



Artículo de revisión

Bases genéticas de la variación en los niveles plasmáticos de HDL-colesterol

María Teresa Villarreal Molina*

* Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

Correspondencia:

Dra. María Teresa Villarreal Molina.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga Núm. 15, Colonia Sección XVI. Tlalpan 14000 México, D.F., México.

Fecha de recepción: 16-Febrero-2007

Fecha de aceptación: 11-Enero-2008

Resumen

Se sabe que existe una relación inversa entre los niveles plasmáticos de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y el riesgo de cardiopatía isquémica. Se calcula que entre 40 y 60% de la variación en los niveles de las HDL está determinada genéticamente y existe evidencia de que más de 50 diferentes genes podrían participar en la regulación de este rasgo fenotípico. Se han utilizado básicamente 2 estrategias para buscar genes que regulan los niveles plasmáticos de HDL: a) búsqueda de asociaciones con genes candidatos conocidos por participar en el metabolismo de las HDL; y b) búsqueda de otros genes mediante el escrutinio completo del genoma con el análisis de loci para rasgos cuantitativos. Estas estrategias han aportado evidencia de la participación de genes como ABCA1, APOA1, LCAT, CETP, LIPC, LPL y PON1 en este rasgo fenotípico en diferentes poblaciones incluyendo a México-Americanos. Recientemente se encontró que la variante R230C del gen ABCA1 es frecuente en la población mestiza mexicana, y que es un alelo de riesgo para presentar hipoproteínaemia. Esto representa un campo enorme de investigación de vital importancia para la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis y la cardiopatía isquémica en nuestro país.

Palabras clave: Lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), hipoproteínaemia, gen, ABCA1, polimorfismo de un solo nucleótido (SNP).

Revista de Endocrinología y Nutrición 2008; 16(1): 32-41

Abstract

The inverse relationship between high density lipoprotein (HDL-C) plasma levels and coronary heart disease risk is well known. Several studies have estimated that between 40 and 60% of the variation of HDL-C levels is determined by genetic factors, and more than 50 genes may play a role in this trait. Basically 2 strategies have been used to seek genes that may play a role in the regulation of plasma HDL-C levels: a) association studies analyzing variations in candidate genes known to participate in HDL-C metabolism; and b) whole genome scans for quantitative trait loci (QTLs). These strategies have demonstrated the role of several genes as ABCA1, APOA1, LCAT, CETP, LIPC, LPL and PON1 in several populations, including Mexican-Americans. Recently several genes involved in reverse cholesterol transport have been tested for association with HDL-C levels in the Mexican-Mestizo population, where the R230C variant of the ABCA1 gene was found to be a risk allele for hypoproteínaemia. This area of research is broad and of vital importance for the prevention and treatment of atherosclerosis and coronary heart disease in Mexico.

Key words: High density lipoproteins (HDL), hypoproteínaemia, gene, ABCA1, single nucleotide polymorphism (SNP).

Revista de Endocrinología y Nutrición 2008; 16(1): 32-41

INTRODUCCIÓN

A pesar de los grandes avances en la prevención y el tratamiento de la cardiopatía isquémica, esta enfermedad sigue siendo una de las principales causas de muerte en países desarrollados y también en México.^{1,2} Los estudios epidemiológicos prospectivos han demostrado que existe una relación inversa entre los niveles plasmáticos de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y la incidencia de enfermedad arterial coronaria (EAC). Así, el factor de protección más poderoso para la cardiopatía isquémica independiente de los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), son los niveles plasmáticos altos de HDL-C.³⁻⁶ Los individuos con niveles de HDL-C entre 6 y 7 mg/dL mayores al promedio tienen un riesgo 20 al 27% menor de presentar EAC, y se calcula que un incremento de 1 mg/dL de HDL-C puede reducir el riesgo de EAC en un 2 al 3%, independientemente de los niveles plasmáticos de LDL-C.⁷

Los mecanismos por los cuales las HDL previenen la aterosclerosis y confieren protección contra la cardiopatía isquémica son varios. La propiedad antiaterogénica más conocida de las HDL tiene que ver con su papel preponderante en el transporte reverso del colesterol, que es el proceso por el cual el colesterol es transportado desde los tejidos periféricos hacia el hígado, donde puede ser excretado a través de la bilis.⁸ Las HDL también tienen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antitrombóticas, mejoran la función endotelial y reducen la retención de lipoproteínas en las arterias.⁹ Además, muchos estudios recientes han demostrado que el incrementar los niveles de HDL-C no sólo previene la aterosclerosis, sino que incluso la puede revertir.¹⁰⁻¹² Aún más, las partículas de HDL tienen la capacidad de proteger directamente el miocardio isquémico de la lesión por reperfusión *in vivo*.¹³ Así, actualmente los esfuerzos terapéuticos para prevenir o revertir la aterosclerosis se han enfocado en buscar estrategias que incrementen los niveles plasmáticos de HDL-C.

Se sabe que los niveles plasmáticos de HDL-C son un rasgo complejo, que resulta de la interacción de numerosos factores ambientales y variantes alélicas de muchos genes. En la mayoría de los estudios realizados en gemelos monocigotos, se ha encontrado que entre 40-60% de la variación en los niveles de las HDL está determinada genéticamente,¹⁴ y existe evidencia de que más de 50 diferentes genes podrían participar en la regulación de este rasgo fenotípico.¹⁵ Por otro lado, se conocen algunos factores fisiológicos y ambientales que disminuyen los niveles de HDL-C, como los niveles de triglicéridos,¹⁶ la resistencia a la insulina¹⁷ y el tabaquismo;¹⁸ así como factores que incrementan los niveles de HDL-C como el consumo de alcohol¹⁹ y el ejercicio.²⁰ Sin embargo, hay evi-

dencia de que menos del 50% de la variación tanto inter como intraindividual en los niveles de HDL se explica por estos factores de predicción establecidos.²¹ Así, aún falta mucho por entender sobre los factores genéticos, ambientales y las interacciones entre estos factores que regulan los niveles plasmáticos de las HDL.

ESTRATEGIAS PARA BUSCAR GENES QUE REGULAN LOS NIVELES DE HDL-C

Se han utilizado básicamente 2 estrategias para buscar genes que regulan los niveles de HDL-C: 1) el estudio de genes candidatos conocidos por tener un papel en el metabolismo de las HDL-C y 2) el escrutinio de todo el genoma para buscar nuevos genes mediante el análisis de loci para rasgos cuantitativos (QTLs por sus siglas en inglés "quantitative trait loci"). Al identificar variantes polimórficas de estos genes, se busca confirmar su participación en el rasgo fenotípico mediante estudios de asociación caso-control. Aunque los estudios de asociación han permitido confirmar de manera irrefutable la participación de alrededor de 50 genes y sus variantes alélicas en diferentes enfermedades multifactoriales,^{22,23} esta estrategia tiene limitaciones que deben tomarse en cuenta: los resultados de estos estudios de asociación suelen diferir de acuerdo a la población estudiada;²⁴⁻²⁶ en poblaciones genéticamente heterogéneas como la nuestra, pueden dar resultados falsos positivos si existe estratificación de la población;^{27,28} y si el alelo en estudio tiene una baja frecuencia y/o un efecto relativamente pequeño, se necesitan muestras demasiado grandes (decenas de miles de casos y controles) para tener un poder estadístico adecuado, pudiendo dar resultados falsos negativos.²⁹ El papel de muchos de los genes candidatos en la regulación de los niveles de HDL-C no ha sido estudiado, y es posible que varios de estos genes tengan un efecto pequeño, contribuyendo de manera mínima y dependiendo además de su interacción con otros genes y con el medio ambiente. Así, entender la complejidad de las relaciones fenotipo-genotipo-ambiente es todo un reto para los investigadores. El hecho de que las interacciones entre variantes genéticas y variaciones ambientales son la principal causa de diferencias interindividuo en el metabolismo de lípidos, y que estas interacciones son dinámicas y cambian a lo largo de la vida del individuo, es el principal obstáculo para los estudios que buscan correlacionar fenotipos con genotipos.³⁰

A pesar de estas limitaciones, se ha confirmado la participación de cerca de 10 de estos genes en la regulación de los niveles de HDL-C en humanos,¹⁵ casi todos ellos responsables de enfermedades mendelianas que cursan con alteraciones en los niveles de HDL-C. Numerosos investigadores han buscado asociaciones de polimorfismos

de un solo nucleótido (SNPs) o haplotipos específicos de estos genes con niveles de HDL bajos o altos, y con la presencia o no de aterosclerosis y cardiopatía isquémica en diferentes poblaciones. Estudios tanto *in vivo* como *in vitro* han permitido confirmar que algunos de estos SNPs tienen un efecto funcional, y en algunos casos se ha logrado establecer la relación de determinado SNP con factores ambientales.

Algunos genes candidatos y sus polimorfismos

a) ABCA1

El gen ABCA1 (ATP-binding cassette transporter A1) es responsable de la enfermedad de Tangier, una entidad autosómica recesiva poco frecuente que cursa con niveles muy bajos de HDL-C (< 5 mg/dL), formación de depósitos de colesterol en macrófagos tisulares, y un riesgo alto de EAC prematura.³¹⁻³³ Los heterocigotos cursan con una enfermedad más leve conocida como hipo α -lipoproteinemia familiar, con herencia autosómica dominante. Este gen codifica una proteína de membrana dependiente de ATP, que transporta colesterol y fosfolípidos hacia las apolipoproteínas propias de las HDL.

Múltiples estudios tanto en humanos como en modelos animales han demostrado que ABCA1 es el principal determinante de los niveles plasmáticos de HDL.³⁴ Si bien las mutaciones que suprimen la función del gen son raras, ABCA1 es un gen con una gran cantidad de SNPs. Existe una gran cantidad de estudios buscando asociaciones de SNPs de ABCA1 con los niveles de HDL-C en diferentes poblaciones, con resultados controversiales.³⁵⁻⁴² Brunham y cols. investigaron el efecto funcional de varios SNPs *in vitro*, encontrando que las variantes I883M y S1731C disminuyen significativamente el flujo de colesterol, mientras que la variante V771M parece incrementarlo. Sin embargo, una de las variantes más estudiadas (R219K), asociada en muchos estudios a niveles más altos de HDL-C, no mostró diferencia alguna con el alelo silvestre.⁴³

Recientemente se ha utilizado otra estrategia que intenta identificar posibles SNPs funcionales, secuenciando las regiones del promotor proximal y codificadoras de algunos genes candidatos en individuos con fenotipos extremos, esto es en individuos con los niveles más altos y más bajos de HDL-C en una población.⁴⁴⁻⁴⁶ Utilizando esta estrategia, se ha encontrado que aproximadamente el 10% de los individuos con niveles bajos de HDL-C son heterocigotos para mutaciones del gen ABCA1. En conjunto, se concluye que tanto las mutaciones como los SNPs del gen ABCA1 contribuyen a la variación de los niveles de HDL-C y apo A-I en la población general.

Recientemente se encontró una variante probablemente funcional que es frecuente en la población mexicana

(R230C). Esta variante parece ser exclusiva de poblaciones amerindias ya que se ha identificado en mestizos mexicanos, yaquis, purépechas, mazahuas, mayas y Ojicrees canadienses, mientras que no se ha encontrado en poblaciones asiáticas, caucásicas y africanas. La presencia de esta variante en forma hetero u homocigota se asoció de una manera significativa no sólo a menores niveles de HDL en la población mexicana, sino también a obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2. Así, su alta frecuencia (18% de la población mestiza mexicana analizada la tiene en forma heterocigota, y 2% en forma homocigota) podría explicar en parte la alta incidencia de estas enfermedades en esta población.⁴⁷

b) Apolipoproteína A-I (ApoA-I)

La apo A-I es la principal proteína estructural de la partícula de HDL, y es primordial para su metabolismo. Esta proteína acepta a los lípidos transportados por la proteína ABCA1, formando partículas de HDL discoidales conocidas como pre- β_1 . Es también cofactor de la lecitina-colesterol acil-transferasa (LCAT), que esterifica el colesterol libre en la partícula de HDL naciente, para formar una partícula más grande y esférica. Apo A-I también es mediador de la interacción de las HDL con receptores celulares tales como el receptor basurero SRB1. Se han descrito numerosas mutaciones del gen APOA1 que causan reducción de los niveles de HDL-C de manera dosis-dependiente, con una virtual ausencia de HDL en los homocigotos, y niveles 50% menores a lo normal en los heterocigotos.⁴⁸ Para ciertas mutaciones se ha sugerido un efecto dominante negativo, ya que los heterocigotos muestran reducciones de los niveles de HDL hasta del 80%.⁴⁹ Es importante mencionar que a pesar de que las mutaciones en APOA1 bajan los niveles de HDL-C, no siempre se reporta aumento del riesgo de EAC.⁴⁷ Un caso particularmente interesante es la mutación R173C-Milano, que disminuye dramáticamente los niveles de HDL-C, pero que aparentemente causa una ganancia de función de la proteína mejorando sus propiedades antiaterogénicas.⁵⁰

Se han reportado más de 40 SNPs en el gen APOA1 humano, sin embargo no se ha encontrado asociación de estos SNPs con niveles de HDL-C en la población general. Este gen es parte de un conjunto de genes en el locus 11q23-24, conocido como "cluster" APOA1/C3/A4/A5. Recientemente, Hamon reportó que aunque múltiples SNPs en APOA1/C3/A4/A5 no tienen efectos sobre los niveles de lípidos cuando se consideran individualmente, al combinar esos SNPs definiendo genotipos de 2 SNPs se encuentran efectos significativos en los niveles de colesterol total, ilustrando la posible importancia de interacciones entre SNPs que no es considerada en la mayoría de los estudios.⁵¹

c) Lecitin-colesterol aciltransferasa (LCAT)

Esta enzima es responsable de sintetizar ésteres de colesterol (EC) en plasma,⁵² participando en la formación y maduración de las HDL-C. Esterifica al colesterol libre en la superficie de las partículas de HDL siendo activada principalmente por apo A-I.⁵³ Los EC quedan localizados en el centro de la partícula, aumentando su tamaño. Mutaciones en ambos alelos de LCAT que conllevan a una ausencia total de la actividad enzimática causan deficiencia familiar de LCAT (FLD), mientras que la ausencia de actividad enzimática en las HDL sin afectar la esterificación del colesterol en las LDL causa la enfermedad del ojo de pez (FED por sus siglas en inglés para Fish Eye Disease). Ambos fenotipos se caracterizan por niveles muy bajos de HDL-C, y la hipertrigliceridemia es un hallazgo frecuente pero no constante.⁵⁴ La FLD cursa además con opacidad corneal, anemia, proteinuria, hematuria e insuficiencia renal crónica; mientras que los individuos con FED sólo presentan opacidad corneal dependiente de la edad. Se ha reportado un riesgo aumentado de EAC en algunos pacientes, sin embargo esta asociación no es clara en todos los casos.⁵⁵

Los individuos que portan mutaciones en un solo alelo de LCAT presentan un fenotipo bioquímico intermedio, presentando niveles de HDL-C y apo A-I más bajos que individuos sin mutaciones, pero más altos que los homocigotos.⁵⁴ Así, aunque estas mutaciones son infrecuentes, podrían ser causa de hipo α -lipoproteinemia en algunos individuos.⁴⁴ Sin embargo, a pesar de su papel fundamental en el transporte reverso del colesterol y de causar enfermedad mendeliana que cursan con niveles muy bajos de HDL-C, este gen no parece ser importante en modular los niveles de HDL-C en la población general. Hasta el momento se han reportado 42 SNPs en el gen LCAT humano, pero ningún estudio ha encontrado asociaciones de SNPs o haplotipos con los niveles de HDL-C en diversas poblaciones caucásicas o en individuos de raza negra en Estados Unidos.^{44,56,57} Sin embargo, no puede descartarse que existan polimorfismos que pudieran ser importantes en otras poblaciones que aún no han sido estudiadas.

d) Proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP)

La deficiencia de CETP es la causa más frecuente de hiperlipoproteinemia en japoneses.⁵⁸ La CETP promueve la transferencia de EC presentes en las HDL hacia partículas que contienen apolipoproteína B (apo B) [lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)], a cambio de triacilglicerol. Así, la ausencia total de la función de CETP causa una falla en la transferencia de EC de las HDL a otras lipoproteínas, causando su acumulación en la subfracción 2, y una disminución de las concentraciones de LDL-C, que son partículas pequeñas y heterogéneas con baja afinidad por el receptor de

LDL. A pesar de la bien conocida relación inversa entre los niveles de HDL-C y el riesgo cardiovascular, la relación entre la deficiencia en la función de la CETP (en forma homo o heterocigota) y el riesgo cardiovascular es motivo de debate, ya que se ha reportado asociada tanto a longevidad como a riesgo aumentado de EAC. Cabe resaltar que la CETP afecta el transporte de colesterol y triacilglicerol en la circulación, y consecuentemente afecta la concentración y la composición de lipoproteínas tanto aterogénicas como anti-aterogénicas.⁵⁹ A este respecto, existe evidencia de que la función de CETP puede ser pro-aterogénica o anti-aterogénica dependiendo de las características metabólicas de cada individuo, como el nivel de actividad de lipasa hepática⁶⁰ o los niveles de triglicéridos.⁶¹

Uno de los polimorfismos más estudiados de este gen es el TaqIB localizado en el intrón 1 del gen. Este polimorfismo está en desequilibrio de ligamiento con un cambio de una C por una A en la posición -620 del gen (-C629A), que disminuye la actividad del promotor y por lo tanto la expresión del gen.⁶² Se ha asociado a mayores niveles de HDL-C y menor riesgo cardiovascular en varios estudios,⁶³⁻⁶⁵ aunque este hallazgo no fue consistente en otros.⁶⁶⁻⁶⁸ Por otro lado, el cambio de una valina por isoleucina en la posición 405 de la proteína (I405V) se ha asociado a menor actividad enzimática y mayores niveles de HDL-C en varios estudios.⁶⁹

e) Lipasa hepática (LIPC)

La lipasa hepática es sintetizada y secretada por el hígado, e hidroliza a los triglicéridos y fosfolípidos en las lipoproteínas de alta, intermedia (IDL) y baja densidad, transformándolas en partículas más pequeñas y más densas. Además de su actividad enzimática, es un ligando que promueve la entrada de remanentes de lipoproteínas que contienen apo B y HDLs a las células.⁷⁰ Así, una mayor actividad de LIPC se asocia a partículas de LDL más pequeñas, densas y más aterogénicas, así como a niveles más bajos de HDL₂-C. Sin embargo, la lipasa hepática puede ser pro-aterogénica o anti-aterogénica, dependiendo del equilibrio entre la producción de LDLs pequeñas y densas y la velocidad del transporte reverso del colesterol: Puede ser aterogénica si existen altas concentraciones de LDLs que serán convertidas en partículas pequeñas y densas, pero puede ser anti-aterogénica si los niveles de LDL son bajos ya que acelera el transporte reverso del colesterol.⁷¹

La deficiencia total de lipasa hepática es una entidad autosómico recesiva poco frecuente, que cursa con alteraciones importantes del metabolismo de las lipoproteínas que contienen apo B, incremento en los niveles HDL₂-C y triglicéridos, con un perfil lipoproteico caracterizado por la presencia de VLDLs grandes, y partículas de LDL y HDL

grandes y enriquecidas en TG y fosfolípidos.⁷² A pesar de tener niveles elevados de HDL₂-C, los individuos con deficiencia de LIPC tienen mayor riesgo de aterosclerosis prematura, que parece estar mediada no por las HDL, sino por las alteraciones en el metabolismo de lipoproteínas que contienen apo B.⁷³

Uno de los polimorfismos más estudiados del gen LIPC localizado en la región promotora es el cambio de una citosina por una timina en la posición -514 del gen (-514C→T). Se ha demostrado que el alelo T se asocia con una disminución de 30-40% de la actividad de LIPC, la presencia de partículas grandes de LDL, y niveles incrementados de HDL₂ colesterol, pero necesariamente de HDL total.⁷⁴ Aunque los resultados de una gran cantidad de estudios buscando asociar este SNP con los niveles de HDL-C y riesgo cardiovascular han sido controversiales, un meta-análisis que incluyó 25 publicaciones y más de 24,000 individuos de diversas poblaciones concluyó que el alelo T se asocia a mayores niveles de HDL-C y a una menor actividad de lipasa hepática.⁷⁵ Este polimorfismo es de particular importancia porque se ha visto que modula las interacciones del gen LIPC con factores ambientales y farmacológicos. La presencia del alelo T parece atenuar el incremento en la actividad de la LIPC mediado por la obesidad visceral, y pudiera reducir los cambios aterogénicos en el perfil lipoproteico asociados a este tipo de obesidad.^{76,77} Por otro lado, en el estudio de Framingham se observó que el alelo T se asocia a mayores niveles de HDL-C en individuos que consumen una dieta baja en grasas saturadas y mono-insaturadas, mientras que el genotipo TT se asoció a menores niveles de HDL-C en individuos que consumían una dieta alta en este tipo de grasas.^{77,78} Asimismo, el alelo C se asocia con una mayor sensibilidad a la insulina como respuesta al ejercicio.⁷⁹ En lo que se refiere a tratamiento con fármacos hipolipemiantes, el genotipo CC se ha asociado a una mayor disminución en la actividad de la LIPC y mayor regresión de la estenosis coronaria en comparación con los genotipos CT y TT.⁸⁰

f) Lipasa lipoproteica (LPL)

La LPL es una glicoproteína sintetizada principalmente en adipocitos, miocitos y macrófagos, que se encuentra en la superficie de las células endoteliales. Su función es hidrolizar los TG en lipoproteínas circulantes, transformando los quilomicrones (QM) en remanentes de QM e IDL, y transformando las VLDL en LDL, mientras que las moléculas de superficie en exceso son transferidas a las HDL.⁷² También funciona como ligando para receptores celulares. Se han descrito a la fecha más de 100 mutaciones que causan pérdida de la función enzimática,⁸¹ y los pacientes con mutaciones en ambos alelos cursan con hipertrigliceridemia e hipo α -lipoproteinemia severas, hepatoesplenomegalia, episodios de dolor abdominal, pancreatitis

y xantomas eruptivos, y en ocasiones cardiopatía isquémica.⁷² La heterocigocidad para mutaciones del gen LPL causa un perfil lipoproteico aterogénico, con niveles intermedios de TG y HDL, y un riesgo aumentado de cardiopatía isquémica.⁸²

Uno de los polimorfismos más estudiados para este gen es el Asn291Ser. Siendo relativamente frecuente en poblaciones caucásicas (1-7%), múltiples estudios han buscado asociar este SNP con niveles plasmáticos de TG y HDL-C, también con resultados controversiales. Este parece ser un SNP funcional, ya que estudios tanto *in vivo* como *in vitro* han demostrado que la proteína Asn291Ser tiene actividad catalítica disminuida.^{83,84} Un meta-análisis reciente de 21 artículos, incluyendo a 19,246 individuos concluyó que esta variante es un factor de riesgo para dislipidemia caracterizada por hipertrigliceridemia y bajos niveles de HDL-C que incrementa con la edad y el aumento de peso; y que también se asocia a EAC y diabetes tipo 2.⁸⁵ De manera interesante, en 2 estudios independientes en población México-Americana se encontró que la LPL modula también la sensibilidad/resistencia a la insulina: estudiando 6-12 SNPs, se identificó un haplotipo frecuente (presente en más del 50% de la población) asociado a mayor sensibilidad a la insulina, y otro haplotipo menos frecuente (6-7%) asociado a resistencia a la insulina.^{86,87}

Otro polimorfismo interesante del gen LPL es la presencia de un codón de terminación en la posición 447 de la proteína (S447X), resultando en una proteína truncada con 2 aminoácidos faltantes. Existe evidencia de que la proteína truncada incrementa su actividad catalítica, y consecuentemente mejora la depuración de lipoproteínas ricas en triglicéridos de la circulación.⁸⁸ Alrededor del 20% de los individuos de poblaciones caucásicas estudiadas son portadores de esta variante, y se asocia a un perfil lipídico antiaterogénico con menores niveles de TG, mayores niveles de HDL-C, menor presión arterial, mejor función vascular y menor riesgo cardiovascular.⁸¹ Puesto que esta variante causa una ganancia de función que es fisiológicamente más efectiva que la proteína silvestre, se ha propuesto que podría tener implicaciones terapéuticas en individuos con deficiencia de LPL.⁸⁹

Búsqueda de loci para rasgos cuantitativos (QTLs)

El análisis de QTLs permite identificar segmentos de cromosomas que participan en la variación de un rasgo cuantitativo. El identificar los genes que regulan el rasgo fenotípico estudiado dentro de estos QTLs es una tarea difícil y laboriosa, pero permite encontrar genes candidatos dentro de la región, secuenciar las regiones codificadoras y los elementos de regulación (a nivel transcripcional y

Cuadro I. QTLs para niveles plasmáticos de HDL-C en población mexicana y México-Americana.

QTL	LOD score	Genes candidatos	Referencia
16q22.3	4.3	LCAT, CETP	Mahaney et al., 2003
9p21.3	3.4	Interferones	Araya et al., 2002
6p12.1	3.1	IL-17, IL-17F	Canizales-Quinteros
7q21.3	1.7	PON1, inhibidor del factor activador del plasminógeno 1, receptor CD36	Araya et al., 2002; Duggirala et al., 2000.
3q26.33	1.6		Araya et al., 2002
20p12.2	1.4	PLTP	Araya et al., 2002

post-transcripcional) para identificar variantes genéticas, y hacer estudios de asociación caso-control en humanos para comprobar su participación en el rasgo fenotípico estudiado. De acuerdo a los estudios de escrutinio de todo el genoma realizados hasta ahora en 13 diferentes poblaciones, se calcula que existen alrededor de 30 QTLs para los niveles de HDL-C en humanos, distribuidos por todos los cromosomas excepto el 14, 17, 18, 19 y 21.¹⁵ Cabe destacar los QTLs identificados en población mexicana o México-Americana (Cuadro I), que son: 6p12.1;⁹⁰ 16q22.3;⁹¹ 9p21.3, 7q21.3, 20p12.2 y 3q26.33.^{92,93} Estos QTLs coinciden con loci para varios genes que participan en el metabolismo de los lípidos tales como LCAT, CETP, proteína transportadora de fosfolípidos (PLTP), paroxonasa 1 (PON1) y otros que tienen que ver con la respuesta inmune, sin embargo aún no se ha estudiado la variabilidad genética de estos genes y su asociación a niveles de HDL-C en la población mexicana.

Cabe mencionar que así como un gen puede asociarse a varios fenotipos a la vez, algunos QTLs muestran simultáneamente ligamiento a varios fenotipos relacionados con el síndrome metabólico. Así, parece haber loci específicos para los niveles de HDL-C, y otros loci relacionados simultáneamente con otros fenotipos, además de las HDL-C (obesidad, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia).

PERSPECTIVAS

Ha habido grandes avances en el conocimiento del metabolismo y las variantes alélicas de los genes involucrados en el metabolismo de los lípidos y el transporte reverso del colesterol, y algunos estudios han permitido analizar interacciones entre SNPs, e interacciones de SNPs específicos con algunos factores ambientales. Estos conocimientos han permitido diseñar nuevas estrategias terapéuticas para prevenir e incluso revertir la aterosclerosis intentando incrementar los niveles de HDL-C. Así, actualmente están bajo investigación la efectividad de infusiones de apo A-I y de apo A-I Milano en pacientes con coro-

nariopatía aguda; el tratamiento con agonistas de los receptores nucleares PPAR- α y PPAR- γ que incrementan la expresión de genes como ABCA1 y APOA1; y la efectividad de inhibidores de CETP para incrementar los niveles de HDL-C.

Puesto que el 50% de los adultos mexicanos cursan con niveles bajos de HDL-C,⁹⁴ es indispensable entender las bases genéticas del metabolismo de los lípidos en nuestra población, conocer posibles interacciones gen-ambiente, e investigar la relación de diferentes SNPs con la respuesta terapéutica a fármacos hipolipemiantes. Se han hecho algunos estudios en población México-Americana, y se ha iniciado el estudio de varios genes involucrados en el transporte reverso del colesterol en población mexicana. Esto representa un campo enorme de investigación que es de vital importancia para la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis y la cardiopatía isquémica en nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Heart Disease and Stroke Statistics—2005 Update*. Dallas, Texas: American Heart Association. 2005.
2. Estadísticas de mortalidad en México: muertes registradas en el año 2000. *Salud Pública Méx*, May/June 2002, vol.44, no.3, p.266-282. ISSN 0036-3634.
3. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
4. Gordon DJ, Rifkind BM. High-Density Lipoprotein: the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med* 1989; 321: 1311-16.
5. Genest J Jr, Marcil M, Denis M, Yu L. High density lipoproteins in health and in disease. *J Investig Med* 1999; 47: 31-42.
6. Genest J, Pedersen TR. Prevention of cardiovascular ischemic events: high-risk and secondary prevention. *Circulation* 2003; 107: 2059-65.
7. Gotto AM Jr, Brinton EA. Assessing low levels of high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor in coronary heart

- disease: a working group report and update. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 717-24.
8. Attie AD, Kastelein JP, Hayden MR. Pivotal role of ABCA1 in reverse cholesterol transport influencing HDL levels and susceptibility to atherosclerosis. *J Lipid Res* 2001; 42: 1717-26.
 9. Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM, Navab M, Fonarow GC. High-density lipoprotein function recent advances. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1792-8.
 10. Meyers CD, Kashyap ML. Pharmacologic elevation of high-density lipoproteins: recent insights on mechanisms of action and atherosclerosis protection. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 366-73.
 11. Duffy D, Rader DJ. High-density lipoprotein cholesterol therapies. The next frontier in lipid management. *J Cardio-pulm Rehab* 2006; 26: 1-8.
 12. Packard C. A triumvirate of targets in the prevention and treatment paradigm for cardiovascular disease. *Atherosclerosis Suppl* 2006; 7: 21-9.
 13. Theilmeier G, Schmidt C, Herrmann J, Keul P, Schafers M, Herrgott I, Mersmann J, Larmann J, Hermann S, Stypmann J, Schober O, Hildebrand R, Schulz R, Heusch G, Haude M, von Wnuck Lipinski K, Herzog C, Schmitz M, Erbel R, Chun J, Levkau B. High-density lipoproteins and their constituent, sphingosine-1-phosphate, directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury *in vivo* via the S1P3 lysophospholipid receptor. *Circulation* 2006; 114: 1403-9.
 14. Peacock JM, Arnett DK, Atwood LD, Myers RH, Coon H, Rich SS, Province MA, Heiss G. Genome scan for quantitative trait loci linked to high-density lipoprotein cholesterol: The NHLBI Family Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1823-8.
 15. Wang X, Paigen B. Genome-wide search for new genes controlling plasma lipid concentrations in mice and humans. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 127-37.
 16. Gofman J, DeLalla O, Glazier F et al. The serum lipoprotein transport system in health, metabolic disorders, atherosclerosis and coronary heart disease. *Plasma* 1954; 2: 413-84.
 17. Reaven G. Banting lecture: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
 18. Garrison RJ, Kannel WB, Feinleib M et al. Cigarette smoking and HDL cholesterol. The Framingham Offspring Study. *Atherosclerosis* 1978; 30: 17-25.
 19. Castelli WP, Doyle JT, Gordon T et al. Alcohol and blood lipids: the Cooperative Lipoprotein Phenotyping Study. *Lancet* 1977; ii: 153-5.
 20. Durstine JL, Haskell WL. Effects of exercise training on plasma lipids and lipoproteins. *Exerc Sport Sci Rev* 1994; 22: 477-521. *Biochem J* 1992; 286: 607-11.
 21. Jeffs JAR, Godsland IF, Johnston DG. Less than 50% of variation in HDL cholesterol between and within individuals is explained by established predictors. *Atherosclerosis* 2006; 184: 178-87.
 22. Ioannidis JP, Trikalinos TA, Ntzani EE, Contopoulos-Ioannidis DG. Genetic associations in large *versus* small studies: an empirical assessment. *Lancet* 2003; 361: 567-71.
 23. Lohmueller KE, Pearce CL, Pike M, Lander ES, Hirschhorn JN. Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nat Genet* 2003; 33: 177-82.
 24. Singaraja RR, Brunham LR, Visscher H, Kastelein JJP and Hayden MR. Efflux and atherosclerosis: The clinical and biochemical impact of variations in the ABCA1 gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 720-27.
 25. Knoblauch H, Bauerfeind A, Toliat MR, Becker C, Luganskaja T, Günther UP, Rohde K, Schuster H, Junghans C, Luft FC, Nürnberg P and Reich JG. Haplotypes and SNPs in 13 lipid-relevant genes explain most of the genetic variance in high density lipoprotein and low-density lipoprotein cholesterol. *Hum Mol Gen* 2004; 13: 993-1004.
 26. Tregouet DA, Ricard S, Nicaud V, Arnould I, Soubigou S, Rosier M, Duverger N, Poirier O, Macé S, Kée F, Morrison C, Deneffe P, Tiret L, Evans A, Deleuze JF, Cambien F. In-depth haplotype analysis of ABCA1 gene polymorphisms in relation to plasma ApoA1 levels and myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 775-81.
 27. Hinds DA, Stokowski RP, Patil N, Konvicka K, Kershenovich D, Cox DR, Ballinger DG. Matching strategies for genetic association studies in structured populations. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 317-25.
 28. Ziv E, Burchard EG. Human population structure and genetic association studies. *Pharmacogenomics* 2003; 4: 431-41.
 29. Wang WYS, Barratt BJ, Clayton DG, Todd JA. Genome-wide association studies: Theoretical and practical concerns. *Nat Rev* 2005; 6: 109-18.
 30. Sing CF, Stengard JH, Kardia SLR. Genes, Environment and Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1190-96.
 31. Rust S, Rosier M, Funke H, Real J, Amoura Z, Piette JC, Deleuze JF, Brewer HB, Duverger N, Deneffe P, Assmann G. Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. *Nat Genet* 1999; 22: 352-55.
 32. Bodzioch M, Orso E, Klucken J, Langmann T, Bottcher A, Diederich W, Drobnik W, Barlage S, Buchler C, Porsch-Ozcurumez M, Kaminski WE, Hahmann HW, Oette K, Rothe G, Aslanidis C, Lackner KJ, Schmitz G. The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. *Nat Genet* 1999; 22: 347-51.
 33. Brooks-Wilson A, Marcil M, Clee SM, Zhang LH, Roomp K, van Dam M, Yu L, Brewer C, Collins JA, Molhuizen HO, Loubser O, Ouellette BF, Fichter K, Ashbourne-Excoffon KJ, Sensen CW, Scherer S, Mott S, Denis M, Martindale D, Frohlich J, Morgan K, Koop B, Pimstone S, Kastelein JJ, Genest J Jr, Hayden MR. Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nat Genet* 1999; 22: 336-345.
 34. Oram JF and Heinecke JW. ATP-binding cassette transporter A1: a cell cholesterol exporter that protects against cardiovascular disease. *Physiol Rev* 2005; 85: 1343-72.
 35. Benton JL, Ding J, Tsai MY, Shea S, Rotter JI, Burke GL, Post W. Associations between two common polymorphisms in the ABCA1 gene and subclinical atherosclerosis: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2006; 193: 352-360.
 36. Yamakawa-Kobayashi K, Yanagi H, Yu YX, Endo K, Arinami T, Hamaguchi H. Associations between serum high-density

- lipoprotein cholesterol or apolipoprotein A1 levels and common genetic variants of the ABCA1 gene in Japanese school-aged children. *Metabolism* 2004; 53: 182-186.
37. Shioji K, Nishioka J, Naraba H, Kokubo Y, Mannami T, Inamoto N, Kamide K, Takiuchi S, Yoshii M, Miwa Y, Kawano Y, Miyata T, Miyazaki S, Goto Y, Nonogi H, Tago N, Iwai N. A promoter variant of the ATP-binding cassette transporter A1 gene alters the HDL cholesterol level in the general Japanese population. *J Hum Genet* 2004; 49: 141-147.
 38. Evans D, Beil FU. The association of the R219K polymorphism in the ATP-binding cassette transporter 1 (ABCA1) gene with coronary artery disease and hyperlipidemia. *J Mol Med* 2003; 81: 264-270.
 39. Srinivasan SR, Li S, Chen W, Boerwinkle E, Berenson G. R219K polymorphism of the ABCA1 gene and its modulation of the variations in serum high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides related to age and adiposity in white versus black young adults. The Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 2003; 52: 930-934.
 40. Harada T, Imai Y, Nojiri T, Morita H, Hayashi D, Maemura K, Fukino K, Kawanami D, Nishimura G, Tsushima K, Monzen K, Tamazaki T, Mitsuyama S, Shintani T, Watanabe N, Seto K, Sugiyama T, Nakamura F, Ohno M, Hirata Y, Yamazaki T, Nagai R. A common Ile 823 Met variant of ATP-binding cassette transporter A1 gene (ABCA1) alters high density lipoprotein cholesterol level in Japanese population. *Atherosclerosis* 2003; 169: 105-12.
 41. Cenarro A, Artieda M, Castillo S, Mozas P, Reyes G, Tejedor D, Alonso R, Mata P, Pocoví M, Civeira F. A common variant in the ABCA1 gene is associated with a lower risk for premature coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *J Med Genet* 2003; 40: 163-68.
 42. Tan JHH, Low PS, Tan YS, Tong MC, Saha N, Yang H, Heng CK. ABCA1 gene polymorphisms and their associations with coronary artery disease and plasma lipids in males from three ethnic populations in Singapore. *Hum Genet* 2003; 113: 106-17.
 43. Brunham LR, Singaraja RR, Pape TD, Kejariwal A, Thomas PD, Hayden MR. Accurate prediction of the functional significance of single nucleotide polymorphisms and mutations in the ABCA1 gene. *PLoS Genetics* 2005; 1: 739-47.
 44. Cohen JC, Kiss RS, Pertsevidis A, Marcel YL, McPherson R, Hobbs HH. Multiple rare alleles contribute to low plasma levels of HDL cholesterol. *Science* 2004; 305: 869-72.
 45. Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A. Genetic variation in ABC transporter A1 contributes to HDL cholesterol in the general population. *J Clin Invest* 2004; 114: 1343-53.
 46. Probst MC, Thumann H, Aslanidis C, Langmann T, Buechler C, Patsch W, Baralle FE, Dallinger-Thie GM, Geisel J, Keller C, Menys VC, Schmitz G. Screening for functional sequence variations and mutations in ABCA1. *Atherosclerosis* 2005; 175: 269-79.
 47. Villarreal-Molina MT, Aguilar-Salinas CA, Rodriguez-Cruz M, Riano D, Villalobos-Comparan M, Coral-Vazquez R, Menjivar M, Yescas-Gomez P, Konigsberg-Fainstein M, Romero-Hidalgo S, Tusie-Luna MT, Canizales-Quinteros S. The ABCA1 R230C variant affects HDL-cholesterol levels and body mass index in the Mexican population: association with obesity and obesity-related comorbidities. *Diabetes* 2007; 56: 1881-1887.
 48. Von Eckardstein A. Differential diagnosis of familial high density lipoprotein deficiency syndromes. *Atherosclerosis* 2006; 186: 231-9.
 49. Hovingh GK, Brownlie A, Bisoendial RJ et al. A novel apoA-I mutation (L178P) leads to endothelial dysfunction, increased arterial wall thickness, and premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1429-35.
 50. Chiesa G, Sirtori CR. Apolipoprotein A-I (Milano): current perspectives. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 159-63.
 51. Hamon SC, Kardia SLR, Boerwinkle E, Liu K, Kloss KL, Clark AG, Singa CF. Evidence for consistent intragenic and intergenic interactions between SNP Effects in the APOA1/C3/A4/A5 Gene Cluster. *Hum Hered* 2006; 61: 87-96.
 52. Jonas A. Lecithin cholesterol acyltransferase. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1529: 245-56.
 53. Jonas A, von Eckardstein A, Kezdy KE, Steinmetz A, Assmann G. Structural and functional properties of reconstituted high density lipoprotein discs prepared with six apolipoprotein A-I variants. *J Lipid Res* 1991; 32: 97-106.
 54. Calabresi L, Pisciotto L, Costantini A, Frigerio I, Eberini I, Alessandrini P, Arca M, Bon GB, Boscutti G, Busnach G, Frasca G, Gesualdo L, Gigante M, Lupattelli G, Montali A, Pizzolitto S, Rabbone I, Roller M, Ruotolo G, Sampietro T, Sessa A, Vaudo G, Cantafora A, Veglia F, Calandra S, Bertolini S, Franceschini G. The molecular basis of lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency syndromes: a comprehensive study of molecular and biochemical findings in 13 unrelated Italian families. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1972-78.
 55. Funke H, von Eckardstein A, Pritchard PH, Albers JJ, Kastelein JJ, Droste C, Assmann G. A molecular defect causing fish eye disease: an amino acid exchange in lecithin: cholesterol acyltransferase (LCAT) leads to the selective loss of alpha-LCAT activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 4855-9.
 56. Bauerfeind A, Knoblauch H, Costanza MC, Luganskaja T, Toliat MR, Nurnberg P, Luft FC, Reich JG, Morabia A. Concordant association of lipid gene variation with a combined HDL/LDL-cholesterol phenotype in two European populations. *Hum Hered* 2006; 61: 123-31.
 57. Kloss KL, Sing CF, Boerwinkle E, Hamon SC, Rea TJ, Clark A, Fornage M, Hixson JE. Consistent effects of genes involved in reverse cholesterol transport on plasma lipid and apolipoprotein levels in CARDIA participants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1828-36.
 58. Inazu A, Jiang XC, Haraki T, Yagi K, Kamon N, Koizumi J, Mabuchi H, Takeda R, Takata K, Moriyama Y, Doi M, Tall A. Genetic cholesteryl ester transfer protein deficiency caused by two prevalent mutations as a major determinant of increased levels of high density lipoprotein cholesterol. *J Clin Invest* 1994; 94: 1872-1882.
 59. De Grooth, Klerkx AH, Stroes ES, Stalenhoef AF, Kastelein JJ, Kuivenhoven JA. A review of CETP and its relation to atherosclerosis. *J Lipid Res* 2004; 45: 1967-74.
 60. Hirano K, Yamashita S, Kuga Y, Sakai N, Nozaki S, Kihara S, Arai T, Yanagi K, Takami S, Menju M. Atherosclerotic disease in marked hyperalphalipoproteinemia. Combined re-

- duction of cholesteryl ester transfer protein and hepatic triglyceride lipase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1849-1856.
61. Bruce C, Sharp DS, Tall AR. Relationship of HDL and coronary heart disease to a common aminoacid polymorphism in the cholesteryl ester transfer protein in men with and without hypertriglyceridemia. *J Lipid Res* 1998; 39: 1071-1078.
 62. Klerkx AHM, Tanck MWT, Kastelein JJP, Molhuizen HOF, Jukema JW, Zwinderman AH, Kuivenhoven JA. Haplotype analysis of the CETP gene: not TaqIB, but the closely linked -629C-A polymorphism and a novel promoter variant are independently associated with CETP concentration. *Hum Molec Genet* 2003; 12: 111-123.
 63. Ordovas JM, Cupples LA, Corella D, Otvos JD, Osgood D, Martinez A, Lahoz C, Coltell O, Wilson PW, Schaefer EJ. Association of cholesteryl ester transfer protein-TaqIB polymorphism with variations in lipoprotein subclasses and coronary heart disease risk: the Framingham study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1323-1329.
 64. Corella D, Saiz C, Guillen M, Portoles O, Mulet F, Gonzalez JL, Ordovas JM. Association of TaqIB polymorphism in the cholesteryl ester transfer protein gene with plasma lipid levels in a healthy Spanish population. *Atherosclerosis* 2000; 152: 367-376.
 65. Klerkx AHM, de Grooth GJ, Zwinderman AH, Jukema JW, Kuivenhoven JA, Kastelein JJP. Cholesteryl ester transfer protein concentration is associated with progression of atherosclerosis and response to pravastatin in men with coronary artery disease (REGRESS). *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 21-28.
 66. Goto A, Sasai K, Suzuki S, Fukutomi T, Ito S, Matsushita T, Okamoto M, Suzuki T, Itoh M, Okumura-Noji K, Yokoyama S. Cholesteryl ester transfer protein and atherosclerosis in Japanese subjects: a study based on coronary angiography. *Atherosclerosis* 2001; 159: 153-163.
 67. Kakko S, Tamminen M, Paivansalo M, Kauma H, Rantala AO, Lilja M, Reunanen A, Kesaniemi YA, Savolainen MJ. Variation at the cholesteryl ester transfer protein gene in relation to plasma high density lipoproteins cholesterol levels and carotid intima-media thickness. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 593-602.
 68. Meguro S, Takei I, Murata M, Hirose H, Takei N, Mitsuyoshi Y, Ishii K, Oguchi S, Shinohara J, Takeshita E, Watanabe K, Saruta T. Cholesteryl ester transfer protein polymorphism associated with macroangiopathy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2001; 156: 151-6.
 69. Boekholdt SM, Kuivenhoven JA, Hovingh GK, Jukema JW, Kastelein JJ, van Tol A. CETP gene variation: relation to lipid parameters and cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 393-398.
 70. Santamarina-Fojo S, Haudenschild C, Amar M. The role of hepatic lipase in lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9: 211-219.
 71. Deeb SS, Zambon A, Carr MC, Ayubobi AF, Brunzell JD. Hepatic lipase and dyslipidemia: interactions among genetic variants, obesity, gender, and diet. *J Lipid Res* 2003; 44: 1279-1286.
 72. Brunzell JD, Deeb S. Lipoprotein lipase, apolipoprotein CII and hepatic lipase deficiencies. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, et al. The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease. 8th Edition. McGraw-Hill, New York. 2001: 2789-2816.
 73. Ruel IL, Couture P, Cohn JS, Bensadoun A, Marcil M, Lamarche B. Evidence that hepatic lipase deficiency in humans is not associated with proatherogenic changes in HDL composition and metabolism. *J Lipid Res* 2004; 45: 1528-36.
 74. Shohet AV, Vega GL, Anwar A, Cigarroa JE, Grundy SM, Cohen JC. Hepatic lipase (LIPC) promoter polymorphism in men with coronary artery disease. Allele frequency and effects on hepatic lipase activity and plasma HDL-C concentrations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1975-8.
 75. Isaacs A, Sayed-Tabatabaei FA, Njajou OT, Witteman JCM, van Duijn CM. The -514 CT hepatic lipase promoter region polymorphism and plasma lipids: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3858-63.
 76. Zambon A, Deeb SS, Hokanson JE, Brown BG, Brunzell JD. Common variants in the promoter of the hepatic lipase gene are associated with lower levels of hepatic lipase activity, buoyant LDL, and higher plasma in the hepatic lipase gene (LIPC). *J Lipid Res* 1998; 39: 228-32.
 77. Zhang C, Lopez-Ridaura R, Rimm EB, Rifai N, Hunter DJ, Hu FB. Interactions between the -514C→T polymorphism of the hepatic lipase gene and lifestyle factors in relation to HDL concentrations among US diabetic men. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1429-35.
 78. Ordovas JM, Corella D, Demissie S, Cupples LA, Couture P, Coltell O, Wilson PW, Schaefer EJ, Tucker KL. Dietary fat intake determines the effect of a common polymorphism in the hepatic lipase gene promoter on high-density lipoprotein metabolism: evidence of a strong dose effect in this gene-nutrient interaction in the Framingham Study. *Circulation* 2002; 106: 2315-21.
 79. Teran-Garcia M, Santoro N, Rankinen T, Bergeron J, Rice T, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Bergman RN, Despres JP, Bouchard C. Hepatic lipase variant -514C→T is associated with lipoprotein and insulin sensitivity response to regular exercise. *Diabetes* 2005; 54: 2251-2255.
 80. Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, Stricker BH, Verschuren WMM, Kastelein JJ, Leufkens HG, de Boer A. Genetic polymorphisms: importance for response to HMG-CoA reductase inhibitors (Review). *Atherosclerosis* 2002; 163: 213-22.
 81. Rip J, Nierman MC, Ross CJ, Jukema JW, Hayden MR, Kastelein JJP, Stroes ESG, Kuivenhoven JA. Lipoprotein Lipase S447X. A naturally occurring gain-of-function mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1236.
 82. Wittrup HH, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Lipoprotein lipase mutations, plasma lipids and lipoproteins, and risk of ischemic heart disease. A meta-analysis. *Circulation* 1999; 99: 2901-7.
 83. Svanne M, Antikainen M, Ehnholm S, Tenkanen H, Lahdenpera S, Ehnholm C, Taskiran MR. Heterozygosity for Asn291YSer mutation in the lipoprotein lipase gene in two Finnish pedigrees: effect of hyperinsulinemia on the expression of hypertriglyceridemia. *J Lipid Res* 1996; 37: 727-38.
 84. Zhang H, Henderson H, Gagne SE, Clee SM, Miao L, Liu G, Hayden MR. Common sequence variants of lipopro-

- tein lipase: standardized studies of *in vitro* expression and catalytic function. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1302: 159-66.
85. Hu Y, Liu W, Huang R, Zhang X. A systematic review and meta-analysis of the relationship between lipoprotein lipase Asn291Ser variant and diseases. *J Lipid Res* 2006; 47: 1908-14.
 86. Goodarzi MO, Guo X, Taylor KD, Quinones MJ, Saad MF, Yang H, Hsueh WA, Rotter JL. Lipoprotein lipase is a gene for insulin resistance in Mexican-Americans. *Diabetes* 2004; 53: 214-20.
 87. Goodarzi MO, Taylor KD, Guo X, Hokanson JE, Haffner SM, Cui J, Chen YDI, Wagenknecht LE, Bergman RN, Rotter JL. Haplotypes in the Lipoprotein Lipase Gene Influence Fasting Insulin and Discovery of a New Risk Haplotype. *J Clin Endocrin Metab* 2007; 92: 293-296.
 88. Ross CJ, Liu G, Kuivenhoven JA, Twisk J, Rip J, van Dop W, Excoffon KJ, Lewis SM, Kastelein JJ, Hayden MR. Complete rescue of lipoprotein lipase-deficient mice by somatic gene transfer of the naturally occurring LPL S447X beneficial mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2143-150.
 89. Rader DJ. Gain-of-function mutations and therapeutic implications: lipoprotein lipase S447X to the rescue. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2018-19.
 90. Canizales-Quinteros S, Aguilar-Salinas CA, Reyes-Rodriguez E, Riba L, Rodriguez-Torres M, Ramirez-Jimenez S, Huer-tas-Vazquez A, Fragoso-ntiveros V, Zentella-Dehesa A, Ven-tura-Gallegos JL, Vega-Hernandez G, Lopez-Estrada A, Auron-Gomez M, Gomez-Perez F, Rull J, Cox NJ, Bell GI, Tusie-Luna MT. Locus on chromosome 6p linked to elevated HDL cholesterol serum levels and to protection against premature atherosclerosis in a kindred with familial hyper-cholesterolemia. *Circ Res* 2003; 92: 569-76.
 91. Mahaney MC, Almasu L, Rainwater DL, VandeBerg JL, Cole SA, Hixson JE, Blangero J, MacCluer JW. A quantitative trait locus on chromosome 16q influences variation in plasma HDL-C levels in Mexican-Americans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 339-45.
 92. Arya R, Duggirala R, Almasu L, Rainwater DL, Mahaney MC, Cole S, Dyer TD, Williams K, Leach RJ, Hixson JE, Mac-Cluer JW, O'Connell P, Stern MP, Blangero J. Linkage of high-density lipoprotein-cholesterol concentrations to a locus on chromosome 9p in Mexican-Americans. *Nat Ge-net* 2002; 30: 102-5.
 93. Duggirala R, Blangero J, Almasu L, Dyer TD, Williams KL, Leach RJ, O'Connell P, Stern MP. A Major Susceptibility Lo-cus Influencing Plasma Triglyceride Concentrations Is Loca-ted on Chromosome 15q in Mexican-Americans. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1237-45.
 94. Aguilar-Salinas CA, Olaiz G, Valles V, Torres JM, Perez FJ, Rull JA, Rojas R, Franco A, Sepulveda J. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipi-demia in a Mexican nationwide survey. *J Lipid Res* 2001; 42: 1298-307.