

Aterosclerosis y radicales libres del oxígeno

JOSE MILEI ^{Δ *}, SUSANA VILA^{**}, RICARDO FERREIRA ^{Δ ***}

* CARDIOPSIS. Docente autorizado de Medicina Interna.

** Centro de Nutrición y Calidad de Vida.

*** Director del Centro de Medicina Biomolecular.

Trabajo recibido para su publicación: 8/94. Aceptado: 9/94

Dirección para separatas: Dr. José Milei, CARDIOPSIS, Tucumán 2163, 4º "B", (1050) Buenos Aires, Argentina

^Δ Miembro Titular SAC

Los mayores eventos que pueden amenazar a la vida en la aterosclerosis avanzada son precipitados por la placa aterosclerótica. La iniciación de ésta resulta de los cambios de la tensión de deslizamiento o deformación en áreas arteriales (puntos de flexión, bifurcaciones, nacimientos de ramas, etc.) produciendo un daño crónico (alteración endotelial tipo D). El endotelio puede generar (a través del mecanismo activado de la xantina-dehidrogenasa/oxidasa), radicales libres del oxígeno que, en presencia de hierro, oxidarían la LDL; sin embargo, sólo los macrófagos parecen ser los más activos en oxidar la LDL. No se conoce con certeza si es a través de la liberación de agentes oxidantes simples (anión superóxido o peróxido de hidrógeno) o de productos de la peroxidación lipídica de los lípidos celulares que se produce la oLDL. Cualquiera sea el mecanismo, los ácidos grasos polisaturados de la LDL se oxidan y se convierten en lipoperóxidos. Los macrófagos activados engloban las moléculas de oLDL y se transforman en células espumosas que se depositan en el subendotelio y contribuyen a la formación de la placa. La rotura en ésta depende más de su composición (lipídica —"blanda"— o fibrocalcificada —"dura"—) que de su tamaño o volumen. Sólo las placas "blandas" o "inestables", ricas en lípidos extracelulares, son vulnerables. Cuando se comparan con sus capas intactas, las rotas tienen menos resistencia a la tensión y son más extensibles, contienen menos colágeno, glicosaminoglicanos y células musculares lisas y más macrófagos y lípidos extracelulares. La capacidad de oxidación del LDL está en relación inversa a su concentración en vitamina E. Las lipoproteínas, entre las que se encuentra el LDL, son los transportadores naturales de la vitamina E y ésta ejerce una acción protectora antioxidante sobre la macromolécula lipídica. Al ceder átomos de hidrógeno en las reacciones de peroxidación lipídica, la vitamina E interrumpe el proceso en cadena que, de otra manera, llevaría a la producción de nuevos peróxidos y, por ende, a la formación de la placa aterosclerótica. *Rev Arg Cardiol* 1994; 62 (6): 581-587.

Palabras clave Placa aterosclerótica - Radicales libres del oxígeno - Ruptura de placa - Placa inestable - Vitamina E

INTRODUCCION

Los mayores eventos que pueden amenazar la vida en la aterosclerosis avanzada son precipitados por la placa aterosclerótica. (1) A pesar de que la mortalidad por la enfermedad arterial coronaria ha disminuido casi en un 50% durante las últimas décadas, la cardiopatía isquémica sigue siendo la principal causa de muerte en todo el mundo desarrollado y es responsable de más de 500.000 muertes anuales en los Estados Unidos, donde representa el 36% del total de óbitos. (2) Esta cifra asciende al 43% cuando se incluye la muerte causada por accidentes cerebrovasculares. (3)

La causa subyacente de la patología isquémica en

diversos sectores del organismo es la aterosclerosis, proceso localizado (placa) pero que compromete difusamente al árbol arterial, dejando libres segmentos interplacas.(4) Aunque la íntima intacta de las arterias es altamente resistente a la formación de trombos, cuando se produce una lesión, aunque sea superficial, se inicia una secuencia de reacciones que incluyen la agregación plaquetaria, la proliferación macrofágica y la acumulación de lípidos, lo que lleva al desarrollo de la estría grasa. (2)

Posteriormente el daño íntimo y la repetición cíclica de este proceso llevan al ateroma obstructivo.

En esta revisión vamos a ocuparnos de la fisiopatología de la estructura de la placa y de la ruptura

de la misma, con especial énfasis en los mecanismos bioquímicos relacionados con los radicales libres del oxígeno. Se revisarán, además, los fenómenos fisiopatológicos vinculados a la reestenosis posangioplastia y al tratamiento y la regresión de la placa.

FISIOPATOGENIA DE LA PLACA ATEROMATOSA

El proceso de génesis de la placa ateromatosa es sumamente complejo y se halla en plena etapa de investigación. Sintéticamente se puede afirmar que existen varios protagonistas que participan en la formación del ateroma y en la eventual oclusión de la luz arterial. Uno de estos elementos es el endotelio vascular, jerarquizado a la categoría de órgano por la complejidad de sus funciones y la capacidad de sintetizar diversas sustancias vasoactivas. (5) Los demás elementos participantes son los macrófagos, las plaquetas, el tejido muscular liso y el colesterol LDL. (6)

La iniciación de la aterosclerosis puede resultar de cambios en la tensión de deslizamiento o deformación en áreas arteriales críticas (puntos de flexión, bifurcaciones, nacimientos de ramas, etc.), produciendo un daño crónico mínimo que deriva en una alteración endotelial tipo I.

En esta primera etapa o fase I, el endotelio sufre una alteración estructural microscópica y fundamentalmente de carácter funcional. (8, 9) Sintéticamente, estas modificaciones determinan que el endotelio estructuralmente alterado libere potentes sustancias, como el óxido nítrico, factores mitogénicos que inducen la hipertrofia y el desplazamiento del músculo liso, sustancias activadoras de los macrófagos y generación de especies reactivas del oxígeno o radicales libres (RL).

Existen distintos factores de riesgo que predisponen al inicio de la lesión ateromatosa. (7) Entre ellos se destaca la hipertensión arterial que aumenta, en forma significativa, la incidencia de infarto agudo de miocardio y accidentes cerebrovasculares, de acuerdo a lo evidenciado en diversos estudios epidemiológicos. (10-13)

En animales hipertensos se ha observado un aumento de la actividad de la fosfolipasa C, la cual determina la formación de mensajeros intracelulares que indican una serie de eventos bioquímicos que afectan el endotelio y la pared muscular. (14)

La injuria endotelial mínima lleva entonces a la acumulación de lípidos y monocitos (macrófagos móviles). Subsecuentemente, los productos tóxicos segregados por los macrófagos producen daño en la superficie intimal con denudamiento del endotelio (daño tipo II). (7)

Esta lesión atrae a las plaquetas, las que segregan factores de crecimiento; éstos provocan la migración

y proliferación de las células musculares lisas con producción de una lesión fibrointimal. (7)

Participación de las especies reactivas del oxígeno en la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)

El endotelio, en su fase I de lesión, puede generar (a través del mecanismo activado de la xantina-dehidrogenasa/oxidasa) RL que, en presencia de metales como el hierro, oxidarían la molécula de LDL transformándola en oLDL. (8, 14-20)

Los cuatro tipos celulares que participan en la estría grasa (células endoteliales, células musculares lisas, macrófagos y linfocitos) pueden oxidar la LDL; sin embargo, los macrófagos parecen ser los más activos. Esto ocurriría sólo localmente, ya que una pequeña cantidad de suero podría inhibir la oxidación en la circulación general. (15) No se conoce con certeza si la oxidación es causada por los RL o por la liberación de agentes oxidantes simples (anión, superóxido o peróxido de hidrógeno) o de productos de la peroxidación lipídica de los propios lípidos celulares. (16) Cualquiera sea el mecanismo, los ácidos grasos polinsaturados de la LDL se oxidan y se convierten en lipoperóxidos (ver composición del LDL en Tabla 1). Estos se fragmentan en: aldehídos que se combinarían en forma covalente con la lisina y, quizás, con otros aminoácidos y en apolipoproteína B-100, la molécula proteica de la LDL. (17, 18)

La oLDL sufre cambios físicos, químicos y biológicos profundos que le confieren una acción citotóxica con capacidad, a su vez, de oxidar otras moléculas, activar el factor XII de la coagulación, bloquear el factor de relajación endotelial, contribuir a la lesión del endotelio y activar los monocitos. (16) La apolipoproteína B-100 modificada de la oLDL es reconocida por un receptor o una familia de receptores en los macrófagos que se conoce como *scavenger receptor* y que ha sido recientemente clonado. (16, 21)

Tabla 1
Composición del LDL

Componente	N de moléculas
Esteres del colesterol	1.600
Triglicéridos	170
Fosfolípidos	700
Colesterol libre	600
Vit E	6
Betacaroteno, ubiquinol	>1

Todas estas moléculas están distribuidas desde el centro hacia la superficie siguiendo el orden arriba descripto. Una gran proteína denominada apo B las abraza a la manera de un pulpo, manteniendo la integridad de la estructura. La apo B es una de las proteínas más grandes que se conocen, estando constituida por 4.536 aminoácidos.

Los macrófagos activados engloban rápidamente a las moléculas de oLDL y se transforman en *foam cells* (células espumosas) que se depositan en el subendotelio y contribuyen a la formación de la placa ateromatosa. (22-26)

La oLDL fagocitada es incorporada a los lisosomas y degradada. El colesterol se acumula en el interior de los macrófagos, principalmente como ésteres. (16)

Las "células espumosas", por su parte, liberan sustancias mitogénicas y RL generando de esta forma un círculo de retroalimentación. También podrían contribuir al estado hipertrombótico de las lesiones ateroscleróticas al producir factor tisular macrofágico cuya expresión estaría regulada por el colesterol libre. (27)

Los cambios que sufre el oLDL son lo suficientemente importantes como para que el sistema inmunológico desarrolle autoanticuerpos anti-oLDL que inducen la atracción de los macrófagos. (28-31)

El estudio tridimensional del subendotelio aórtico ha demostrado que las inclusiones lipídicas en la estría grasa se encuentran principalmente en células estrelladas y en células redondas. Las uniones intracelulares están destruidas y las zonas de contacto intracelulares ocupadas por gotas lipídicas. (32)

Existe una nueva teoría de la génesis de la estría grasa, basada en los efectos de la LDL levemente oxidada (o LDL mínimamente modificada). (16) Esta aumentaría la adhesión de los monocitos a las células endoteliales de cultivo y activaría el gen para factor quimiotáctico-1 en las células endoteliales aórticas humanas y células musculares lisas. (33, 34) Esto explicaría por qué los monocitos de la sangre entrarían en la pared arterial en primer lugar y a ese nivel serían los responsables de convertir la LDL en altamente oxidada que es luego fagocitada por los macrófagos. (35)

La placa de ateroma

La placa puede ser fibrosa o "fibrocalcificada", si se agregan depósitos cálcicos. Si, por el contrario, la lesión lipídica está rodeada por una cápsula delgada, tiende a ser pequeña y a romperse fácilmente constituyendo el daño tipo III "placa lipídica" (inestable). (3) Con respecto a la localización de la enfermedad coronaria, se sabe que se produce con más frecuencia en segmentos coronarios de más de 2 mm de diámetro, de localización proximal o media y en la arteria coronaria derecha. (36)

Ruptura de la placa

La ruptura de la superficie de la placa, a menudo con una trombosis superpuesta, ocurre muy frecuentemente durante la evolución de las lesiones ateroscleróticas coronarias o carotídeas. (37) Este sería probablemente el mecanismo subyacente al crecimiento

súbito y rápido de la placa responsable de los síndromes coronarios agudos. (37)

El peligro de la rotura de placa depende más del tipo de placa, es decir de su composición (placa lipídica —"blanda"— o fibrocalcificada —"dura"—), que de su tamaño o volumen. Sólo las placas "blandas" o "inestables", ricas en lípidos extracelulares, serían vulnerables. (37)

La mayoría de las roturas son pequeñas y se producen en la periferia de la capa fibrosa que cubre el núcleo rico en lípidos, donde es más delgada y más infiltrada con células espumosas. Cuando se comparan con las capas intactas, las rotas tienen usualmente menos resistencia a la tensión y son más extensibles, contienen menos colágeno y glicosaminoglicanos, más lípidos extracelulares y menos células musculares lisas y macrófagos.

La predisposición a la rotura de la placa sería mayor a medida que aumenta la acumulación lipídica extracelular y el debilitamiento de la capa fibrosa (¿vinculada a los macrófagos?). (37) La interrelación dinámica entre la vulnerabilidad de la placa y los impactos externos determinaría el momento y el lugar de la rotura, pero el primer factor sería el más importante. En cuando a éste, los aumentos focales de la tensión circunferencial y el espesor de la capa fibrosa influyen más en la distribución del estrés que la gravedad de la estenosis. (38) En modelos idealizados, se ha visto que la reducción de la capa fibrosa aumenta dramáticamente el pico de tensión circunferencial en la placa, mientras que el aumento de grado de estenosis ejerce el efecto contrario. (38)

Utilizando hibridización *in situ* en placas ateroscleróticas humanas se ha localizado la expresión del gen de las estromelinas. (39) Estas enzimas son miembros de una familia de metaloproteinasas de la matriz extracelular que pueden erosionar el tejido conectivo de las placas llevando a la fisura y a la trombosis. (39) La expresión de la estromelina se halló a nivel de las células musculares lisas y en los macrófagos que contenían depósitos intracelulares de lípidos.

Asimismo se ha demostrado que las capas fibrosas de las placas fisuradas muestran un aumento en la densidad de los macrófagos (identificados por el anticuerpo EBMI), una extensibilidad aumentada y una carga máxima disminuida (fuerza por unidad de área) cuando se las compara con las placas intactas. (40)

La rigidez de la capa fibrosa parecería estar vinculada a la estructura histológica subyacente y aumentaría con la escala de la frecuencia cardíaca. (41)

En otro trabajo, la distribución de la relación colágeno Tipo III/I + III fue similar tanto para las capas fibrosas ulceradas como para las no ulceradas, por lo que se dudó que pudiera afectar la capacidad de la

placa para ulcerarse. (42) Los glucosaminoglicanos sulfatados mostraron valores menores en las capas de la placa comparados con la íntima cercana, siendo las zonas centrales de las capas fibrosas ulceradas las que tenían los valores más bajos. El colágeno total presentaba valores más altos en la periferia de las capas de la placa comparados con la íntima adyacente, pero era especialmente bajo en las áreas centrales de las capas ulceradas. Las placas ulceradas poseían un gradiente transversal (centro *vs* periferia) de constituyentes de tejido conectivo notablemente mayor que las capas de las placas no ulceradas y esto podría ser crítico para que se produzca la ulceración. (42)

LA REESTENOSIS POSANGIOPLASTIA CORONARIA

Dentro de los 6 meses de realizada una angioplastia coronaria (ATC), la incidencia de reestenosis significativa es del 35-45% en los pacientes tratados por lesiones de un vaso y del 50 al 60% en las angioplastias de varios vasos. (43)

Uno de los mecanismos asociados a la misma es la proliferación de células musculares lisas bajo dos formas:

- A) Una forma sintética o activada, con pérdida de la función contráctil y aumento de la capacidad proliferativa, que parecería ser la más relacionada con la reestenosis post ATC.
- B) Una forma contráctil, con presencia de proteínas típicas (alfa actina y miosina), dispuestas en filamentos gruesos que se contraen ante la presencia de estímulos adecuados. (43)

Luego de la ATC se desarrolla siempre, a nivel de la lesión, una hiperplasia fibrointimal. En las primeras horas se pueden producir dos situaciones: que el calibre arterial se mantenga, o que pierda parte de lo que ganó con la angioplastia. (44) En el primer caso, la lesión sólo sufriría reestenosis significativa por vía de la hiperplasia fibrointimal, que dependerá del grado de alteración morfológica de la lesión. Por el contrario, en el segundo caso, al perder precozmente parte de lo que había ganado, la hiperplasia fibrointimal se sumaría a esta pérdida para constituir la reestenosis coronaria sintomática subsiguiente. (44)

La aterectomía dirigida ha permitido estudiar la patología intravascular *in vivo* y dentro de sus primeros hallazgos histológicos se encontró proliferación de células en el 33% de las placas ateroscleróticas, con aspecto similar al hallado en las lesiones reestenóticas. (43) Este pareciera ser el mecanismo fundamental en la génesis de la reestenosis post ATC.

TRATAMIENTO Y REGRESION DE LA PLACA DESDE EL PUNTO DE VISTA DE LA TERAPIA ANTIOXIDANTE

Cuando el médico trata a la aterosclerosis establecida o a los eventos (IAM, accidente cerebral vascular, etc.) que ésta produce, se encuentra en una etapa del tratamiento de las secuelas, es decir, frente al hecho consumado.

En cambio todos los esfuerzos deberían estar dirigidos al tratamiento de la llamada "enfermedad aterosclerótica oculta" (45) o a la prevención de la misma.

Importancia de la vitamina E como protector del LDL

La molécula de LDL es particularmente vulnerable a la acción de los RL por su riqueza en ácidos grasos poliinsaturados, desarrollándose la ya conocida reacción autocatalítica de lipoperoxidación que, como todo proceso de este tipo requiere la presencia de metales de transición como el hierro (Fe³⁺). Estudios realizados *in vitro* con plasma humano han evidenciado que, bloqueando la acción del hierro por medio de quelantes como el EDTA, se inhibe la formación de oLDL. La capacidad de oxidación del LDL está en relación inversa a su concentración de vitamina E. Estudios en roedores privados de vitamina E en su dieta evidenciaron un rápido progreso de las lesiones arterioescleróticas. (46) Las lipoproteínas, entre las que se encuentra el LDL, son los transportadores naturales de la vitamina E y ésta ejerce una acción protectora antioxidante sobre la macromolécula lipídica. (47-53) Al ceder átomos de hidrógeno en las reacciones de peroxidación lipídica, la vitamina E interrumpe el proceso en cadena que de otra manera llevaría a la formación de nuevos peróxidos. (51-53)

La vitamina E no se limitaría a proteger el LDL de ser oxidado y atacado por los macrófagos, sino que, además, parece disminuir la capacidad de estos para generar RL. Experiencias *in vitro* en leucocitos activados (macrófagos) de animales marcadamente privados de este antioxidante, mostraron una alta producción de las formas oxidadas de los ácidos grasos. Existe una abundante evidencia de que la vitamina E *in vitro* limita el metabolismo oxidativo de los macrófagos y suprime la producción de oxidantes y de peróxidos, todos ellos implicados en la progresión de la placa aterosclerótica como agentes citotóxicos y quimiotácticos.

Estudios epidemiológicos con vitamina E

Desde la década del '70 se han realizado trabajos en varios grupos poblacionales, de los cuales surgió como conclusión que la vitamina E podría ejercer una acción protectora y/o frenadora de las patologías

arterioscleróticas. Entre ellos, se puede citar el "Nurses Health Study", organizado en 1980 por la Universidad de Harvard con el auspicio del Instituto Nacional de la Salud. (54, 55) Se trata de un estudio multicéntrico que incorporó un total de 87.000 enfermeras voluntarias entre los 34 y 59 años. Durante los 8 años de seguimiento que abarcó el proyecto, 552 mujeres desarrollaron enfermedad coronaria. Se comprobó que las voluntarias que suplementaron la dieta con multivitaminas y vitamina E presentaron un riesgo de enfermedad coronaria del 0,5% contra el 1% de las que no lo hicieron.

El Harvard Physicians' Health Study es también un proyecto multicéntrico coordinado por la Universidad de Harvard. (56) Se estudiaron 40.000 profesionales de la salud, observándose una reducción de la incidencia de enfermedad coronaria en los que tenían dietas con ingesta aumentada de vitamina E. (56)

En el Reino Unido, científicos de la Universidad de Edinburgo encontraron en 110 pacientes con angina de pecho niveles bajos de ácido ascórbico, betacaroteno y vitamina E comparados con los de 394 controles. (57)

El estudio Mónica. El Instituto de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Berna, Suiza, encabezó el estudio cooperativo denominado WHO/MONICA en el cual participaron 16 poblaciones europeas. Se encontró una relación altamente significativa entre un bajo nivel de vitamina E y la enfermedad coronaria. Esta correlación fue más importante que con otros factores de riesgo tales como la hipertensión o el tabaquismo. (58)

Progresión de lesiones carotídeas en relación con los niveles de antioxidantes plasmáticos

En la Universidad de Kuopio, se evaluó la relación entre el betacaroteno, la vitamina E y el selenio y la progresión de la arterioesclerosis carotídea en 216 hombres con hipercolesterolemia. El espesor de la capa media de la pared de la arteria carótida primitiva fue determinado, en forma seriada, por ultrasonografía. Se determinaron los niveles de LDL y se dosaron el betacaroteno y la vitamina E. Se encontró una relación directa entre el nivel de LDL y el aumento del espesor de la capa media, mientras que la relación fue inversa con los niveles de betacaroteno y vitamina E. (59)

También de la Universidad de Kuopio proviene un interesante trabajo en el que se dosaron los autoanticuerpos contra el LDL. Los investigadores finlandeses encontraron que los valores altos de aquéllos estaban relacionados con un aumento de la progresión de lesiones carotídeas. Para ello midieron el progreso en el espesor de la capa media con ultrasonido de barrido (*scanning*). Este fenómeno no

fue observado en sujetos sanos. Este hallazgo constituye una evidencia de que el oLDL desempeña un papel importante en la formación de la placa ateromatosa. (60)

Actualmente se halla en etapa de finalización el proyecto MIDAS (Multicenter Isradipine/Diuretic Atherosclerosis Study) en el que se estudia el retardo en la evolución de lesiones carotídeas con métodos de ultrasonografía. (61) Los vasos carotídeos son de fácil acceso a este tipo de estudios y constituyen, además, una de las localizaciones habituales de placas ateromatosas.

Medición del tiempo de oxidación del colesterol (*lag phase*)

Experimentos recientes indican que la molécula de LDL debe poseer una concentración mínima o crítica de vitamina E para que ésta ejerza su acción protectora antioxidante. Se ha designado con el término de *lag phase* o tiempo de oxidación del LDL, el tiempo en segundos que tardan los ácidos grasos poliinsaturados en sufrir el proceso de peroxidación lipídica por la acción de los RL. En realidad es el tiempo que tardan en consumirse los antioxidantes, particularmente la vitamina E hasta que su depleción total determina la oxidación del LDL. Se observó que las partículas de LDL con altas concentraciones de dicha sustancia duplicaban este parámetro. (14, 62-63)

En el Karolinska Hospital (Suecia) se realizaron determinaciones del tiempo de oxidación del LDL en el plasma de 35 pacientes con IAM previo. Adicionalmente se los sometió a un sistema de clasificación angiográfico semicuantitativo de severidad de las lesiones coronarias. Se observó que el tiempo de oxidación del LDL guardaba una relación inversamente proporcional con la gravedad de la enfermedad coronaria. (64) Esto significa que la oxidación del LDL sería primordial en el desarrollo de la placa ateromatosa que inicia el cuadro de enfermedad coronaria.

Susceptibilidad de oxidación del LDL en sujetos hipertensos

Maggi y colaboradores estudiaron la susceptibilidad del LDL a oxidarse en 37 hipertensos y en un grupo similar de personas normales y en los primeros encontraron un menor tiempo de oxidación del LDL y una disminución plasmática de la vitamina E. Estos resultados vinculan a tres factores que, en distinta medida, desempeñan un papel destacado en la arteriosclerosis: el LDL y su oxidación, la hipertensión y la acción protectora de la vitamina E. (65)

PALABRAS FINALES

Recientemente Frankel y colaboradores enfatizaron el fenómeno de la "paradoja francesa"

(aparente compatibilidad entre una dieta rica en grasas y baja incidencia de aterosclerosis coronaria), atribuida a la toma regular de vino tinto y a las propiedades antioxidantes de sus compuestos fenólicos. (66) Aunque estos estudios *in vitro* distan de poder explicar la frecuencia de enfermedad aterosclerótica en Francia, ofrece una esperanza a los autores y a los lectores de este artículo, seguramente amantes de la buena mesa. (67)

SUMMARY

ATHEROSCLEROSIS AND OXYGEN-FREE RADICALS

The major life-threatening events in atherosclerosis are precipitated by the plaque. The initiation of atherosclerosis results from arterial shear stress in particular areas (bending points, bifurcations, etc.) producing a chronic endothelial damage (type I injury). The endothelial cells might generate (through the activation of the xantio-dehydrogenase/oxidase system) oxygen-free radicals that in presence of Fe would oxidize LDL. However, macrophages seem to be the most active cells in oxidizing LDL. The nature and origin of free radicals are controversial. It is not known whether cells oxidize LDL by releasing simple oxidizing agents superoxide or hydrogen peroxide or by releasing lipid-peroxidation products. Whatever the mechanism, the polyunsaturated fatty acids in LDL become oxidized. The activated macrophages internalize the oLDL and become "foam cells", which contribute to the plaque formation. The plaque rupture depends on plaque composition (lipid or fibrocalcified) rather than on plaque size or volume. Only plaques rich in lipids (soft or unstable), are vulnerable. Compared with intact caps, they have less tensile strength, collagen, glycosaminoglycans, smooth muscle cells and more macrophages and extracellular lipids. The oxidation of LDL is in inverse relation to its concentration in vitamin E. Lipoproteins, among them LDL, are the natural carriers of vitamin E and this vitamin exerts an antioxidant protective action on the lipid macromolecule. By providing hydrogen atoms during lipoperoxidation, vitamin E interrupts the link process that produces new peroxides and, therefore, might impede the growth of the atherosclerotic plaque.

Key words Atherosclerotic plaque - Oxygen-free radicals - Plaque rupture - Unstable plaque - Vitamin E.

BIBLIOGRAFIA

1. Wissler RW, Vesselinovitch D. Brief overview of the mounting evidence that atherosclerosis is both preventable and reversible. *J Clin Apheresis* 1988; 4: 52-58.
2. Clarck LT. Atherogenesis and thrombosis: mechanisms, pathogenesis and therapeutic implications. *Am Heart J* 1992; 123: 1106-1109.
3. World Health Statistical Annual WHO, Geneva 1989.
4. Conti R. Is coronary artery disease a diffuse or segmental process in all patients with nonfatal coronary diseases? *Clin Cardiol* 1994; 17: 285-286.
5. Davies MG, Per-Otto Hagen. The vascular endothelium. A new horizon. *Ann Surg* 1993; 218: 593-609.
6. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. En: Braunwald E, ed. *Heart disease: A text book of cardiovascular medicine*. Fourth edition, Philadelphia, Pa: WB Saunders Co 1991; 2: 1106-1124.
7. Fuster V, Badimon JJ, Badimon L. Clinical pathological correlations of coronary disease progression and regression. *Circulation* 1992; 86 (suppl 6): 1111.
8. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (Part I). *New Engl J Med* 1992; Jan 23: 242-249.
9. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (Part II). *New Engl J Med* 1992; Jan 23: 310-318.
10. Kannel WB. Hypertension: relationship with other risk factors. *Drugs* 1986; 31 (suppl 1): 1-11.
11. Rutan GH, Kuller LH, Neaton JD y col. Mortality associated with diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation* 1988; 77: 504-514.
12. Julius S, Jamerson K, Mejia A y col. The association of borderline hypertension with target organ changes and higher coronary risk: the Tecumseh Blood Pressure Study. *JAMA* 1990; 264: 354-358.
13. Baudouin-Legros M, Meyer P. Hypertension and arteriosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 (suppl 1): S1-S6.
14. Esterbauer H, Gabicki J, Puhl H, Jurgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic. Biol Med* 1992; 13: 341-390.
15. Leake DS, Rankin SM. The oxidative modification of low density lipoproteins by macrophages. *Biochem J* 1990; 270: 741-748.
16. Leake DS. Oxidized low density lipoproteins and atherogenesis. *Br Heart J* 1993; 69: 476-478.
17. Steinberg D, Parthasarathy S, Careiv TE, Khoo JC, Withztum JL. Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *New Engl J Med* 1989; 320: 915-924.
18. Esterbauer H, Dieber-Rotheneder M, Wlag, Striegl G, Jurgens G. Biochemical, structural and functional properties of oxidized low-density lipoprotein. *Chem Res Toxicol* 1990; 3: 77-92.
19. Ray RB, Davisson EO, Crespi HL. Experiments on the degradation of lipoproteins from serum. *J Phys Chem* 1954; 58: 841-846.
20. Heinecke JW, Rosen K, Chait A. Iron and copper promote modification of low density lipoprotein by human arterial smooth muscle cells in culture. *J Clin Invest* 1984; 4: 1890-1894.
21. Kodama T, Freeman M, Rohjer L, Zabrechy J, Matsudaira P, Krieger M. Type I macrophage scavenger receptor contains alpha-helical and collagen-like oiled coils. *Nature* 1990; 343: 531-535.
22. Tall AR. Plasma high density lipoproteins. Metabolism and relationship to atherogenesis. *J Clin Invest* 1990; 86: 379-384.
23. Queen MT, Parthasarathy S, Steinberg D. Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential for in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 2995-2998.
24. Ledwozyw A, Michalac J, Stepien A, Kadsiolka A. The

- relationship between plasma triglycerides, cholesterol total lipids and lipid peroxidation products during human atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 1986; 155: 275-284.
25. Morel DW, Hessler JR, Chisolm GM. Low density lipoprotein cytotoxicity induced by free radical peroxidation of lipids. *J Lipid Res* 1983; 24: 1070-1076.
 26. Steinbrecher UP, Parthasarathy S, Leake DS y col. Modification of low density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation of low density lipoprotein phospholipids. *Proc Nat Acad Sci USA* 1984; 81: 3883-3887.
 27. Lesnik P, Rowis M, Skarlatos S, Kruth HS, Chapman MJ. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 10370-10374.
 28. Parums DV, Brown DL, Mitchinson MJ. Serum antibodies to oxidized low-density lipoprotein and ceroid in chronic periaortitis. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114: 383-387.
 29. Orekhov AN, Tertov VV, Kabakiv AR y col. Autoantibodies against modified low density lipoprotein. Non lipid factor of blood plasma that stimulates foam cell formation. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1991; 11: 316-326.
 30. Szondy E, Horvath M, Mezey Z, Szekely J. Free and complexed anti-lipoprotein antibodies in vascular disease. *Atherosclerosis* 1983; 49: 69-77.
 31. Tatzber F, Rabl H, Koriska K y col. Elevated serum neopterin levels in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1991; 89: 203-208.
 32. Rekhter, Andreeva ER, Mironov AA, Orekhov AN : *Arkh Patol* 1991; 53: 45-50.
 33. Berliner JA, Territo MC, Sevanian A. Minimally modified low density lipoprotein stimulates monocyte endothelial interactions. *J Clin Invest* 1990; 85: 1260-1266.
 34. Cushing SD, Berliner JA, Vaalente AJ y col. Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 5134-5138.
 35. Leake DS. Effects of mildly oxidized low-density lipoprotein on endothelial cell function. *Current Opinion Lipidology* 1991; 2: 301-305.
 36. Jost S, Deckers JN, Nikutta P y col. La regresión de la enfermedad coronaria depende de la localización anatómica y del diámetro. *JACC (ed. arg.)* 1994; 3: 59-64.
 37. Falk E. Why do plaques rupture? *Circulation* 1992; 86 (suppl III): 30-42.
 38. Lree HM, Kamm RD, Stringfellow RG, Lee RT. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Cir Res* 1992; 71: 850-858.
 39. Henney AM, Wakely PR, Davies MJ y col. Localization of spromelysin gene expression in atherosclerotic plaques by in situ hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 8154-8158.
 40. Lendon CL, Davies MJ, Born GV, Richardson PD. Atherosclerotic plaque caps are locally weakend when macrophages density is increased. *Atherosclerosis* 1991; 87: 87-90.
 41. Lee RT, Grodzinsky AJ, Frank EH, Kamm RD, Shoen FJ. Structure-dependent dynamic mechanical behaviour of fibrous caps from human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1991; 83: 1764-1770.
 42. Burleigh MC, Briggs AD, Lendon CL y col. Collagen types I and III, collagen content. GAGs and mechanical strength of human atherosclerotic plaque caps: span-wise variations. *Atherosclerosis* 1992; 96: 71-81.
 43. Simons M, Leclerc G, Safian RD y col. Relación entre reestenosis postaterectomía y activación de las células musculares lisas en el sitio del tratamiento. *N Engl J Med* 1993; 328: 68.
 44. Rodríguez A. Reestenosis coronaria sintomática. *Rev Arg Cardiol* 1993; 61: 136-139.
 45. Salmasi AM, Nicolaidis AN. Occult atherosclerotic disease. Kluwer Academic Publishers, Dodrecht, The Netherlands 1991.
 46. Hubel CA, Griggs KC, McLaughlin MK. Lipid peroxidation and altered vascular function in vitamin E deficient rats. *Am J Physiol* 1989; 256: H1539-H1545.
 47. Beherens WA, Thompson JN, Madere R: Distribution of alfatocopherol in human plasma lipoproteins. *Am J Clin Nuetr* 1982; 35: 691-696.
 48. Esterbauer H, Puhl H, Dieber-Rotheneder M, Rabl H. Effect of antioxidants on oxidative modification of LDL. *Ann Med* 1991; 23: 573-581.
 49. Janero DR. Therapeutic potential of vitamin E in the pathogenesis of spontaneous atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 1991; 11: 129-144.
 50. Steinberg D. Antioxidants and atherosclerosis, *Circulation* 1991; 84: 1420-1425.
 51. Inglod KU, Webb AC, Witter D y col. Vitamin E remains the major lipid-soluble chain-breaking antioxidant in human plasma. *Arch Biochem Biophys* 1987; 259: 224-225.
 52. Kagan VE, Serbinova E, Bakalova RA y col. Mechanism of stabilization of biomembranes by alpha-tocopherol. *Biochem Pharmacol* 1990; 40: 2403-2413.
 53. Esterbauer H, Sdriegl G, Puhl H y col. The role of vitamin E and carotenoids in preventing oxidation of low density lipoproteins. *Ann NY Acad Sci* 1989; 570:254-267.
 54. Stampfer MJ y col. Prospective study of vitamin E supplementation and risk of coronary disease in women. Abstract 1847. *Circulation* 1992; 4 (suppl I): I-463.
 55. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE y col. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *New Engl J Med* 1993; 328: 1444-1449.
 56. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A y col. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *New Engl J Med* 1993; 328: 1450-1456.
 57. Riemersma RA, Wood DA, McIntyre CCA, Elton RA, Gey KF, Oliver MF. Risk of angina pectoris and plasma concentrations of vit A, C, and E and carotene. *The Lancet* 1991; 337: 1-5.
 58. Gey FK, Puska P, Jordan P, Moser UK. Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 326S-334S.
 59. Korpela H y col. Low plasma beta-carotene, alpha tocoferol and selenium levels associate with accelerated carotid atherosclerosis in hipercholesterolemia men. Proceedings of the Free Radical Research Communications, VI Biennial Meeting: Free radicals. (Abstr): II.6.
 60. Salonen JT, Herttuala SY, Yamamoto R y col. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *The Lancet* 1992; 339: 883-887.
 61. Borhani NO, Gene Bond M, Sowers JR y col. The Multi-center Isradipine/Diuretic Atherosclerosis Study: A study of the antiatherogenic properties of Isradipine in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 (suppl 3): S15-S19.
 62. Esterbauer H, Striegl G, Puhl H, Rotheneder M. Continuous monitoring of in vitro oxidation of human low density lipoprotein. *Free Radic Res Comm* 1989; 6: 67-75.
 63. Knipping G, Rotheneder M, Striegl J, Esterbauer H. Antioxidants and resistance against oxidation of porcine LDL subfractions. *J Lipid Res* 1990; 31: 1965-1972.
 64. Rengstrom J, Nilsson J, Tornvall P, Landou C, Hmasten A. Susceptibility to low-density lipoprotein oxidation and coronary atherosclerosis in man. *The Lancet* 1992; 339: 1183-1186.
 65. Maggi E, Marchesi E, Ravelta V y col. Oxidation of the LDL in essential hypertension. *J Hipert* 1993; 11: 1103-1111.
 66. Frankel EN, Kanner J, Germa JB, Parks E, Kinsella JE. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet* 1993; 341: 454-457.
 67. Thorne SA. Of claret and coronaries. *Brit Heart J* 1993; 69: 550.