

Deficiencia de Colesterol: Un nuevo factor común en Autismo

El suplementar con colesterol revierte muchos síntomas de autismo en SLOS. Esta deficiencia es también común en Autismo “Regular”

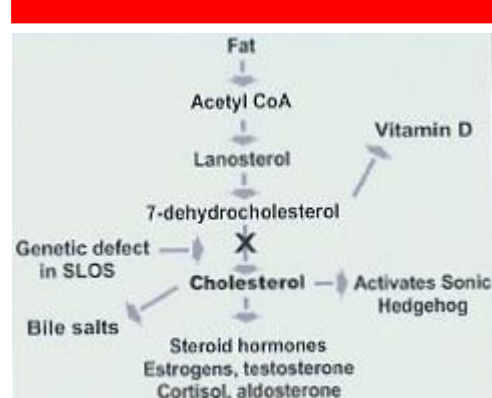
El Dr. Richard Kelly, medico investigador de la Universidad John Hopkins, ha encontrado junto con sus colegas, que los síntomas autistas presentes en el trastorno genético SLOS se revierten rápidamente luego de suplementar colesterol en la dieta. Algunas de las mejoras son: capacidad de dormir toda la noche, desaparición de conductas aberrantes, aprender a caminar, inicio de lenguaje y mejor respuesta social. Además otros beneficios de suplementar con colesterol incluyeron una reducción en la frecuencia de infecciones, reducción de erupciones cutáneas, reducción de conductas auto agresivas, mejora de la tonicidad muscular, disminución de alteraciones táctiles, aceleración de crecimiento y una mejora general. Los padres han notado una notable disminución en las conductas autistas e incluso algunos adultos presentaron lenguaje por vez primera - esto después de solo días tomando suplementos de colesterol. Estos cambios se notaron aún antes que se observaran cambios en los valores de colesterol en la sangre, lo que indica que dichas mejorías podían ser debidas a la formación de derivados del colesterol como hormonas esferoides o sales biliares.

Síndrome SLOS y Autismo

El síndrome Smith-Lemli-Opitz (SLOS) es un desorden autosómico recesivo asociado con autismo, múltiples malformaciones y retraso mental, y que fue descrito inicialmente por Smith Lemli y Opitz. El síndrome es causado por la deficiencia de 7-dehidro-colesterol (7DHC) reductasa, la enzima responsable de catalizar el paso final en la síntesis del colesterol indicada en una manera simplificada del metabolismo del colesterol en la página 2; como resultado de la deficiencia de esta enzima el 7-dehidro-colesterol se acumula y el nivel de colesterol disminuye dramáticamente. Aunque algunos niños con SLOS tienen anormalidades físicas severas, muchos se ven afectados moderadamente y sus conductas autistas son su mayor anormalidad. Debido a que la prueba biomédica para este trastorno no se hace a menudo, es posible que haya muchos niños con SLOS con pocas anormalidades físicas y el diagnóstico no se efectúe. Como resultado de la deficiencia de esta enzima, los pacientes con este transtorno tienen niveles muy bajos de colesterol pero niveles extremadamente altos de 7-dehidrocolesterol. Una persona con SLOS presentó el valor mas bajo de colesterol médico en suero (< 1mg/dL) mientras que los valores promedio en los Estados Unidos fluctúan entre 150-250 mg/dL.

Debido a que los valores de colesterol son insuficientes en una persona con SLOS, virtualmente no se puede producir ninguna de las hormonas esferoides ni las sales biliares derivadas del colesterol; sin embargo se pueden producir formas anormales de estas hormonas en su lugar. Es importante notar que el colesterol es un elemento esencial en la mielina, que es el material aislante necesario para la unción nerviosa (especialmente en el cerebro). Los pacientes con SLOS presentaron variaciones en su funcionamiento cognitivo que variaba desde el limítrofe hasta el retraso mental severo. También es común en ellos el presentar hiper reactividad sensorial, tales como irritabilidad, retraso y deficiencias en el lenguaje, anormalidades del sueño, conductas auto agresivas y conductas autistas. En un estudio realizado, casi el 50% de los niños con SLOS cumplen con el criterio del manual DSM-IV para autismo mientras que en otro, el 86% de los pacientes con SLOS tenían un trastorno dentro del espectro. Muchas de las anormalidades del SLOS

Formación del colesterol



Debido a que los valores de colesterol son insuficientes en una persona con SLOS, virtualmente no se puede producir ninguna de las hormonas esferoides ni las sales biliares derivadas del colesterol; sin embargo se pueden producir formas anormales de estas hormonas en su lugar. Es importante notar que el colesterol es un elemento esencial en la mielina, que es el material aislante necesario para la unción nerviosa (especialmente en el cerebro). Los pacientes con SLOS presentaron variaciones en su funcionamiento cognitivo que variaba desde el limítrofe hasta el retraso mental severo. También es común en ellos el presentar hiper reactividad sensorial, tales como irritabilidad, retraso y deficiencias en el lenguaje, anormalidades del sueño, conductas auto agresivas y conductas autistas. En un estudio realizado, casi el 50% de los niños con SLOS cumplen con el criterio del manual DSM-IV para autismo mientras que en otro, el 86% de los pacientes con SLOS tenían un trastorno dentro del espectro. Muchas de las anormalidades del SLOS

respondieron notablemente a los suplementos de colesterol. Si el autismo es prevalente en SLOS, y los síntomas autistas mejoran con suplementar colesterol, entonces otras anomalías bioquímicas severas que lleven a una desmielinización deben explorarse como posibles causas de autismo.

Dosis de Colesterol para el tratamiento del SLOS

Las dosis de colesterol que se usaron en estudios clínicos han variado desde 20 hasta 300 mg/Kg de peso/día y en algunos estudios sobre el síndrome SLOS también se incorporaron ácidos de bilis a la dieta. En los primeros estudios se utilizaron 50 mg /Kg de colesterol puro cristalino mostrando resultados beneficiosos, otras opciones de suplementar colesterol incluyen la yema de huevo, la crema batida y la nata. Una yema de huevo contiene aproximadamente 250 mg de colesterol, por lo que un adulto de 100 Kg con SLOS tendría que consumir 40 yemas de huevo al día para lograr la dosis de colesterol de 100 mg/Kg al día. Además, las carnes de vísceras, como el hígado y los riñones, son bastante ricas en este compuesto. Por ejemplo un porción de hígado de res de 3 oz (85 g) contiene cerca de 372 mg de colesterol y una porción similar de un cerebro animal podría tener el triple de esa cantidad. En algunos de esos estudios, a los pacientes con SLOS se les administraron suplementos de colesterol purificado en vez de alimentos ricos en colesterol.

Beneficios de suplementar colesterol en SLOS

Kelley RT. Inborn errors of cholesterol biosynthesis. Adv. Pediatric 2000; 47 :1-53

- **Empiezan a caminar**
- **Empiezan a correr**
- **Mejoría en crecimiento**
- **Menos infecciones**
- **Disminución de la sensibilidad a luz UV**
- **Están más alertas**
- **Se detienen golpes en la cabeza**
- **Disminuye su defensividad táctil**
- **Incremento de sociabilidad**
- **Mejora conductual**
- **Lenguaje en adultos no verbales**
- **Personas con lenguaje dicen sentirse mejor**
- **Muchas mejoras en solo unos días con suplemento**
- **Disminuye irritabilidad**
- **Aumenta tono muscular**

Deficiencia de Colesterol: Común en el Espectro Autista regular también.

El Dr. Tierney y colegas Involucrados en SLOS querían determinar si la deficiencia de Colesterol también era común en el Autismo regular. Investigaron la Incidencia de deficiencia de colesterol en muestras de sangre de un grupo de pacientes con Trastornos del Espectro Autista (TEA) de familias donde más de un miembro presentaba un desorden del TEA, pero que no tenían SLOS. Utilizando cromatografía de gas y espectrometría de masa de alta exactitud se

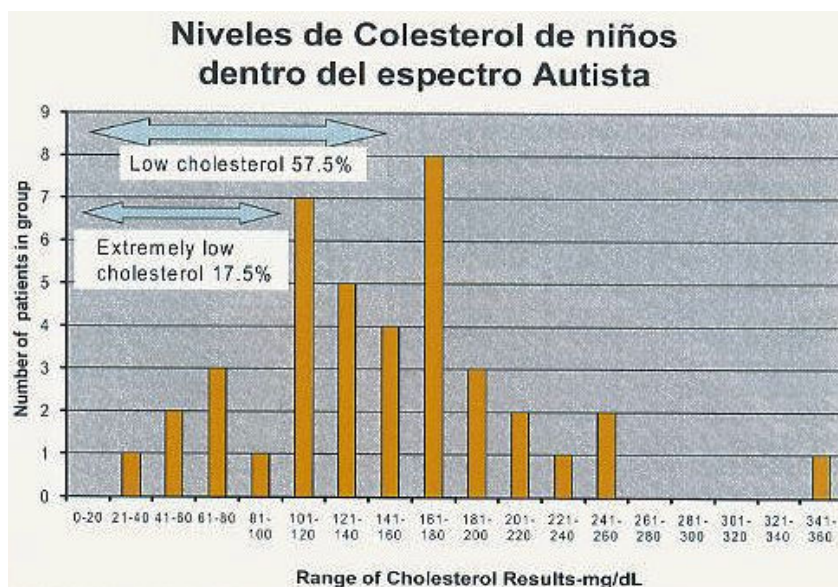
cuantificaron el colesterol, el 7-DHC y sus moléculas relacionadas en 100 muestras de sujetos con TEA. Aunque ninguna muestra tenía valores consistentes con SLOS, 19 muestras (19%) tenía valores de colesterol total menores a 100 mg/dl valores mucho más bajos que los presentados en niños regulares de la misma edad. Además, encontraron que el colesterol era bajo, no por un excesivo desdoblamiento, si no por una deficiente producción.

Este trabajo fue confirmado por el Laboratorio Great Plains donde se practicaron pruebas de colesterol a 40 niños con TEA (Ver gráfica). En este estudio como en el del Dr. Kelly, se encontraron valores extremadamente bajos, Incluso por debajo del percentil 5 (menos de 100 mg/dl) y que fue

COLESTEROL: el bueno, el feo, el malo

determinado en un estudio a nivel nacional por el Centro de Control de Enfermedades y los resultados de ambos estudios fueron muy similares, el porcentaje de los valores muy bajos del Laboratorio Great Plains fue de 17.5% contra 19% de los valores bajos del estudio de Tierney. Asimismo, el 57.5% tuvo niveles de colesterol menores a 160 mg/dL. NIH concluyó en 1990 a partir de un meta análisis de 19 estudios que los hombres y mujeres (en menor grado) con un nivel de colesterol en suero menor a 160 mg/dL. Tenían una tasa de mortalidad de aproximadamente entre 10% y 20% en comparación con los que tenían niveles entre 160 y 199 mg/dL. En resumen, las personas con estos niveles bajos de colesterol son más propensos a morir de cáncer (pulmón y sangre), problemas respiratorios y digestivos, muerte violenta (suicidio y trauma) y derrame hemorrágico. Es interesante el hecho que en el estudio del Laboratorio Great Plains solamente un niño en el espectro autista tuvo un valor extremadamente alto de colesterol, con valor superior a 340 mg/dL

El concepto de "bueno" y "malo" que se le da a las sustancias alimenticias, depende del sistema de cada individuo. La mayoría de la información que el público recibe es demasiado simplificada. Para una persona que está muriendo de sed en el desierto cualquier agua es buena; una persona que come desafío osa tomar dos galones de agua el ingerir un vaso más de agua podría sea fatal. El concepto de colesterol bueno y malo es similar a la analogía del agua.



El tipo de colesterol que está asociado con una alta densidad de lipoproteínas ayuda a remover el colesterol de ciertos tejidos, este está catalogado como "colesterol bueno" o como HDL (Lipoproteínas de Alta Densidad). El tipo de colesterol que está asociado con baja densidad de lipoproteínas y el cual transporta el colesterol a los tejidos, este denominado como "colesterol malo"

o como LDL (Lipoproteína de baja densidad). En caso de que los tejidos de un individuo tengan deficiencia o necesidad de colesterol tanto el colesterol LDL como el HDL son buenos para esta persona.

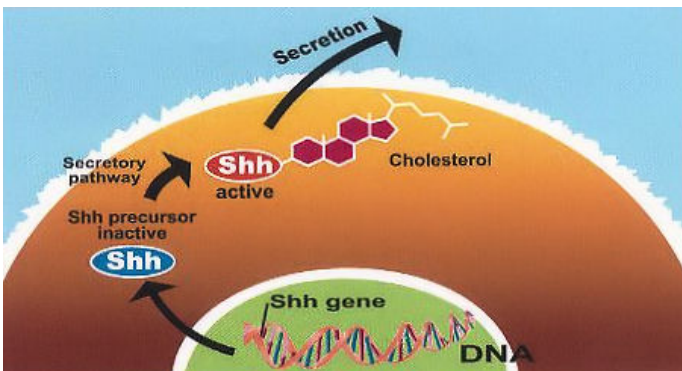
Por lo tanto, un suplemento de colesterol purificado no puede ser "bueno" ó "malo" y el cuerpo lo distribuirá a las partes del cuerpo que más lo necesiten. Si el individuo tiene niveles adecuados de colesterol, no se necesitará suplementación adicional.

Las anomalías en el metabolismo del colesterol se presentan en el SLOS, el cual perjudica la función de la proteína que se denomina con el extraño nombre de "sonic hedgehog". El nombre de Sonic hedgehog (SHH) se le da por el conocido personaje del popular juego de video Sega Génesis. El gen original de hedgehog fue encontrado en la mosca de fruta (*Drosophila*) y fue llamado así por la apariencia de la mosca mutante, en la cual los embriones están cubiertos por espinas puntiagudas pareciéndose a Sonic Hedgehog. Las primeras dos clases de proteínas de hedgehog fueron denominadas por ciertas especies de hedgehogs y a la tercera se le dio el nombre del popular video juego. El colesterol debe vincularse al SHH, para que este pueda funcionar adecuadamente. Además algunas formas de SHH tienen ambos colesterol y los ácidos grasos palmíticos adjuntos a la proteína, (el ácido palmítico se requiere para la producción de la proteína soluble Hedgehog). El colesterol adjunto activa la proteína sonic, sin una cantidad de colesterol adecuado la función de la proteína SHH no es adecuada.

¿Existe una conexión entre el SHH, el Autismo y el colesterol?

Beneficios del colesterol en la dieta alimenticia

Cada día la suplementación con comidas altas en colesterol tales como la yema de huevo, pueden probar ser una terapia de gran utilidad, la cual puede ser utilizada por algunos meses en niños con autismo quienes tienen niveles de colesterol por debajo de 160 mg/dL. Desafortunadamente la alergia al huevo es muy común en niños con autismo y podría aumentar con una dieta de huevos e incluso podría ser difícil para aquellos niños a los que no les gusta el huevo. Aunque los niveles elevados de colesterol en suero sanguíneo están asociados con enfermedades del corazón, los niveles que están bajos (por debajo del 160 mg/dl) están asociados con un comportamiento violento, con el suicidio, la depresión, la ansiedad, el desorden bipolar, la enfermedad de Parkinson y el aumento de mortalidad por cáncer. Como una extrañeza el colesterol elevado nos protege de algunas enfermedades infecciosas como tuberculosis, el cual no es común en Estados Unidos desde la Gran Depresión, durante la cual había una escasez sustancial de alimentos altos en colesterol por el problema financiero. Los vegetarianos tienen mayor incidencia de contraer tuberculosis, que las personas que comen carne. Es posible que el énfasis que se le ha dado a la dieta baja en colesterol esté asociado con



el reciente aumento de casos de tuberculosis. Los niveles bajos de colesterol también están asociados con la deficiencia de manganeso, la enfermedad celiaca, el hipertiroidismo, las enfermedades del hígado, la absorción inadecuada y la desnutrición. Las mujeres embarazadas con niveles de colesterol bajo son dos veces más propensas a tener bebés prematuros o con necesidades especiales.

El colesterol LDL (llamado colesterol malo) protege a los humanos contra las infecciones. La bacteria mortal estafilococos produce endotoxinas que tienen la habilidad de matar a las células humanas incluyendo a los glóbulos rojos. Se descubrió que el LDL protege a los glóbulos rojos humanos, de los efectos tóxicos de las endotoxinas mientras que el HDL no es protector. Un estudio en la Universidad de Pittsburgh encontró que hombres jóvenes y de mediana edad que tenían colesterol LDL por debajo de 160 mg/dl, tenían una cantidad

significativamente baja de glóbulos blancos que aquellos hombres con los niveles de colesterol LDL por encima de 160 mg/l.

Funciones de la proteína Sonic Hedgehog (SHH)

- Juega un papel central en los patrones de desarrollo, especialmente del sistema nervioso y el sistema óseo
- Es importante en el crecimiento y la diferenciación de la variedad de células, incluyendo el desarrollo de las células T en el timo
- Las neuronas Purkinje secretan SHH para sostener la división de las granulas de las neuronas precursoras de la capa externa en el desarrollo cerebral. Un desarrollo cerebral anormal y un desarrollo específico de las células han sido asociados con autismo

Evaluando los niveles de colesterol, transporte de las proteínas de colesterol y Homocisteína en el Laboratorio Great Plains

El Laboratorio Great Plains ha desarrollado una prueba especial de colesterol que ayuda a determinar si hay deficiencias del este compuesto o si hay anomalías presentes en el transporte de este elemento. Este panel incluye los siguientes indicadores: niveles totales de colesterol, apolipoproteína A-I, apolipoproteína B, Lipoproteína (a) y homocisteína. Las lipoproteínas están involucradas en el colesterol, los lípidos y el transporte de la vitamina E.

Niveles Totales de Colesterol: El total del colesterol evalúa todos los tipos de colesterol incluyendo el esterificado y el libre. Los niveles bajos (generalmente valores más bajos de 160 mg/dL) están asociadas con enfermedades genéticas del metabolismo del colesterol tales como SLOS, enfermedad de Tánjer y abetalipoproteínemia. Los valores bajos son más comunes en el hipertiroidismo, las enfermedades del hígado, la absorción inadecuada, la desnutrición, el autismo, el comportamiento violento, la enfermedad celiaca, la ansiedad, el desorden bipolar, el alcoholismo, el cáncer de en el pulmón, el suicidio, la depresión y la obesidad, asociada con la infección humana de adenovirus 36. En la China, donde los niveles de colesterol son mucho más bajos que en el mundo occidental, las infecciones del virus de hepatitis B son ubicuas. Las personas que son portadoras de la hepatitis B, pero no los individuos con hepatitis B erradicado, tienen niveles de colesterol significativamente bajos, a comparación de aquellos que no son portadores, sugiriendo la relación causa-efecto. Los niveles elevados de colesterol están asociados con aterosclerosis.

¿Un cese al fuego ante la guerra contra el colesterol?

El médico Richard Kelly, habla sobre el papel del colesterol en el tratamiento SLOS:

"Los abundantes descubrimientos engendrados por aquellos experimentos de argumentación natural que hasta el momento no son reconocidos como los efectos benéficos del colesterol, especialmente en niños y deberíamos considerar muy cuidadosamente los efectos adversos de la popular guerra en contra del colesterol los cuales podrían tener efectos en el desarrollo prenatal y postnatal de los niños"

Citado de los errores de la biosíntesis del colesterol del Dr. Kelly R. Adv. Pediatr. 2000;47:1-53

Apolipoproteína A-I (Apo A-I): el principal compuesto de la proteína HDL (lipoproteína de alta densidad). Este compuesto tiene aproximadamente el 65% del contenido total de la proteína HDL. La Apo A-I activa el colesterol de la lecitina aciltransferasa, la cual cataliza la esterificación del colesterol. El colesterol esterificado puede ser transportado al hígado, metabolizado y excretado. Los niveles de Apo A-I disminuyen durante una infección.

Apolipoproteína B (Apo B): El principal compuesto de la proteína LDL (lipoproteína de baja densidad). Este compuesto tiene aproximadamente el 95% del contenido total de la proteína LDL. La Apolipoproteína influye en la reacción con los receptores de LDL, en el hígado y en las paredes celulares que están involucradas en el transporte del colesterol, del hígado a las células. Recientemente el Instituto de la Mente descubrió que los niveles bajos de Apo B están asociados con el autismo. La LDL tiene efectos protectores contra las endotoxinas del mortal estafilococos.

Los niveles bajos de la apolipoproteína B están asociados con autismo; los niveles más bajos han sido encontrados en autistas poco funcionales

Lipoproteína (a): Consta de dos componentes: la lipoproteína de baja densidad (LDL) y la glicoproteína, las cuales están vinculadas por un puente disulfuro. Los niveles elevados han sido asociados con factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoide. Los niveles bajos también han sido encontrados en aquellos pacientes con autismo

Homocisteína: es un Amino Acido que contiene azufre el cual puede ser convertido en metionina por la síntesis de este o por betaine metil transferasa. El papel de la homocisteína en la aterosclerosis llamó la atención después de encontrar aterosclerosis masiva en pacientes jóvenes con la enfermedad genética homocistinuria. La síntesis de la metonina requiere del derivado del ácido fólico 5-metil tetrahidrofolato. Anormalmente, niveles elevados de este componente han sido reportados en infartos cerebrales, enfermedades cardiovasculares y en la enfermedad de Alzheimer. Tanto los niveles bajos como los niveles altos han sido reportados en autismo.

¿Por qué el cerebro necesita colesterol?

- Existe una correlación directa entre la concentración de colesterol en el cerebro, particularmente en la mielina, y sus funciones.
- El cerebro es el órgano más rico en colesterol en el cuerpo.
- En el sistema nervioso central (CNS), esencialmente todo el colesterol (99.5%) es libre o se encuentra en forma inesterificada (no ácidos grasos adjuntos).
- La mayoría (70%) del colesterol presente en el CNS parece concentrarse en la cubierta de la mielina (el material que aísla las fibras nerviosas) y en las membranas de plasma de los atrociitos (apoya a las células del cerebro), también en las neuronas.
- La mitad de la materia blanca, la cual contiene axones nerviosos que permiten la transmisión de señales cerebrales, puede estar compuesta del colesterol que se encuentra en la mielina.