por los receptores barrendera incluyendo SR-A, CD36, LOX-1, SR-PSOX y SR-B1. Sin embargo, las oxLDLs agravan la inflamación en la placa. 9

El desbalance entre la captación y salida de colesterol lleva a la acumulación citoplasmática de colesterol y la aparición de las células espumosas cargadas de lípidos. 4 El colesterol precipita como cristales en las células y provoca la apoptosis o necrosis. La apoptosis y la necrosis secundaria desarrollan un núcleo necrótico dentro de la lesión arterial. Este núcleo, compuesto principalmente de detritus celulares y material lipídico, es altamente trombogénico y está separado de la sangre por una capa fibrosa.

La ruptura de la capa fibrosa inicia una trombosis que eventualmente lleva a eventos agudos como los síndromes coronarios agudos o la enfermedad cerebrovascular. 4 La ruptura de esta cápsula fibrosa es más probable cuando es delgada o está infiltrada por células espumosas.

Después de las etapas iniciales, las placas progresan a lesiones avanzadas compuestas por goticas de lípidos, células espumosas, macrófagos y linfocitos. 9Estas células producen una plétora de citoquinas y mediadores con importante papel en la progresión aterosclerótica. La proliferación de las células musculares lisas y la síntesis de colágeno, metaproteinasas de la matriz, fibronectina y elastina también contribuyen al desarrollo de la placa.

La ateroesclerosis es un síndrome caracterizado por el depósito e infiltración de sustancias lipídicas en la capa íntima10 de las paredes de las arterias de mediano y grueso calibre. Es la forma más común de arteriosclerosis.

Provoca una reacción inflamatoria y la multiplicación y migración de las células musculares lisas de la pared, que van produciendo estrechamientos de la luz arterial. Los engrosamientos concretos son denominados placa de ateroma.

En la etapa inicial, alteraciones estructurales del endotelio, en particular la exposición de proteoglicanos, facilitan la retención de partículas de c-LDL en la íntima, donde células inflamatorias y especies reactivas de oxígeno, le producen modificaciones oxidativas (LDL-ox), convirtiéndolas en lipoproteínas más pro-inflamatorias que contribuyen a la activación endotelial.11,12 Facilitado por moléculas de adhesión, los diferentes tipos de leucocitos se adhieren al endotelio activado, y producen citoquinas pro-inflamatorias que atrae macrófagos, quienes toman las moléculas de LDL-ox a través de receptores "basureros", transformándose a partir de su acumulación, en células espumosas13,14. La LDL-ox ejerce su acción mediante varios receptores captadores, siendo uno de los más importante el LOX-1, que le permite influir en múltiples tipos de células como las endoteliales, células musculares lisas (CML), fibroblastos, macrófagos y plaquetas, perpetuando así la disfunción endotelial y produciendo apoptosis, migración y diferenciación de monocitos y macrófagos, proliferación y migración de CML; procesos que terminan produciendo crecimiento e inestabilidad de las placas. Las LDL-ox también determinan la exacerbación de la disfunción endotelial debido a una mayor producción de vasoconstrictores, aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS) y disminución del óxido nítrico endotelial (ON). 15,16

Por otro lado, la retención y oxidación de colesterol puede dar lugar a la formación de cristales de colesterol, que son absorbidos por los macrófagos e inicia una respuesta inflamatoria mediante la estimulación de la proteína activadora de caspasa-1 (NOD) que contiene el dominio receptor de pirina 3 (NLRP3) conocido como inflamasoma 17, amplificando la respuesta inmune mediante la secreción de citocinas proinflamatorias IL-1β / IL-1818. Así, los cristales de colesterol pueden ser un factor iniciador o de exacerbación en el proceso aterosclerótico, pudiendo incluso contribuir a la ruptura de células espumosas y a la expansión de los núcleos necróticos ricos en lípidos de las placas vulnerables 19,20.

En síntesis, el colesterol y la inflamación están interconectados en un ciclo que se retroalimenta, porque la acumulación de colesterol celular promueve respuestas inflamatorias, y esta activación de células inmunes promueve la captación y depósito de más lipoproteínas.21

Considero que la inflamación juega un rol clave en todos los pasos del proceso aterosclerótico, desde la etapa inicial, en que los leucocitos son reclutados a los sitios de acumulación de colesterol, hasta los eventos tardíos de ruptura de placa y trombosis.

Los factores de riesgo más frecuentes de la aterosclerosis son el sedentarismo, la hipertensión arterial y la obesidad. Aunque existen otros factores, como son la hipercolesterolemia, herencia genética, edad y sexo, diabetes mellitus, tabaquismo y alcoholismo .22

Por mantenerse asintomático, generalmente debuta como una gran crisis de aterosclerosis. Cuando una de las placas formadas se rompe, puede causar trombosis y oclusión, parcial o total, de la arteria afectada, desencadenando eventos como el infarto agudo de miocardio, muerte súbita, hemorragia cerebral, un aneurisma aterosclerótico roto, entre otros.23

Las alteraciones físicas, hemodinámicas, bioquímicas, metabólicas, humorales, inflamatorias y alteraciones de la coagulación constituyen complicaciones que terminan produciendo un daño de la pared arterial; una cicatriz que no es más que la lesión aterosclerótica. La aterosclerosis afecta la salud cardiovascular y también produce afectación en el sistema nervioso central, y por lo tanto en la esfera cognitiva.24

De ahí que sea el desencadenante de las principales causas de mortalidad, morbilidad, invalidez e incapacidad total o parcial. Las manifestaciones tempranas de esta enfermedad también se convierten en la primera causa de pérdida de calidad de vida.24, 25

Los principales factores sobre los que podemos influir son la diabetes, el tabaquismo y la HTA. La deshabituación tabáquica debe plantearse seriamente, y se debe prestar al paciente toda la ayuda farmacológica y psicológica que precise.

En primer lugar, debe establecerse el nivel de adicción de cada paciente, por ejemplo, mediante el test de Fageström, modificado por el Grupo de Trabajo de Tratamiento del Tabaquismo de la SEPAR (Sociedad Española de Patología Respiratoria). En el grupo en el que la adicción sea de pequeño grado, haremos un simple seguimiento con consejos y recomendaciones para dejar de fumar. Por el contrario, en el grupo de adicción más fuerte se necesitará efectuar una ‘intervención médica especializada sobre el tabaquismo’, lo que implica apoyo informativo y psicológico e incluso terapia sustitutiva. En una revisión de la Cochrane 26, se identifican 49 ensayos con goma de mascar, 24 con parches cutáneos y cuatro con nebulizador nasal; se concluye que todas las formas comerciales de NRT (del inglés nicotine replacement therapy) son efectivas como parte de la estrategia para dejar de fumar, e incrementa la tasa de éxitos en 1,5 a 2 veces. En la tabla IV se expone el catálogo para dejar de fumar propuesto por la SEPAR, y en la tabla V presentamos una táctica de deshabituación tabáquica .27

Es fundamental un estricto control de la diabetes para disminuir su poder aterogénico y trombogénico. La recomendación 23 del TASC28sugiere un ‘control agresivo’ de la diabetes con normalización de los niveles de azúcar en sangre. La glucemia en ayunas debe encontrarse entre 80 y 120 mg/dL, y el nivel posprandial debe ser menor de 180 mg/dL; la hemoglobina Alc debe ser menor de 7,0%. Es de especial importancia atender a los FR asociados y que se potencian en la evolución de esta enfermedad, como son la HTA, la obesidad, el tabaco, el sedentarismo y la hiperlipemia. La antiagregación será una constante en los diabéticos con clínica de arteriopatía periférica, y se asociaráe anticoagulación en los casos más graves.

Considero idealmente debería hacerse Prevención Primordial, a través de medidas para evitar la aparición de los Factores de Riesgo prevenibles (hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, dislipidemias y síndrome metabólico) y para promover aspectos de vida saludable (ejercicio, control de peso, alimentación sana y balanceada). En aquellos pacientes que ya tienen Factores de Riesgo Cardiovascular, los esfuerzos deben centrarse en Prevención Primaria, que evita que se llegue al desenlace clínico evidente. Aunque se sabe que los pacientes con factores de riesgo tienen en una proporción significativa enfermedad subclínica que puede pasar desapercibida por largos períodos y, con frecuencia, manifestarse por primera vez con un evento cardiovascular o vascular cerebral, que en un porcentaje variable - entre 30 y50% - puede ser fatal. Un tercer nivel, la Prevención Secundaria, centra sus esfuerzos en evitar la reaparición de la enfermedad en quienes ya la tuvieron, o en evitar nuevas manifestaciones o complicaciones. Finalmente, un tercer nivel que se tiene en cuenta en manejo, aunque mucho menos en investigación clínica con intervenciones farmacológicas es la Prevención Terciaria, que busca rehabilitar al paciente que ha tenido desenlaces con secuelas.

Desde que la aterosclerosis comienza en la infancia, la prevención primaria debe comenzar lo más pronto posible. Con este fin, la dispensarización, la reducción de factores de riesgo, y el uso apropiado de medicaciones de prevención primaria están siendo aplicados a niños. Las guías del 2003 de la AHA para la prevención primaria de aterosclerosis que comienza en la infancia, recomiendan que los niños mayores de 2 años con una historia familiar de hiperlipidemia o enfermedad cardiaca le deberían realizar estudios lipídicos.29

Las guías del 2010 del American College of Cardiology Foundation (ACCF) recomiendan medir el espesor de la capa intima-media de la arteria carótida en pacientes asintomáticos con riesgo cardiovascular asociado (Clase IIa, Nivel de evidencia: B).30

Importancia de los métodos de chequeo Recientemente, en un Instituto Nacional de Salud se patrocinó un estudio multiétnico con el objetivo de implementar el uso de la imagenología en la prevención primaria de la aterosclerosis, Zeb y Budoff mostraron que las puntuaciones de calcio de la arteria coronaria y la evaluación del espesor de la capa intima-media son válidas, como un marcador de aterosclerosis.31, 32

Los protocolos actuales internacionales recomiendan usar el calcio en la arteria coronaria como método predictivos de riesgo cardiovascular en la población asintomática (Clase IIa Nivel de evidencia: B).30,32

Actualmente está aprobado que un estilo de vida sedentario aumenta el riesgo de aterosclerosis. Las guías de la AHA recomiendan al menos 150 minutos por semana de ejercicio moderado o 75 minutos por semana de ejercicio intenso o una combinación de actividad moderada e intensa. Hay varios mecanismos por los cuales el ejercicio proporciona protección contra la aterosclerosis. El ejercicio reduce o previene el estrés oxidativo y la inflamación, ya que reduce la actividad oxidativa del dinucleótido de nicotinamida y adenosina y disminuye la producción del anión de superóxido, preservando el endotelio y evitando la formación de las placas de ateroma. La contracción esquelética del músculo durante el ejercicio libera citoquinas antiinflamatorias, como la interleuquina-6, que inhibe la producción del factor de necrosis tumoral alfa en el tejido adiposo. La pérdida de peso asociada con el ejercicio disminuye la presión sanguínea, mejora la sensibilidad a la insulina, y aumentada el HDL.33

Una revisión de varias pruebas observacionales e intervencionistas relacionadas con los efectos de la actividad física en las enfermedades cardiovasculares evidenció, que la práctica regular de ejercicio conduce a la reducción de los triglicéridos, la reducción de la apolipoproteína B, y al incremento de la HDL. Además, la actividad física favorece el incremento de la actividad del activador tisular del plasminógenos y disminuye calcificación en la arteria coronaria.34 La evaluación del factor de riesgo es el primer paso en la prevención primaria de la enfermedad ateroesclerótica. La siguiente etapa de evaluación podría incluir exámenes de laboratorio como el perfil lipídico, proteína C Reactiva, LDL, proporción Apo B/ Apo A, y la lipoproteína A.

La American Heart Association (AHA) y American College of Cardiology Foundation (ACCF) han provisto recomendaciones para la prevención secundaria y la disminución de los riesgos en pacientes con enfermedad ateroesclerótica. Estos incluyen: eliminar el tabaquismo, mantener la presión sanguínea por debajo de 140/90 mmHg, LDL-C < 100 mg/dL (< 70 mg/dL en pacientes de alto riesgo), y el índice de la masa corporal entre 18,5 y 24,9 kg/m2. La AHA también recomienda el uso de aspirina diariamente (o clopidogrel), inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y los beta-bloqueadores como profilaxis secundaria. El tratamiento de la depresión, especialmente en pacientes con patologías cardiacas y la rehabilitación cardiaca ha sido muy recomendado.35 La depresión tiene predominio en pacientes con enfermedades coronarias y está asociada con el incremento de la mortalidad y la morbilidad cardiovascular. La AHA sugiere la rehabilitación cardiaca basada en ejercicios, con un seguimiento médico adecuado. Esta rehabilitación reduce significativamente la mortalidad cuando se compara con pacientes que no experimentan tales programas. Varios mecanismos han estado implicados en el entramado protector del ejercicio. Estos incluyen el mejoramiento de la función endotelial, el aumento de los procesos de síntesis, la liberación y la duración de la acción del óxido nítrico, los efectos antiinflamatorios y la disminución de la proteína C reactiva. La AHA refiere que la práctica de ejercicios tiene efectos anti-isquémicos, anti-arrítmicos y antitrombóticos.36

La American Heart Association provee algunas recomendaciones con el objetivo de modificar la dieta y los estilos de vida. En estudios realizados por Dauchet y col. 25 sobre la importancia de la dieta, la mayor evidencia relativa a las propiedades cardioprotectoras de las frutas y los vegetales está basada en estudios observacionales epidemiológicos, los cuales han reportado una débil asociación no muy significativa. Aunque la ingestión de frutas y vegetales puede disminuir la presión arterial, no está bien definido su efecto en el metabolismo de los lípidos, o si impide la formación de placas de ateroma. Jablecka y col. realizaron una investigación con 38 pacientes que padecían de enfermedad vascular periférica y diabetes mellitus tipo II usando L-Arginina.26 La población total de estudio fue de 50 pacientes. Los resultados fueron significativos estadísticamente, con una evolución satisfactoria lo que sugiere que la L-Arginina tiene efecto antioxidante.

**Conclusiones**

El colesterol es transportado por las LDL y elevación del colesterol unido a las LDL en la sangre, constituye un riesgo de padecer aterosclerosis. La aterosclerosis se caracteriza por la formación de depósitos de grasa ( colesterol y ácidos grasos saturados) conjuntamente con elementos de la sangre e iones Ca2+ en la pared interna de las arterias en forma de placas denominadas ateromas que contribuyen al engrosamiento de la túnica íntima con rotura de la media en las arterias mayores y media. La prevención de esta enfermedad empieza desde la atención primaria de salud con la promoción de estilos de vida sanos, la práctica de ejercicio y la correcta dieta, para modificar la influencia del metabolismo del colesterol en la fisiopatología de la arterosclerosis.

**Referencias bibliográficas**

1. Olso R. Discovery of the lipoproteins, their role in fat transport and their significance as risk factors. J Nutr. 1998;128:439S-43S.
2. Schekman R. Discovery of the cellular and molecular basic of cholesterol control. PNAS. 2013;110:14833---6.
3. Prashant N. Brown and Goldstein: The cholesterol chronicles. PNAS. 2013;110:14829---32.
4. Moroni F, Ammirati E, Norata GD, Magnoni M, Camici PG. The Role of Monocytes and Macrophages in Human Atherosclerosis, Plaque Neoangiogenesis, and Atherothrombosis. Mediators Inflamm. 2019: 7434376.Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2019/7434376>
5. Summerhill VI, Grechko AV, Yet SF, Sobenin IA, Orekhov AN. The Atherogenic Role of Circulating Modified Lipids in Atherosclerosis. Int J Mol Sci. 2019.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6678182/pdf/ijms-20-03561.pdf>
6. Mushenkova NV, Summerhill VI, Silaeva YY, Deykin AV, Orekhov AN. Modelling of atherosclerosis in genetically modified animals. Am J Transl Res. 2019; 11(8): 4614–4633. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6731422/pdf/ajtr0011-4614.pdf>
7. Tay C, Kanellakis P, Hosseini H, Cao A, Toh BH, Bobik A, et al. B Cell and CD4 T Cell Interactions Promote Development of Atherosclerosis. Front Immunol. 2019Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6965321/pdf/fimmu-10-03046.pdf>
8. Hernáez Á, Soria Florido MT, Schro ̈der H, Ros E, Pintó X, Estruch R, et al. Role of HDL function and LDL atherogenicity on cardiovascular risk: A comprehensive examination. PLoS ONE. 2019.Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218533>
9. Herrero-Fernandez B, Gomez-Bris R, Somovilla-Crespo B, Gonzalez-Granado JM. Immunobiology of Atherosclerosis: A Complex Net of Interactions. Int J Mol Sci. 2019.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6862594/pdf/ijms-20-05293.pdf>
10. Kumar et al. (24 de mayo de 2013). «9». Robbins Patología Humana. Elsevier. p. 335. ISBN 9788480869942.
11. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature. 1993 Apr 29;362(6423):801–9.
12. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Nature. 2011 May 19;473(7347):317–25.
13. Geovanini GR, Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. Clin Sci . 2018 Jun 29;132(12):1243–52.
14. knowyournumbers.co.nz [Internet]. [cited 2020 Dec 8]. Available from: <http://www.knowyournumbers.co.nz/heart-ageforecast>. Aspx
15. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk ofcoronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. JAm Coll Cardiol. 2012 Dec 25;60(25):2631–9.
16. Correction to: 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [Internet]. Vol. 140, Circulation. 2019. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/cir.0000000000000725>
17. Toth P. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease [Internet]. Vascular Health and Risk Management. 2016. p. 171. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/vhrm.s104369>
18. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a) [Internet]. Vol.69, Journal of the American College of Cardiology. 2017. p. 692–711. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.042>
19. Raygor V, Khera A. New Recommendations and Revised Concepts in Recent Guidelines on the Management of Dyslipidemias to Prevent Cardiovascular Disease: the 2018 ACC/AHA and 2019 ESC/EAS Guidelines [Internet]. Vol. 22, Current Cardiology Reports. 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11886-020-01331-z>
20. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes andtheir implications for therapy. N Engl J Med. 2013 May 23;368(21):2004–13.
21. Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innateimmunity. Nat Rev Immunol. 2015 Feb;15(2):104–16.
22. Copello Millares M, Merino Rodríguez R, Torres Pérez I. Riesgo de aterosclerosis en niños y adolescentes. Correo Científico Médico [Internet]. 2015. Disponible en: <http://www.revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/2099> .
23. Vilaú Díaz JL, Cué O, Morera Rojas BP. Señal aterosclerótica temprana en niños del área de salud del Policlínico Hermanos Cruz. Univ Méd Pinareña [Internet]. 2010 Disponible en: <http://revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/64>
24. Santana López S, Montero Díaz R, Sánchez Fuentes AL, Valdés Vento AC, Vidal Vega IC. Caracterización de los factores de riesgo de la aterosclerosis. Rev. Ciencias Médicas de Pinar del Río [Internet]. 2016 [citado 21/12/2019]; 20(1):136-41. Disponible en: http://www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/2415/
25. Hernández Gárciga FF, Ortega Fajardo D, Fernández-Britto Rodríguez JE. Señales tempranas de aterosclerosis en familias aterovulnerables en un consultorio médico de atención primaria. CorSalud [Internet]. 2018 [citado 21/12/2019]; 10(2):122-9. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/238/>
26. Silagy C, Mant D, Fowler G, Lancaster T.Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Cochrane Review). In The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software; 1999.
27. Ros E, Fernández F, Linares JP. Control de los factores de riesgo. In Cairols MA, ed. Reintervenciones del sector femoropoplíteo y distal.Barcelona; 2000.
28. TASC Working GroupManagement of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). J Vasc Surg 2000; 31: S1-296.
29. Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K, el al. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. Circulation. 2003;107(11):1562-6
30. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. American Heart Association 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2010;56(25):e50-103
31. Gidding SS, Lichtenstein AH, Faith MS, Karpyn A, Mennella JA, Popkin B, et al. Implementing American Heart Association pediatric and adult nutrition guidelines: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, and Council for High Blood Pressure Research. Circulation. 2009;119(8):1161-75
32. Zeb I, Budoff MJ. MESA: The NIH-sponsored study that validates atherosclerosis imaging for primary prevention. Curr Atheroscler Rep. 2011;13(5):353-8
33. Szostak J, Laurant P. The forgotten face of regular physical exercise: a “natural” anti-atherogenic activity. Clin Sci (Lond). 2011;121(3):91-106
34. Ahmed HM, Blaha MJ, Nasir K, Rivera JJ, Blumenthal RS. Effects of physical activity on cardiovascular disease. Am J Cardiol.2012;109(2):288-95
35. Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. Circulation. 2011;124(22):2458-73
36. Leon AS, Franklin BA, Costa F, Balady GJ, Berra KA, Stewart KJ, et al. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American association of Cardiovascular and Pulmonary.
37. Dauchet L, Amouyel P, Dallongeville J. Fruits, vegetables and coronary heart disease. Nat Rev Cardiol. 2009;6(9):599-608
38. Jablecka A, Bogdański P, Balcer N, Cieślewicz A, Skołuda A, Musialik K. The effect of oral L-arginine supplementation on fasting glucose, HbA1c, nitric oxide and total antioxidant status in diabetic patients with atherosclerotic peripheral arterial disease of lower extremities. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012;16(3):342-50