

Os benefícios da síntese do LDL

André Nunes de Carvalho¹
Gabriela Maria Gomes Vieira²

RESUMO: O colesterol é precursor dos hormônios esteroides, dos ácidos biliares e da vitamina D. Além disso, como constituinte das membranas celulares, o colesterol atua na fluidez destas e na ativação de enzimas aí situadas. O colesterol pode ser obtido por síntese endógena (de novo) ou a partir de alimentos ingeridos na dieta. Um adulto saudável produz cerca de 800mg de colesterol por dia, o que corresponde a 70% do colesterol total. O colesterol presente no organismo pode ter vários destinos diferentes: fazer parte de membranas biológicas; ser transportado por lipoproteínas para outros tecidos; ser precursor de ácidos (sais) biliares; formar hormônios esteroides; ser precursor da vitamina D e auxiliar no metabolismo de vitaminas lipossolúveis (NELSON, 2002). Os ácidos biliares são esteroides di- ou triidroxilados, produzidos no fígado a partir de colesterol. Colesterol é o precursor das cinco principais classes de hormônios esteroides: progestagênios, androgênios, estrogênios, glicocorticoides e mineralocorticoides. Estes hormônios regulam uma grande variedade de funções no organismo. A síntese de vitamina D ocorre na pele na presença de luz solar, e somente dependente dos raios UVB (raios que também causam câncer de pele). A vitamina D, que tem o colesterol como precursor, exerce uma função importante no controle do metabolismo do cálcio e do fósforo. As lipoproteínas são moléculas que transportam o colesterol no sangue as LDL levam o colesterol do fígado para os tecidos, cerca de 70% de todo o colesterol que circula no sangue. Espero ansiosamente o dia em que os pacientes cheguem em um consultório médico e perguntem ao profissional como anda as suas homonocisteínas enquanto isso não acontecer continuaremos a ter que engolir informações equivocadas por partes de profissionais desatualizados.

PALAVRAS-CHAVE: colesterol – vitamina – benefícios.

ABSTRACT: Cholesterol is a precursor of steroid hormones, bile acids, and vitamin D. Furthermore, as a constituent of cell membranes, cholesterol acts on the fluidity of these and activation of enzymes located therein. Cholesterol can be obtained from endogenous synthesis (again) or from foods ingested in the diet. A healthy adult produces approximately 800 mg cholesterol per day, which corresponds to 70% of the total cholesterol. Cholesterol present in the body can have several different destinations: to be part of biological membranes; to be transported by lipoproteins other tissues; be precursor acids (salts) bile; form steroid hormones; be a precursor of vitamin D and assist the metabolism of fat soluble vitamins (Nelson, 2002). Bile acids are di- or triidroxilados steroid produced in the liver from cholesterol. Cholesterol is the precursor of five major classes of steroid hormones: progesterone, androgen, estrogen, glucocorticoid and mineralocorticoid. These hormones regulate a wide variety of functions in the body. Vitamin D synthesis occurs in the skin in the presence of sunlight, and only dependent on UVB rays (rays that also cause skin cancer). Vitamin D, which has cholesterol as precursor plays an important role in the control of calcium and phosphorus metabolism. Lipoproteins are molecules that transport cholesterol in the blood LDL cholesterol from the liver leads to the tissues, about 70% of all the cholesterol circulating in the blood. I look forward to the day when patients arrive in a

¹ Estudante do curso de bacharelado em Enfermagem nas Faculdades Integradas de Patos – andrepegasus@outlook.com

² Estudante do curso de bacharelado em Nutrição nas Faculdades Integradas de Patos – gabrielamgvieira@outlook.com

doctor's office and ask the professional to walk their homonocisteinas while it does not continue to have to swallow misinformation in parts outdated professionals.

ABSTRACT: cholesterol - vitamin - benefits

INTRODUÇÃO

O colesterol é precursor dos hormônios esteroides, dos ácidos biliares e da vitamina D. Além disso, como constituinte das membranas celulares, o colesterol atua na fluidez destas e na ativação de enzimas aí situadas. Os níveis séricos de colesterol total (CT) foram avaliados no Brasil em regiões específicas. Estudo conduzido em nove capitais, envolvendo 8.045 indivíduos com idade mediana de 35 + 10 anos, no ano de 1998, mostrou que 38% dos homens e 42% das mulheres possuem CT > 200 mg/dL. Neste estudo, os valores do CT foram mais altos no sexo feminino e nas faixas etárias mais elevadas. (DIRETRIZES, 2007).

O colesterol pode ser obtido de duas formas, seja por síntese endógena ou a partir de alimentos ingeridos na dieta. Um adulto saudável produz cerca de 800mg de colesterol por dia, o que corresponde a 70% do colesterol total. O colesterol é principalmente sintetizado no fígado e no intestino delgado. A síntese endógena do colesterol ocorre no cito sol e no retículo endoplasmático. Todos os carbonos do colesterol são provenientes da acetil-CoA. (DIRETRIZES, 2007).

A via de síntese do colesterol envolve dezenas de reações que se resume basicamente na formação de compostos com 5 carbonos seguida pela polimerização destes compostos e a sua ciclização. (MARDOCCO, 2007).

O balanço de colesterol no organismo, resulta de uma estreita relação entre a síntese e absorção de colesterol, a sua utilização como substrato biológico e a excreção biliar e fecal, é, em última análise, mantido e regulado pelo próprio colesterol. Assim, quando aumenta a sua excreção ou diminui a sua absorção (por exemplo, por menor quantidade na dieta) aumenta a síntese endógena de colesterol; pelo contrário, a maior chegada ou a acumulação de colesterol nos tecidos, leva à inibição da sua síntese. (MARDOCCO, 2007).

O COLESTEROL

O colesterol é uma molécula que pertence ao grupo dos esteróis, que são compostos esteroides combinados com álcool. Os esteroides possuem o núcleo composto de quatro

anéis cíclicos (sendo três deles com 6 átomos de carbono e um com 5) e uma cadeia de hidrocarbonetos lateral. (NELSON, 2002).

O acetato é o único precursor que fornece todos os átomos de carbono para sua biossíntese, porém as unidades de isopreno (unidades simples com 5 átomos de carbono) são essenciais nessa via que vai do acetato até o colesterol. (NELSON, 2002).

Algumas propriedades do colesterol segundo suas estruturas moleculares: - seu agrupamento -OH confere-lhe um fraco caráter anfifílico; - seu sistema de anéis fusionados lhe fornece uma rigidez maior do que outros lipídeos de membrana; - pode aparecer de forma esterificada, formando longas cadeias de ácidos graxos chamados ésteres de colesterol; - insolúvel em água e no sangue; - transportado no plasma sanguíneo, para isso se liga a lipoproteínas. É o principal esteroide nos tecidos animais. Em sua forma pura é um sólido cristalino, branco e inodoro. (MURRAY, 2013).

FORMA DE SE OBTER O COLESTEROL

O colesterol pode ser obtido por síntese endógena (de novo) ou a partir de alimentos ingeridos na dieta. Um adulto saudável produz cerca de 800mg de colesterol por dia, o que corresponde a 70% do colesterol total. O colesterol é principalmente sintetizado no fígado e no intestino delgado. Mas o organismo aproveita também o colesterol proveniente dos alimentos: quando o colesterol chega no intestino delgado, ele é transportado por quilomícrons para o fígado pela via sanguínea e é incorporado às células através de endocitose mediada por receptores em fossas cobertas por clatrina a membrana plasmática. (DIRETRIZES, 2007). A vesícula assim formada se funde com um endossoma, formando um lisossomo que hidrolisará os constituintes do quilo micron, liberando colesterol que poderá então ser usado pela célula.

O quilo micron é uma lipoproteína de muito baixa densidade (98% de lipídios), que contém um centro hidrofóbico, composto por triglicerídeos e ésteres de colesterol, envolto por moléculas anfipáticas (fosfolipídios, apo proteínas e colesterol) que tornam o quilo micron hidrossolúvel. (MARZZOCO, 2012).

A síntese endógena do colesterol ocorre no citosol e no retículo endoplasmático. Todos os carbonos do colesterol são provenientes da acetil-CoA. A via de síntese do colesterol envolve dezenas de reações que se resumem basicamente na formação de compostos com 5 carbonos seguida pela polimerização destes compostos e a sua ciclização.

Esta via utiliza NADPH como agente redutor e consome 18 ATP por molécula de colesterol formada: é uma via redutora com grande consumo de energia. (MARDOCCO, 2007).

OUTRAS ETAPAS

1. Duas moléculas de acetil-CoA se condensam formando acetoacetil-CoA, que em seguida reage com outra molécula de acetil-CoA produzindo 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA). Estas duas reações ocorrem no cito sol e são catalisadas pelas enzimas tiolase e HMG-CoA sintaxe, respectivamente.
2. A HMG-CoA é reduzida por 2 NADPH originando mevalonato, um composto de 6 carbonos. Esta reação é catalisada pela HMG-CoA redutase, localizada na membrana do retículo endoplasmático, e é a reação limitante da síntese de colesterol. A HMG-CoA redutase é regulada por mecanismos de fosforilação reversível dependente de hormônios (o glucagon fosforila a enzima inativando-a, enquanto que a insulina a desfosforila ativando-a); por efeitos na transcrição (o colesterol inibe a síntese da redutase); e por inibição pelo próprio produto mevalonato.
3. A seguir o mevalonato sofre duas fosforilações, à custa de 3 ATP, e uma descarboxilação, originando isopentenil-pirofosfato (5C).
4. Seis moléculas de isopentenil-pirofosfato sofrem reações de transferência e redução por NADPH, liberando PPI e produzindo finalmente um composto de 30 carbonos, o esqualeno. Todas estas reações são catalisadas por enzimas presentes na membrana do retículo endoplasmático.
5. O esqualeno sofre oxidação e ciclização gerando lanosterol. A etapa final da via envolve vinte reações onde o lanosterol (30C) é finalmente convertido em colesterol (27C), removendo 3 grupos metila, reduzindo a dupla ligação da cadeia lateral e movimentando-a no interior do anel de lanosterol. (MURRAY, 2013).

O COLESTEROL E SEUS DERIVADOS

O colesterol presente no organismo pode ter vários destinos diferentes: fazer parte de membranas biológicas; ser transportado por lipoproteínas para outros tecidos; ser precursor de ácidos (sais) biliares; formar hormônios esteroides; ser precursor da vitamina D e auxiliar no metabolismo de vitaminas lipossolúveis (NELSON, 2002). Por ser uma molécula anfipática (possuir uma parte hidrofílica e outra hidrofóbica), o colesterol é um componente estrutural importante de membranas, influenciando a sua fluidez. Quanto mais colesterol

presente na membrana, mais rígida ela é. Recentemente, o colesterol tem sido relacionado a processos de sinalização celular. Sabe-se também que ele reduz a permeabilidade da membrana plasmática aos íons de hidrogênio e sódio. (NETTO, 2008).

Para ser transportado no sangue, o colesterol é esterificado a uma molécula de ácidos graxos para aumentar a sua hidrofobicidade e depois empacotado por uma lipoproteína. (NELSON, 2002).

OS ÁCIDOS BILIARES

Os ácidos biliares são esteroides di- ou triidroxilados, produzidos no fígado a partir de colesterol. Como em pH fisiológico ocorrem na forma desprotonação, são mais corretamente chamados de sais biliares, podendo ser divididos em dois grupos: os primários, sintetizados nos hepatócitos, são os ácidos cólico e quenodesoxicólico; os secundários, formados no intestino pela ação da flora intestinal a partir dos primários, são os ácidos desoxicólico e lito cólico. A conversão do colesterol em ácidos biliares ocorre mediante reações agrupadas em três etapas: remoção das duplas ligações do colesterol, isomerização e hidroxilação. Estas reações consomem NADPH, O₂, acetil-CoA e ATP. (MARZZOCO, 2012).

OS HORMÔNIOS ESTEROIDES

Colesterol é o precursor das cinco principais classes de hormônios esteroides: progestagênios, androgênios, estrogênios, glicocorticoides e mineralocorticoides. Estes hormônios regulam uma grande variedade de funções no organismo. Progesterona, um progestagênio, está envolvido na gravidez. Androgênios e estrogênios são necessários para o desenvolvimento de características sexuais secundárias masculinas e femininas, respectivamente. Glicocorticoides são essenciais na resposta ao estresse, promovendo gluconeogênese e a degradação de proteínas e lipídios, enquanto que os mineralocorticoides, principalmente androsterona, aumentam a reabsorção de sódio e a excreção de potássio e hidrogênio nos rins, aumentando a pressão e o volume sanguíneos. (MURRAY, 2013).

Estes hormônios são sintetizados nas gônadas (estrogênios, androgênios) ou no córtex das glândulas adrenais (gluco- e mineralocorticoides). As pequenas diferenças estruturais entre eles permitem que interajam com receptores específicos, desencadeando respostas fisiológicas diferentes. (NETTO, 2008). A conversão de colesterol em hormônios esteroides envolve uma série de hidroxilações que ocorrem na membrana do retículo

endoplasmático, mais especificamente no cito cromo P450. Todas essas hidroxilações consomem NADPH e O₂. Um oxigênio proveniente de O₂ forma o grupo hidroxila no substrato e a outra forma água. As enzimas que catalisam este tipo de reação são chamadas de monooxigenases.

O colesterol contém 27 carbonos enquanto que os hormônios esteroides contém somente 21. Assim, a primeira etapa necessária na síntese de hormônios esteroides é a remoção de uma unidade 6C da cadeia lateral do colesterol para formar pregnenolona, a precursora de todos os outros hormônios esteroides. (MARZZOCO, 2012).

A VITAMINA D

A síntese de vitamina D ocorre na pele na presença de luz solar, e somente dependente dos raios UVB (raios que também causam câncer de pele). A vitamina D, que tem o colesterol como precursor, exerce uma função importante no controle do metabolismo do cálcio e do fósforo. A sua síntese é influenciada por fatores como a latitude, a estação, a poluição aérea, a área de pele exposta, a pigmentação, a idade, etc. Algumas de suas funções são assegurar o funcionamento correto dos músculos, nervos, coagulação do sangue, crescimento celular e utilização de energia. Tem sido proposto que a vitamina D é também importante para a secreção de insulina e prolactina, resposta imunitária e ao stress, síntese da melanina e para a diferenciação das células da pele e do sangue. (NETTO, 2008).

O colesterol se converte em 7-desidrocolesterol e é fotolisado pela luz ultravioleta originando previtamina D₃, que se isomeriza espontaneamente em vitamina D₃ (colecalciferol). O colecalciferol se converte em calcitriol (1,25-diidroxicolecalciferol), o hormônio ativo, por reações de hidroxilação no fígado e nos rins. Embora a vitamina D não seja um esteroide, ela se comporta de maneira análoga a eles, ligando-se a um receptor similar aos receptores dos esteroides e formando um complexo que funciona como um fator de transcrição, regulando a expressão de genes. (NETTO, 2008).

Sempre que ouvimos falar dos males do LDL, entre os médicos e outros especialistas da área de saúde, é sempre referido como o “colesterol ruim”, eles o fizeram porque acreditavam que fosse o colesterol que causava a acumulação de placa em nossas artérias. O LDL, entretanto, não é colesterol; é a partícula (lipoproteína de baixa densidade) que contém o colesterol e o carrega (e também os triglicerídeos) pela corrente sanguínea. A terminologia “Colesterol ruim” só é um problema porque os pesquisadores que estudam esses assuntos hoje afirmam que não é o colesterol carregado pela LDL o culpado pelas doenças

cardiovasculares, mas, na verdade, a própria partícula de LDL e outras partículas similares. O colesterol parece ser um subproduto inocente. Para complicar a questão, nem todas as partículas de LDL parecem ser igualmente nocivas, ou “aterogênicas”, que é o termo usado pelos especialistas para descrever algo que causa ou agrava a aterosclerose. Algumas das partículas de LDL em nossa circulação são grandes e leves, outras são pequenas e densas, e há gradações entre elas. As partículas de LDL pequenas e densas parecem ser as aterogênicas, as que queremos evitar. Elas atravessam as paredes de nossas artérias e começam o processo de formar placas. As partículas de LDL grandes e leves parecem ser inofensivas. Isso é importante porque as dietas ricas em carboidratos não só diminuem o HDL e elevam os triglicérides, como também tornam as partículas de LDL pequenas e densas. Esses três efeitos aumentam nosso risco de doenças cardiovasculares. Quando comemos dietas com alto teor de gordura e evitamos carboidratos, o oposto acontece: o HDL aumenta, os Triglicérides diminuem e as partículas de LDL na circulação tornam-se maiores e mais leves.

Isoladamente e em conjunto, essas mudanças *diminuem* nosso risco de ter um ataque cardíaco. Então, o que parece ser algo ruim, segundo a ciência dos anos 1970 (o efeito da gordura saturada sobre o colesterol LDL), é novamente algo bom, segundo a ciência de 2010 (o efeito Da gordura saturada sobre a própria partícula de LDL).

AS LIPOPROTEÍNAS

São moléculas que transportam o colesterol no sangue as LDL levam o colesterol do fígado para os tecidos, cerca de 70% de todo o colesterol que circula no sangue. São pequenas e densas o suficiente para se ligarem às membranas do endotélio (revestimento interno dos vasos sanguíneos.) Por esta razão, as LDL são as lipoproteínas responsáveis pela aterosclerose deposição de placas lipídicas (ateromas) nas paredes das artérias consequentemente, níveis elevados de LDL estão associados com os altos índices de doenças cardiovasculares, essa opinião totalmente ultrapassada ainda empurrada goela abaixo por algumas comunidades científicas e médicas e meios de comunicação também relacionando a gordura saturada é ruim para o coração em particular, está forma de gordura (encontrada entre outras coisas na carne ovos laticínios, coco, etc.) é dito que como alimento capaz de aumentar os níveis de colesterol, assim por sua vez aumentaria o nosso risco de doença cardíaca (promovendo a obstrução das artérias) ou seja causando aterosclerose, sendo que na verdade o impacto que

essa gordura saturada causa nos níveis de colesterol é positivo, e caso realmente venha a ter um aumento do LDL, na verdade acontece a conversão do VLDL (que apresenta pontos negativos na saúde do sistema cardíaco) para o LDL que não possui alguma relação com doenças, pois ele melhora o perfil lipídico do sangue. Mas o que é realmente engraçado perante estes estudiosos é a questão que estes chamam de “paradoxo francês”, que ganhou tal nome devido os dados que os franceses consomem 60% mais queijo, 3 vezes mais porco, 4 vezes mais manteiga e o dobro de gordura saturada quando comparado aos americanos e as mortes por doença são 66% menores quando comparados aos americanos, ou seja, não existe nada relacionado. Porém, afinal o colesterol seria herói ou vilão? Vivemos em um mundo onde a medicina é a ciência das verdades transitórias, tamanha é a velocidade das novas descobertas científicas. O problema é que quando esses achados são negligenciados por interesses exclusivos, que sempre visam tudo menos a saúde, pois a doença é bem mais lucrativa onde temos por vários meios de comunicação, manipular a população leiga a acreditar em falácias e perpetuá-las ao longo das gerações, no caso do nosso querido colesterol muitas das vezes tachado como vilão, chega a impressionar como uma molécula tão valiosa é mal interpretada, tida como a principal responsável pelas moléstias cardiovasculares, um médico pode até passar uma bateria de exames, mas se não constatar o colesterol o paciente acha que o *check-up* não é válido.

É muito comum ouvir as pessoas dizerem “minha saúde está ótima, meu colesterol está de primeira”, é aí onde mora o perigo, pois o colesterol é a essencial à imunidade, estrutura celular, síntese hormonal etc., sendo muito mais preocupante em níveis mais baixos do que elevados. Estudos americanos apontam que 70% das pessoas internadas por infarto, apresentaram os níveis de LDL considerados normais ou seja abaixo de 100, sabe-se que há algum tempo que o verdadeiro vilão por traz das doenças cardiovasculares é a inflamação silenciosa, e seus marcadores mais importantes são as homocisteínas, IL6, PCR e etc. e não o colesterol, mas delas ninguém parece se interessar. Espero ansiosamente o dia em que os pacientes cheguem em um consultório médico e os perguntem “doutor, como está minha homocisteína?”, até lá somos ridiculamente obrigados a conviver com um consumo alto de estatinas e ouvir pessoas dizerem para não comer ovo por que aumenta o colesterol, mas uma coisa é certa, o tempo passa e a roda gira.

CONCLUSÃO

Com este trabalho chegamos à conclusão que o colesterol é composto de esteroides onde a taxa de um adulta chega a 800 mg de colesterol por dia que corresponde a 70% do colesterol total, por muitos anos foi se dito que o LDL era o vilão principal ou seja o responsável por doenças coronarianas, todavia o tempo passou e agora através deste trabalho podemos observar que não é bem assim essa verdade ainda passada erradamente causando medo nas pessoas através de uma informação desatualizada por partes dos profissionais de saúde os quais deveriam estar mais atentos pra evolução científica onde deixamos de dar a verdadeira importância ao que interessa uma vez que os marcadores das doenças coronárias são as homocisteínas IL6,PCR etc. e não o colesterol, mais delas ninguém parece se interessar. Espero ansiosamente o dia em que os pacientes cheguem em um consultório médico e perguntem ao profissional como anda as suas homocisteínas enquanto isso não acontecer continuaremos a ter que engolir informações equivocadas por partes de profissionais desatualizados.

REFERÊNCIAS

IV DIRETRIZ BRASILEIRA SOBRE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE DEPARTAMENTO DE ATEROSCLEROSE DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia** - Volume 88, Suplemento I, abril 2007.

NELSON, D. L.; COX, M. Lehninger – **Princípios de Bioquímica**. 3º edição. São Paulo: Sarvier, 2002.

MARDOCCO, A.; TORRES, B. B. **Bioquímica básica**. 3º edição. Rio de Janeiro: editora Guanabara Koongam, 2007.

MARZZOCO, A. **Bioquímica Básica**. 2ª edição. Editora: Guanabara Koogan, 2012.

MURRAY, R. K. **Bioquímica Ilustrada de Harper**. 29ª edição. Editora McGraw-Hill 2013.

NETTO, A. U. A **Biossíntese do colesterol.** MEDICINA P2, 2008.

NELSON, D. L.; COX, M. Lehninger – **Princípios de Bioquímica.** 3ª edição. São Paulo: Sarvier, 2002.