

Revista Mexicana de Patología Clínica

Volumen 52
Volume

Número 3
Number

Julio-September 2005
July-September

Artículo:

Lípidos, aterogénesis y riesgo coronario

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Federación Mexicana de Patología Clínica, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)

Lípidos, aterogénesis y riesgo coronario

Palabras clave: Lípidos, apolipoproteínas, aterogénesis, enfermedad coronaria.

Key words: Lipids, apolipoproteins, atherogenesis, coronary disease.

Recibido: 08/02/05
Aceptado: 10/03/05

José Roberto Barba Evia*

* Jefe de la División de Auxiliares de Diagnóstico del Centro Médico Nacional "Lic. Ignacio García Téllez". Instituto Mexicano del Seguro Social. Mérida, Yuc. México.

Correspondencia:
Dr. José Roberto Barba Evia
Calle 39 por 41 núm. 439, Ex-terrenos "El Fénix",
Col. Industrial, 97000, Mérida, Yucatán. México.

Resumen

En las últimas tres décadas se ha involucrado los niveles altos de colesterol, particularmente en forma de colesterol LDL (C-LDL), como el factor de mayor riesgo de enfermedad coronaria. Sin embargo, investigaciones recientes han ampliado el conocimiento del metabolismo y función de las lipoproteínas, haciendo evidente que el C-LDL no es la única especie de lipoproteína involucrada en la aterogénesis.

Abstract

For over three decades it has been recognized that a high level of total blood cholesterol, particularly in the form of LDL cholesterol (LDL-C), is a major risk factor for developing coronary heart disease. However, as more recent research has expanded our understanding of lipoprotein function and metabolism, it has become apparent that LDL-C is not the only lipoprotein species involved in atherogenesis.

Introducción

Amedidos del siglo XIX, Quain describió el diagnóstico patológico de la obstrucción coronaria total, así como la relación entre enfermedad coronaria oclusiva y degeneración grasa del corazón. El diagnóstico *Ante mortem* del infarto del miocardio (IM) se identificó a finales del siglo XIX, relacionándose éste con la trombosis coronaria en 1910. Herrick establece en 1912 la asociación de las manifestaciones clínicas de la trombosis coronaria según el tamaño, localización y número de vasos ocluidos.²

México se encuentra en un proceso de transición epidemiológica y demográfica con un incremento significativo en las enfermedades cronicodegenerativas, dentro de las cuales las enfermedades del corazón y los accidentes cerebrovasculares, que son

consecuencia de la aterosclerosis (AE), han presentado incrementos importantes como causa de morbimortalidad; se estima que aproximadamente 11% de las muertes de personas entre 15 y 64 años de edad son consecuencia de infarto del miocardio, por lo que representa la tercera causa de muerte de la población productiva del país, mientras que en pacientes de la tercera edad (mayores de 65 años) casi 23% mueren debido a infarto del miocardio, lo cual lo convierte en la primera causa de muerte en personas de esa edad. En el año 2001 se reportaron 45,402 defunciones a causa de infarto del miocardio, lo que corresponde a 10.3% de la mortalidad general y representa la segunda causa de muerte en México.²

En la etiología de la enfermedad coronaria destacan factores no modificables como son herencia

(historia familiar de enfermedad cardiovascular), género (es más frecuente en el sexo masculino), raza y edad, además de factores controlables como son personalidad, dieta, actividad física, tabaquismo, abuso de alcohol, obesidad, diabetes, hipertensión y lípidos sanguíneos. “Nuevos” factores de riesgo isquémico han comenzado a ser estudiados; entre ellos se incluyen homocisteína e infecciones crónicas (*Chlamydia pneumoniae*, citomegalovirus y enfermedad periodontal).³⁻⁹ La asociación entre hipercolesterolemia, altas concentraciones de C-LDL (considerado como el índice fundamental de riesgo de enfermedad vascular), riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y muerte está claramente establecida y ampliamente aceptada, sobre todo en sujetos menores de 70 años. Sin embargo, una proporción de pacientes con enfermedad aterosclerótica tiene niveles normales de C-LDL y de colesterol total (CT), y algunos enfermos que logran una disminución significativa de C-LDL con tratamiento farmacológico desarrollan enfermedad coronaria.^{1,10}

Otros parámetros lipídicos también se han asociado con elevado riesgo de enfermedad coronaria, sugiriéndose que C-LDL y colesterol total no deben de ser excluidos como factores de riesgo aterogénico. Niveles elevados de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) están asociados con incremento en el riesgo de enfermedad coronaria, así como también los niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL < 40 mg/dL) y niveles elevados de triglicéridos (TG) en plasma.^{1,11-14} La disminución del colesterol HDL, definido categóricamente como un nivel < 40 mg/dL, es un predictor independiente de enfermedad coronaria. Diversas causas disminuyen los niveles de colesterol HDL, muchas de las cuales están asociadas con resistencia a la insulina, por ejemplo: triglicéridos elevados, sobrepeso y obesidad, inactividad física, diabetes tipo 2, tabaquismo, dieta rica en carbohidratos y ciertos fármacos (por ejemplo: esteroides anabólicos, agentes progestacionales, β -bloqueadores).¹⁵

Fisiopatogenia de la aterosclerosis

La anatomía de una arteria normal está constituida por tres capas morfológicamente distintas: 1) la íntima, formada por una monocapa de células endoteliales, fibras de elastina y tejido conectivo (integrado por proteoglucanos y colágena), 2) la media y 3) la adventicia. La disfunción endotelial es un factor importante en la patogénesis de la aterosclerosis y está caracterizada por un incremento en la expresión de moléculas de adhesión leucocitarias, lo que aumenta la permeabilidad del endotelio para las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y disminuye la biodisponibilidad de óxido nítrico.^{2,16} Hoy en día se considera a la trombosis como la complicación aguda de la aterosclerosis. La aterosclerosis puede ser vista como una enfermedad inflamatoria de la capa interna arterial, descrita por Rudolf Virchow, creador de la patología celular moderna, hace más de 100 años. Éste también fue el último mensaje del gigante de la biología vascular de nuestros tiempos, Russell Ross. Cuando se estableció a la inflamación como el mecanismo mayor en la iniciación y progresión de la lesión aterosclerótica, que contribuye a los eventos agudos cardiovasculares, se identificó la participación de una serie de mediadores del proceso inflamatorio como son: a) El reactante de fase aguda, la proteína C reactiva (PCR), que se considera como un importante factor de riesgo cardiovascular; se deposita en la pared arterial durante la aterogénesis y se localiza con el complejo terminal del complemento y células espumosas; el CD32 es el receptor mayor de la proteína C reactiva en los macrófagos humanos. b) Citoquinas proinflamatorias y factores de crecimiento (ciertas catepsinas elastolíticas como es la sulfhidril dependiente de catepsinproteínasa S y K) debilitan las fibras colágenas, así como la elastina de la matriz extracelular arterial.

En respuesta a los mediadores inflamatorios, las células endoteliales, que en condiciones normales actúan como barrera que separa factores circulantes y células de la íntima y media arterial, pueden experimentar apoptosis como consecuencia de la

exposición celular a varios componentes. Otro factor importante que interviene es el vasoespasmo y la disminución del flujo sanguíneo, así como la oxidación de las partículas de LDL, las cuales inducen la expresión de interleucina 6 (IL-6) en los hepatocitos. La aterosclerosis típicamente se desarrolla en ciertos sitios de predilección. Estos sitios son los puntos de bifurcación de las arterias que están sujetas a flujo turbulento.^{6,9,14,17-19}

En la historia natural de la aterosclerosis existen tres etapas:^{2,3,9,20}

A) **Fase preproliferativa.** Se inicia en la infancia con la infiltración de grasa de la pared vascular (infiltrado subendotelial de células espumosas, que son macrófagos ricos en colesterol) debido a disfunción del endotelio de la pared vascular, la cual puede ser detectada en vasos periféricos de personas con factores de riesgo para enfermedad coronaria, tan pronto como en la primera década de la vida, es asintomática. La capa íntima de las arterias humanas está más desarrollada que en otras especies. Esta capa posee células de músculo liso, las cuales aparecen desde los cinco años de vida.

B) **Fase proliferativa.** La iniciación de la lesión ocurre en la adolescencia, cuando las células endoteliales, activadas por factores de riesgo, expresan moléculas de adhesión y quimiotácticas que reclutan leucocitos inflamatorios como son monocitos y linfocitos T. En este periodo aparecen estrías grasas por acumulación de lípidos extracelulares (principalmente partículas de LDL oxidadas) en la capa íntima y la media. En los seres humanos, dichas lesiones de estrías grasas por lo general se encuentran en la aorta en la primera década de la vida, en las arterias coronarias en la segunda década y en las arterias cerebrales en la tercera o cuarta décadas. Los monocitos reclutados en la pared arterial favorecen a los macrófagos y a la expresión de receptores que unen lipoproteínas modificadas. Los macrófagos cargados de lípidos se transforman en células espumosas por fagocitosis de lipoproteínas modificadas. Estos macrófagos son el inicio del desarrollo de la lesión aterosclerótica; secretan

citocinas inflamatorias y factores de crecimiento que amplifican el reclutamiento de leucocitos, lo que ocasiona migración y proliferación de células de músculo liso. En estadios tardíos, la carga de lípidos tóxicos resulta en apoptosis y depósito de colesterol como cristales en la placa aterosclerótica. Esta etapa también es asintomática y potencialmente reversible, si se controlan los factores de riesgo.

C) **Fase ateromatosa.** Afecta adultos y ancianos. Existe hiperplasia de la íntima y de la media, se forman los ateromas y se calcifican; pueden presentar ulceración en la superficie luminal y hemorragia. La placa puede ocupar una proporción incrementada de la luz vascular y restringir el flujo sanguíneo; esto no se asocia con síntomas clínicos, sólo si la estenosis afecta 70% o más, lo cual puede evolucionar hacia la necrosis tisular, ya que la isquemia puede desarrollarse, especialmente después de realizar ejercicio. Clínicamente, se manifiesta en corazón, cerebro, riñón y extremidades. El evento clínico más serio es el infarto del miocardio que ocurre con la ruptura de la placa. El trombo resultante puede ocluir completamente la luz del vaso, y la isquemia causar daño permanente en el tejido miocárdico. Si el área afectada del corazón es extensa o está localizada en una región crítica, el resultado puede ser fatal.

La grasa es transportada por dos vías: la exógena, que transporta colesterol y triglicéridos absorbidos a través del intestino, y la endógena, que transporta lípidos al tejido adiposo, hígado y otros órganos²¹⁻²³. En la vía exógena, los quilomicrones absorbidos pasan por los linfáticos al conducto torácico y de ahí a la sangre venosa. La apolipoproteína B (apoB), un componente esencial sintetizado por las células intestinales, dispara la acción de la lipasa que convierte los triglicéridos a glicerol y ácidos grasos libres. Los quilomicrones disminuyen en tamaño y son removidos de la circulación por los hepatocitos. En la vía endógena, el hígado y el intestino sintetizan y secretan partículas de VLDL, las cua-

les contienen apoB y C, descargando triglicéridos en el tejido adiposo. En el proceso son reducidos, pierden apoC y se convierten en partículas LDL. Éstas aportan colesterol para la síntesis de membranas celulares y hormonas esteroideas; además, algo del colesterol es reincorporado después de su esterificación a partículas HDL. Éstas, a diferencia de los quilomicrones y las VLDL, son secretadas en su forma inicial que se sintetiza en hígado e intestino delgado para formar HDL que ayuda a transportar colesterol entre las células y los líquidos corporales.

La apoA-I tiene un papel importante en la activación de la colesterolecitina transferasa (CLAT), enzima que forma los ésteres de colesterol; éstos son llevados al hígado donde es removido el colesterol que es secretado en el intestino como sales biliares, las cuales son reabsorbidas y recicladas.²

Colesterol

El colesterol, al igual que los triglicéridos, son lípidos insolubles en agua. Estudios clínicos han implicado la hipercolesterolemia como un factor de riesgo primario de infarto del miocardio en humanos.²¹ Para facilitar la interpretación que implican al colesterol en el desarrollo de enfermedad coronaria, *The National Cholesterol Education Program* define el colesterol total sérico de la siguiente manera:²⁴

- Colesterol deseable < 200 mg/dL.
- Colesterol en el límite 200-239 mg/dL.
- Colesterol alto > 240 mg/dL.

Existen estudios que demuestran que la prevención óptima parece ser obtenida cuando los niveles de colesterol disminuyen por debajo de 232 mg/dL.²⁵

Triglicéridos

Existe suficiente evidencia sobre el que elevados niveles de C-LDL son el factor de mayor riesgo para desarrollar enfermedad coronaria. Sin embargo,

estudios epidemiológicos también han asociado altos niveles de triglicéridos e incidencia de enfermedad coronaria. En los Estados Unidos generalmente no se considera como un factor independiente de riesgo mayor; sin embargo, en algunas partes de Europa se le ha dado mayor importancia. Los factores que contribuyen a elevar el nivel de triglicéridos en la población general incluyen: obesidad y sobrepeso, inactividad física, tabaquismo, ingesta excesiva de alcohol, dieta rica en carbohidratos (ingesta > 60% de energía), diversas enfermedades (por ejemplo: diabetes tipo 2, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico), algunos fármacos (por ejemplo: corticoesteroides, estrógenos, retinoides, altas dosis de bloqueadores β -adrenérgicos) y desórdenes genéticos (hiperlipidemia familiar combinada, hipertrigliceridemia familiar, y disbetalipoproteinemia familiar). La hipertrigliceridemia aislada puede no incrementar el riesgo de cardiopatía coronaria, pero existe evidencia que amplifica el riesgo en sujetos con elevación de C-LDL y disminución de C-HDL; la asociación entre hipertrigliceridemia y disminución de HDL es más común en pacientes con enfermedad coronaria. Existen reportes que señalan que en personas con hipertrigliceridemia asociada con niveles elevados de apoB se incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular. Se ha sugerido que algunas lipoproteínas ricas en triglicéridos son aterogénicas.^{15,26-28}

Los niveles séricos de triglicéridos se clasifican de la siguiente manera:¹⁵

- Triglicéridos normales: < 150 mg/dL.
- Triglicéridos en "límite" alto: 150-199 mg/dL.
- Triglicéridos altos: 200-499 mg/dL.
- Triglicéridos muy altos: \geq 500 mg/dL.

Apolipoproteínas, metabolismo de las lipoproteínas y aterogénesis

Los lípidos son transportados en la circulación por lipoproteínas. Las lipoproteínas plasmáticas son

Cuadro I. Composición y características de las lipoproteínas.³

Ultracentrífuga	HDL	LDL	VLDL	QM
Electroforesis	α	β	Pre β	Origen
Componente principal	Proteína	Colesterol	Triglicéridos	
Proteínas	47%	21%	7%	2%
Colesterol	18%	47%	20%	7%
Triglicéridos	7%	9%	55%	85%
Fosfolípidos	28%	23%	18%	6%
Riesgo aterogénico	Protege	++++	+++	+
Apoproteínas	A-1, A-2	B	C-1, C-2, C-3	

Abreviaturas: HDL = Lipoproteínas de alta densidad.
LDL = Lipoproteínas de baja densidad.
VLDL = Lipoproteínas de muy baja densidad.
QM = Quilomicrones.

partículas esféricas las cuales consisten de lípidos (HDL, colesterol, triglicéridos y fosfolípidos) y sus glicoproteínas (denominados apolipoproteínas). Estas macromoléculas son los elementos primarios de un elaborado sistema de transporte necesario para la movilización de los lípidos endógenos y exógenos entre hígado, intestinos y tejidos periféricos.²⁹

La función fisiológica de las lipoproteínas es desconocida. Su composición se enlista en el *cuadro I*.³ Su parte glicoproteica muestra una estructura cerrada similar al plasminógeno, con lo cual las lipoproteínas compiten por los sitios de unión; en esta vía, puede reducir la fibrinólisis e inducir un estado protrombótico. También juegan un papel proaterogénico; debido a su baja afinidad por el receptor LDL hepático y de las células periféricas, éstas se acumulan en los vasos sanguíneos mediante un mecanismo de gradiente y, por lo tanto, alteran la permeabilidad de la pared vascular. Ya en la pared vascular, las lipoproteínas se unen a las proteínas de la matriz extracelular y son fagocitadas por los macrófagos, mecanismo que favorece la formación de placas ateroscleróticas. La lipoproteína(a) [Lp(a)] es una lipoproteína circular semejante al C-LDL en su composición lipídica, unida con apoA y apoB, y que posee apoB-100 como apolipoproteína de superficie. Elevados niveles de lipoproteína(a) se han descrito como un factor de riesgo "condicio-

nal" de enfermedad coronaria y, por lo tanto, como predictor de infarto del miocardio. Existe evidencia que sugiere que el efecto aterogénico de las lipoproteínas puede ser específico con la edad y sexo. Múltiples mecanismos han sido implicados para explicar el potencial aterogénico de la lipoproteína(a), incluyendo daño o inhibición de la actividad del sistema fibrinolítico, proliferación de células de músculo liso vascular y daño endotelial. Recientemente, la lipoproteína(a) ha sido asociada con infarto del miocardio, aterosclerosis coronaria, estenosis del injerto venoso después de cirugía de derivación coronaria y reestenosis después de angioplastia coronaria.^{22,31-34} Existen cuatro categorías de lipoproteínas y cada categoría se clasifica de acuerdo a su densidad gravitacional.²⁹

Las apolipoproteínas son componentes importantes de las lipoproteínas que sirven para hacer solubles a los lípidos, además de intervenir en diversas funciones reguladoras, por ejemplo: transporte hormonal, regulación de actividad proteolítica, regeneración nerviosa, interacción con receptores ligandos y regulación directa de la función enzimática. Otras funciones importantes de las apolipoproteínas se enlistan en el *cuadro II*.^{1,22,28,35} Muchas son sintetizadas por el hígado, otras por el intestino, otras más son sintetizadas por ambos y pocas son producidas por otros tejidos. Existen 17

Cuadro II. Principales apolipoproteínas (apo) y sus funciones.²²

Apolipoproteína	Principal lipoproteína	Principal función
ApoA-I	HDL	Proteína estructural para HDL Activador de CLAT
ApoA-II	HDL	Proteína estructural para HDL Activador de la lipasa hepática
ApoA-IV	HDL, quilomicrones	Activador de LPL y CLAT
ApoB-100	VLDL, IDL, LDL	Proteína estructural para VLDL y LDL Ligando de unión al receptor de LDL
ApoB-48	Quilomicrones remanentes	Proteína estructural para quilomicrones
ApoC-II	Quilomicrones, VLDL	Cofactor esencial para LPL
ApoC-III	Quilomicrones, VLDL, HDL	Inhibidor de receptores de unión de lipoproteínas
ApoE	Remanentes VLDL, LDL, HDL	Ligando de unión de receptor para LDL Ligando de unión para el receptor remanente de apoE
Apo(a)	Lipoproteína(a)	Proteína estructural para Lp(a) Inhibidor de activación de plasminógeno

Abreviaturas: Apo = Apolipoproteína. LPL = Lipoproteinlipasa.
CLAT = Colesterol lecitinaciltransferasa.
HDL = Lipoproteínas de alta densidad.
LDL = Lipoproteínas de baja densidad.
VLDL = Lipoproteínas de muy baja densidad.
IDL = Lipoproteínas de densidad intermedia.

apolipoproteínas, algunas de las cuales son complejos permanentes con los lípidos en una clase de lipoproteína; sin embargo, otras son libres de cambiar la clase de lipoproteína antes de circular en el compartimiento vascular. Existe evidencia que la medición de varias formas de apolipoproteínas pueden predecir el riesgo de enfermedad cardiovascular.¹ Resultados de diversos estudios han sugerido que la apolipoproteína B (apoB), en partículas aterogénicas en forma de LDL, pero además VLDL, así como la apolipoproteína A-I (apoA-I), en partículas antiaterogénicas, principal proteína componente de las HDL, pueden ser predictores relevantes de enfermedad cardíaca isquémica.^{12,27}

Las partículas de lipoproteínas VLDL, IDL y LDL son partículas esféricas cubiertas por una monocapa fosfolipídica en la que se intercalan moléculas de colesterol libre y una molécula simple de una proteína muy larga, apoB100, la cual rodea una parte central lipídica insoluble. El colesterol está mayormente presente con partículas de LDL, y los

triglicéridos se encuentran sobre todo con partículas de VLDL. Las partículas LDL son mucho más pequeñas que las VLDL, y siempre existen más partículas LDL que VLDL por volumen de plasma.²⁶ Cada partícula de lipoproteína está asociada con distintas apolipoproteínas que, en adición a la estructura lipoproteica estabilizadora, juegan un papel esencial en la regulación del metabolismo y estructura de las lipoproteínas plasmáticas. Las apolipoproteínas tienen diversas funciones fisiológicas: actúan como proteínas estructurales de partículas lipoproteicas, como cofactor de enzimas (activando o inhibiendo) involucradas en pasos metabólicos en la circulación o tejidos, en la movilización y transporte de los lípidos, en el metabolismo de conversión de diferentes clases de lipoproteínas y como ligandos para receptores de superficie celular o tisulares. La síntesis de las apolipoproteínas está bajo control genético, pero su concentración puede ser influenciada por dieta, hormonas y medicamentos.^{1, 21, 22, 33, 34, 36, 37}

Lipoproteínas de muy baja densidad

La más pequeña y más densa (VLDL o pre β -Lp) se origina en el hígado y también está involucrada en la movilización de los triglicéridos hacia los tejidos periféricos. Por lo tanto, su componente mayoritario es el colesterol esterificado. Las VLDL experimentan una serie de interacciones con la enzima lipoproteinlipasa (LPL), cuya forma activa está asociada con la cubierta endotelial de la vasculatura. La interacción de las VLDL con la lipoproteinlipasa resulta en la hidrólisis de los triglicéridos y la formación progresiva de una clase de lipoproteínas pequeñas y densas conocidas como lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL o β -Lp).²⁸

Lipoproteínas de densidad intermedia

182

En su metabolismo, las VLDL dan lugar a unas partículas remanentes de mayor densidad que, para diferenciarlos de los quilomicrones, reciben este nombre. En condiciones normales, su concentración en plasma es muy baja. Se forman a partir de la degradación en el plasma de las VLDL por pérdida de triglicéridos y otros cambios en la composición lipídica y apoproteica. Su existencia queda en evidencia en padecimientos como la disbetalipoproteinemia. El estudio minucioso mediante electroforesis de esta clase de lipoproteínas permite la identificación de dos subpoblaciones: las IDL-1 (constituidas por 21% de triglicéridos y 41% de colesterol esterificado) y las IDL-2 (constituidas por 11% de triglicéridos y 51% de colesterol esterificado). Funcionalmente son distintas, las IDL-1 dan lugar a las LDL por acción de la lipoproteinlipasa. Las IDL-2 son las más abundantes en individuos normales y su concentración se asocia con enfermedad cardiovascular.²⁸

Lipoproteínas de baja densidad

Son el mecanismo primario de transporte para la movilización del colesterol hacia los tejidos periféricos. Las partículas de LDL son esféricas; consisten de una superficie polar y una parte central o core apolar. La superficie está compuesta de colesterol no esterificado, de los fosfolípidos fosfatidilcolina y esfingomielina, y de un simple polipéptido, la apoB-100. La función fisiológica de las partículas de LDL es proveer a las células del colesterol que necesitan. La vía del receptor LDL involucra a la grasa de la dieta y al colesterol que es digerido y absorbido. Durante la absorción intestinal, estos lípidos combinan con apoB-48, A-I, A-II, A-IV, y E y son internalizados dentro del core del quilomicrón donde pueden entrar al sistema circulatorio por vía del sistema linfático, el conducto torácico y la vena subclavia izquierda. Las partículas cruzan el endotelio mediante vesículas transportadoras o pasando entre las células endoteliales. Posteriormente, cruzan el endotelio capilar, algunas de ellas unidas al receptor LDL en las células tisulares vía secuencia especial de la apoB-100. Aquí, en el sistema circulatorio, los quilomicrones pueden reaccionar con lipoproteinlipasa e hidrolizar los triglicéridos del core, liberando los ácidos grasos. Las partículas son endocitadas por las células, las formas de colesterol relacionado a las partículas cruzan la membrana lisosomal y es incorporado en la membrana celular donde el colesterol es necesario.

Para que las partículas de LDL comiencen a ser aterogénicas, deben ser modificadas; dicha modificación consiste en la oxidación de estas moléculas mediante diversos mecanismos. Es evidente que las partículas de LDL interactúan primariamente con la variedad de formas de los proteoglicanos del espacio subendotelial y esta interacción parece ser crucial para el desarrollo de aterosclerosis. Mediante la utilización del análisis de electroforesis en gel de aislamiento para LDL, Austin y colaboradores clasificaron las partículas de LDL en dos distintos fenotipos: 1) patrón B, con una predomi-

nancia de pequeñas partículas densas de LDL y 2) patrón A, con una alta proporción de partículas más largas de LDL. Las partículas de LDL A contienen más ésteres de colesterol por partícula que las partículas LDL B. Muchas partículas de LDL B son formadas a partir de partículas de LDL A. En el *cuadro III* se resume el mecanismo fisiopatológico aterogénico de las LDL B. Debido a que el colesterol contiene en cantidad variable LDL, el C-LDL no es equivalente al número de partículas de LDL. En contraste, cada partícula de LDL contiene una molécula de apolipoproteína B (apoB), la medición de apoB-LDL proporciona una estimación exacta del número de partículas de LDL.^{10,11,25,39} Personas con colesterol LDL muy elevado (≥ 190 mg/dL) usualmente tienen formas genéticas de hipercolesterolemia: hipercolesterolemia monogénica familiar, defecto familiar de apo-B, e hipercolesterolemia poligénica. La detección temprana de estos desórdenes a través de la medición de colesterol en adultos jóvenes es necesaria para prevenir enfermedad coronaria prematura.^{9,15,29}

Un incremento en la proporción de partículas pequeñas y densas de LDL se ha asociado con marcada alteración en los niveles plasmáticos de lípidos y lipoproteínas, como son elevadas concentraciones de triglicéridos y apoB, así como con reducción en los niveles de colesterol HDL, lo que incrementa el riesgo para sufrir enfermedad cardiaca isquémica.¹⁰

Lipoproteínas de alta densidad

También denominadas α -Lp, constituyen una clase heterogénea de partículas lipoproteicas con subespecies que difieren en su composición de apolipoproteínas y lípidos, tamaño, densidad y carga, son antiaterogénicas. Las diversas subespecies parecen tener diferentes funciones fisiológicas. Las partículas HDL demuestran movilidad alfa.^{29,40} Tradicionalmente, HDL han sido separadas, ya sea por precipitación polianiónica o por ultracentrifugación, en dos subclases mayores: HDL2 (densidad de 1.063 a 1.125 g/mL y tamaño de 11-12 nm) y HDL3 (densidad de 1.125 a 1.21 g/mL y tamaño de 9-10 nm).⁴¹ La diferencia entre ambas moléculas radica sobre todo en su contenido de apolipoproteínas, distinguiéndose partículas que contienen sólo apoA-I (LpA-I), la mayor apolipoproteína de HDL, de partículas que contienen tanto apoA-I y apoA-II (LpA-I:A-II). Se han desarrollado nuevos métodos para identificar subespecies específicas de HDL, incluyendo: cuantificación por electroforesis en gel bidimensional y análisis de imagen, determinación directa pre β -I HDL en plasma con anticuerpos mono-específicos, y medición de tamaño y concentración de partículas lipoproteicas mediante resonancia magnética nuclear.^{1,14,42}

Bajos niveles plasmáticos de C-HDL es un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis.¹⁶ El efecto cardioprotector de las HDL ha sido

Cuadro III. Mecanismo fisiopatológico mediante el cual partículas pequeñas densas (patrón B) de lipoproteínas de baja densidad (LDL) son más aterogénicas que las partículas largas (patrón A) de LDL.²⁶

Mecanismo:
Partículas pequeñas de LDL penetran la pared arterial más fácilmente.
Partículas pequeñas de LDL son más tóxicas para las células endoteliales.
Partículas pequeñas de LDL causan mayor producción del inhibidor-1 del activador del plasminógeno por las células endoteliales.
Partículas pequeñas de LDL causan mayor secreción de tromboxano por las células endoteliales.
Partículas pequeñas de LDL son oxidadas más rápidamente.
Partículas pequeñas de LDL atacan más fácilmente los glucosaminoglicanos de la pared arterial.
Partículas pequeñas de LDL causan mayor incremento en el calcio intracelular de las células de músculo liso.
Partículas pequeñas de LDL se unen de forma deficiente al receptor LDL.

atribuido a su papel en el transporte inverso del colesterol, mediante el cual el colesterol que ha sido sintetizado o depositado en los tejidos periféricos retorna al hígado. Otros mecanismos mayores por los que se reduce el riesgo de enfermedad coronaria son: reducción de las LDL oxidadas por diversos caminos, así como incremento en la reducción de la expresión de moléculas de adhesión inducidas por citoquinas, lo que sugiere reducción en la capacidad de los macrófagos para entrar en la pared del vaso. La heterogeneidad de las HDL también se extiende a su carga de superficie. Cuando las HDL son separadas sobre la base de una electroforesis de gel de agarosa, puede exhibir migración alfa, prealfa, prebeta o gamma.^{14,42}

Quilomicrones

Son las lipoproteínas más largas y las menos densas, son obtenidas de la absorción intestinal de grasa y están involucrados en el transporte de triglicéridos hacia los tejidos periféricos y el hígado para su almacenaje.²⁹ Son ricos en triglicéridos y contienen una forma de apolipoproteína B (apoB): apoB48. Los triglicéridos de los quilomicrones son hidrolizados por la enzima endotelial lipoproteinlipasa, la cual requiere de apolipoproteína C-II (apoCII) como cofactor. El resultado de esta hidrólisis son quilomicrones remanentes que son removidos de la circulación por el hígado a través de un proceso que involucra la unión de apolipoproteína E (apoE) sobre el quilomicrón remanente a un receptor hepático remanente.²²

Apolipoproteína A

ApoA tiene una homología del 80-90% con el plasminógeno. Tiene dos formas mayores: apoA-I (70%) y apoA-II. La apoA-I es otro factor importante de riesgo, constituyente proteico principal de las HDL, retorna el colesterol del hígado hacia células periféricas en un proceso denominado

“transporte inverso de colesterol”. La apoA-I en plasma está presente en tres formas potenciales. Más de 90% circulan como un componente esférico maduro; puede existir también como un componente discoidal de HDL que rápidamente es convertido por la colesterolecitinaciltransferasa en HDL esférica presente normalmente en plasma en concentraciones muy bajas; por último, apoA-I puede existir en forma pobre de lípido libre en plasma. Estas dos últimas formas tienen una movilidad electroforética prebeta. La apoA-I es sintetizada en el hígado e intestino como un prepéptido de 249 aminoácidos; el gen de esta apolipoproteína se encuentra en el cromosoma 11; también sirve como un cofactor en la actividad de la colesterol lecitinaciltransferasa plasmática, necesaria para la esterificación del colesterol y su eficiente transporte al hígado. De esta manera, la función de la apoA-I es, en parte, como “limpiador” del colesterol. Esta apolipoproteína se considera cardioprotectora. Defectos genéticos que causan incapacidad para sintetizar apoA-I ocasionan concentraciones muy bajas de C-HDL y enfermedad prematura de arterias coronarias entre la cuarta y quinta década de la vida. Se ha sugerido que las mediciones plasmáticas de apoA-I provee más información que los niveles de colesterol HDL en la valoración de riesgo de enfermedad cardiovascular.^{15,22,23,27,34,37,38,40,42}

La apoA-II es sintetizada principalmente en el hígado.⁴⁰ Experimentos en ratones transgénicos ha mostrado que la apoA-II inhibe la actividad de la lipoproteinlipasa hepática. Este efecto tiende a incrementar los triglicéridos y reducir las HDL en el plasma. La apoA-II es una proteína estructural mayor en las HDL. Sin embargo, en contraste con la apoA-I, la deficiencia completa en la síntesis de apoA-II no causa niveles bajos de HDL y enfermedad prematura de arteria coronaria; por lo tanto, la cuantificación plasmática de apoA-II tiene poca utilidad clínica. Se ha propuesto como valor de corte o “normal” para la apoA-I < 1.2 g/L; sin embargo, los varones presentan valores más bajos

de apoA-I con respecto a las mujeres, por lo que es más relevante tener diferentes valores de corte para varones (< 1.15 g/L) y para mujeres (< 1.25 g/L). Se debe recordar que los valores de corte para la razón apoB/apoA-I, < 0.9 y < 0.8 , pueden ser utilizados para definir niveles de riesgo para varones y mujeres, respectivamente.^{1,22}

La apoA-IV se encuentra libre en su mayoría. Su concentración en plasma oscila en 15 mg/dL. Se sintetiza fundamentalmente en el intestino en forma de preapoA-IV. Se une con afinidad a las membranas celulares y promueve la salida de colesterol de las células; sin embargo, el alcance fisiológico de esta apolipoproteína es incierto.^{1,22}

Apolipoproteína B

Más de 90% de las partículas de lipoproteínas apoB presentes en la circulación en algún momento son LDL.³⁹ Contienen ligandos para el receptor mediador de endocitosis de lipoproteínas. La síntesis de apoB es necesaria para la secreción hepática de VLDL. Esta apolipoproteína existe en dos formas: apoB-48 y apoB-100. ApoB-48 es sintetizada únicamente en el intestino, donde forma un complejo con los triglicéridos de la dieta y el colesterol libre del lumen estomacal para formar partículas de quilomicrones. Éstos son metabolizados en la circulación y en el hígado. ApoB-100 es una glicoproteína de 550 kDa compuesto por 4,536 aminoácidos; es sintetizada en el hígado y está presente en partículas LDL, LDI, VLDL y quilomicrones, provee integridad estructural a la partícula y parte de ella permanece durante todo el tiempo de vida de la partícula, constituyendo la isoforma de apoB predominante en el plasma humano. Sólo una porción de moléculas que son sintetizadas sobreviven para ser secretadas como parte de una lipoproteína hepática apoB-100, y las restantes son rápidamente degradadas por una serie de vías proteolíticas. La apoB-100 se une al receptor LDL, crucial en el eslabón en la vía normal, mediante la cual las LDL son removidas del

plasma. Por otro lado, las modificaciones oxidativas de la apoB-100 han sido reconocidas como un evento crucial en la aterogénesis. Una molécula de apoB es la única proteína presente en la monocapa externa de las LDL y, por lo tanto, el valor total de la apoB indica el número total de lipoproteínas potencialmente aterogénicas. Existe evidencia que esta apolipoproteína está elevada en fetos con crecimiento retardado comparados con los de crecimiento normal, lo que demuestra la relación existente entre nacidos con bajo peso y riesgo de aterosclerosis subsiguiente; niveles elevados de apoB con respecto al índice A-I son predictores de aterogénesis (*cuadro IV*). Modificaciones oxidativas de la apoB-100 han sido ampliamente reconocidas como un evento crucial en la aterogénesis; se cree que este daño oxidativo ocurre sustancialmente en el espacio subendotelial de la pared del vaso, lo cual sugiere que el ácido 5-hidroxi-2-aminovalérico es el marcador específico de la oxidación de la apoB-100. Elevaciones innecesarias en los niveles de C-LDL y apoB en adultos jóvenes recientemente han demostrado que padecerán enfermedad cardiovascular en estados tardíos de su vida; también se ha demostrado la alta capacidad lipolítica de los adipocitos abdominales que incrementan el flujo de ácidos grasos libres al hígado, aumentando su nivel en plasma, así como de VLDL, apoB, o resistencia a la insulina, esto debido a la disfunción endotelial observada en vísceras obesas. Estudios *in vitro* efectuados en varios modelos animales han evidenciado que la inhibición en la síntesis de colesterol o ésteres de colesterol reducen la secreción hepática de apoB-100; mientras que estudios en humanos han mostrado una relación directa entre la síntesis de colesterol y la secreción de apoB en personas sanas, obesas y pacientes con hipertrigliceridemia. Otras isoformas de apoB (apoB-27.6 a apoB-89) han sido identificadas en el plasma de pacientes con hipobetalipoproteinemia familiar. Con propósitos clínicos, el número de partículas de LDL puede ser inferido de la concentración plas-

Cuadro IV. Indicaciones clínicas para la cuantificación plasmática de apolipoproteínas (apo).²²

ApoA-I	Pacientes con disminución de C-HDL a quienes se ha comenzado a considerar terapia farmacológica para incrementar niveles de HDL.
ApoB	Pacientes sin indicación para terapia farmacológica para disminuir niveles de C-LDL, basado en guías de uso pero quienes tienen enfermedad coronaria prematura o historia familiar de enfermedad coronaria prematura.
Lp(a)	Pacientes sin una indicación para terapia farmacológica para disminuir niveles de C-LDL basado en guías de uso, pero quienes tienen enfermedad coronaria prematura o historia familiar de enfermedad coronaria prematura. Pacientes que iniciarán la terapia farmacológica para disminuir niveles de C-LDL.
Abreviaturas: Apo = Apolipoproteína. Lp(a) = Lipoproteína(a). HDL = Lipoproteínas de alta densidad. LDL = Lipoproteínas de baja densidad. C-HDL = Colesterol-HDL. C-LDL = Colesterol-LDL.	

186

mática de apoB. Las mediciones de apoB están estandarizadas y automatizadas (inmunoturbidimetría); por lo tanto, pueden ser medidas exactamente en laboratorios clínicos. Niveles totales de apoB correlacionan con niveles de colesterol no-HDL. Esta correlación es particularmente fuerte en ausencia de niveles elevados de triglicéridos séricos. El valor de corte o "normal" para la apoB que ha sido propuesto es $> 1.2 \text{ g/L}$.^{1, 5, 22, 26, 27, 38, 43-50}

Apolipoproteínas C, D y E

Las VLDL, el mayor transportador plasmático de triglicéridos, tienen un diverso grupo de partículas de lipoproteínas que varía en el contenido de colesterol y triglicéridos: apolipoproteínas C y E, y en su metabolismo: apoC-III y apoE. Estas últimas son los mayores determinantes del metabolismo plasmático de las VLDL y, en modelos animales, las primeras aceleran la aterosclerosis y las segundas protegen contra ella.

ApoC está asociada con quilomicrones, C-VLDL y C-HDL. Diversos subtipos mayores son conocidos y todos modulan el metabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos, principalmente IDL y VLDL, en una variedad de caminos complejos; todas ellas se sintetizan en el intestino, pero preferentemente en el hígado. ApoC-I es minoritaria entre las apoproteínas, siendo también la más pe-

queña; tiene acción inhibitoria sobre los receptores vía hepática de VLDL. Éste es el mayor inhibidor plasmático de la transferencia de ésteres de colesterol a proteínas y esto interfiere directamente con los ácidos grasos. ApoC-II es segregada a la circulación en forma de proapolipoproteína con una o dos moléculas de ácido siálico (son las apoC-II-I y C-II-2, respectivamente). Es el mayor activador de lipoproteinlipasa que regula los niveles de triglicéridos por estimulación de la hidrólisis de los mismos, proceso lipolítico que libera ácidos grasos de las partículas lipoproteicas y las hace más viables en la periferia, mayormente por el tejido adiposo. ApoC-III inhibe la lipólisis de las lipoproteínas ricas en triglicéridos e interfiere con su salida de la circulación; por lo que altos niveles de esta apolipoproteína se han asociado con riesgo incrementado de aterogénesis y eventos cardiovasculares. ApoC-IV está contenida en lipoproteínas ricas en triglicéridos, como son los quilomicrones y HDL. Está involucrada en la absorción de lípidos.¹

ApoD inicialmente denominada apoA-III, es una apoproteína minoritaria en los seres humanos (5-6 mg/dL). La mayor parte se sintetiza en el hígado y presenta un peso molecular de 32 kD. Está primariamente asociada con HDL, pero su papel en el metabolismo lipídico no ha sido definido.¹

La apoE presenta una concentración en plasma relativamente baja (3-6 mg/dL) y es un constitu-

yente de VLDL, IDL y quilomicrones. Se encuentra asociada con lipoproteínas que contienen apoB y sirve como ligando para el receptor LDL. Existe evidencia que protege contra la aterogénesis mediante una variedad de mecanismos. ApoE es genéticamente polimórfica, y las tres isoformas, E2, E3, y E4, son heredadas de manera autosómica codominante. La apoE3 es la isoforma más común; sin embargo, apoE2 tiene una frecuencia alélica de cerca del 7% y apoE4 tiene una frecuencia alélica de 14%. Homocigotos para apoE2 están asociados con hiperlipoproteinemia tipo III (disbetalipoproteinemia familiar). Pacientes con este desorden tienen un riesgo incrementado de aterosclerosis prematura y la confirmación del fenotipo o genotipo E2/E2 es importante para el diagnóstico definitivo de esta condición. La concentración de apoE en HDL predice significativamente eventos coronarios recurrentes; mientras que su isoforma E4 ha sido implicada en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, de enfermedad prematura de arteria coronaria y con incrementos plasmáticos de C-LDL.^{1,22,39,51}

Comentarios finales

Diversos estudios clínicos han implicado a la hipercolesterolemia como un factor primario de riesgo de infarto del miocardio en humanos. Experimentalmente se ha demostrado que la exposición aguda a una dieta rica en colesterol incrementa la severidad del infarto del miocardio en conejos. La alteración en el metabolismo de los lípidos puede participar en el proceso que causan varios estados patológicos, especialmente infarto del miocardio después de la isquemia y reperusión. El estudio de Framingham determinó que el riesgo de manifestar la enfermedad de la arteria coronaria en mayores de 40 años de edad es alrededor de 50% en varones y de 33% en las mujeres. La enfermedad coronaria es la manifestación de infarto del miocardio y ha sido ampliamente reconocido que es un desorden multifactorial. Registros efectua-

dos en la población general indican que alrededor de 25% de las primeras apoplejías se presentan en pacientes con enfermedad vascular conocida. La enfermedad coronaria permanece como la principal causa de discapacidad y muerte en los Estados Unidos. Se estima que 12.9 millones de hombres y mujeres tuvieron historia de infarto del miocardio, angina, o ambas durante el 2003. Además, 1.1 millones sufrirán un nuevo o recurrente infarto del miocardio y 550,000 experimentarán nuevamente angina o empeoramiento de la existente. Se prevé que 250,000 americanos morirán de enfermedad coronaria sin que nunca hayan sido hospitalizados.⁵⁰ La dislipidemia, incluyendo altos niveles de C-LDL o bajos niveles de C-HDL, es uno de los factores de riesgo de aterosclerosis de arteria coronaria, pero la relación a corto plazo entre progresión de la lesión aterosclerótica y la dislipidemia en pacientes no ha sido investigada completamente. La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial en la que se involucran principalmente dos factores: los genéticos y los relacionados con el estilo de vida. Afecta múltiples campos vasculares, e involucra a casi la totalidad de la enfermedad cardíaca coronaria y a cierta proporción de las apoplejías isquémicas.^{2,14,20,21,34,53}

Existen estudios que han identificado tres factores de riesgo trombogénico en eventos coronarios recurrentes, lo cuales son independientes y aceptados como parámetros clínicos de riesgo. El primero es un factor trombótico, dímero-D, un hallazgo que sugiere la presencia de un estado crónico de hipercoagulabilidad; y los otros dos factores están relacionados con los lípidos: niveles bajos de apoA-I y niveles altos de apoB, los cuales han sido identificados en pacientes con eventos coronarios recurrentes en ausencia de riesgos identificados con parámetros lipídicos estándares. De éstos, las apoB han mostrado ser mejor predictor de enfermedad coronaria que las LDL, cuyo decremento puede reducir significativamente eventos clínicos cardíacos, y las lipoproteínas de no alta densidad (no-HDL) también puede ser el mejor

parámetro para calcular el riesgo de enfermedad coronaria y el punto blanco de la terapia.

Sobre la asociación entre las concentraciones séricas de colesterol y enfermedad cardíaca isquémica, existe evidencia concluyente de que una es causa y efecto de la otra. La magnitud de la asociación es incierta; sin embargo, es necesaria la cuantificación para valorar el efecto de los cambios dietéticos o de la disminución del colesterol de manera farmacológica sobre el riesgo de enfermedad cardíaca isquémica. Evidencia reciente muestra por un lado que la incidencia de enfermedad coronaria puede ser reducida en 31 a 37% con disminución de 25% de los niveles de C-LDL (4-5 mmol/L); y por otro lado que, por cada incremento de 1 mg/dL en C-HDL, disminuye el riesgo en 2 a 3% (nivel de 60 mg/dL se clasifica como protector de enfermedad coronaria).^{14,21,22,27,35,36,41,49,50,54,55}

En conclusión, el riesgo de niveles bajos de apoA-I y altos niveles de apoB es congruente con la hipótesis que los desórdenes en el transporte de los lípidos contribuyen a incrementar el depósito de lípidos en placas, con un consecuente incremento en la probabilidad de deterioro, erosión y ruptura de la placa. La combinación de la presencia de elevadas concentraciones de apolipoproteínas disfuncionales está asociada con eventos coronarios recurrentes.³⁷

Referencias

- Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *J Intern Med* 2004; 255: 188-205.
- Ramírez VC, Lozano NJJ, Rubio GAF. Nuevos conceptos fisiopatológicos y diagnósticos en los síndromes coronarios agudos. *Med Int Mex* 2004; 20: 437-450.
- Terrés-Speziale AM. El laboratorio clínico y la evaluación del riesgo coronario. *Rev Mex Patol Clin* 2000; 47 (4): 202-218.
- Gutiérrez RGM; Terrés-Speziale AM. Evaluación del riesgo aterogénico: Estudio comparativo de dos metodologías. *Rev Mex Patol Clin* 1993; 40 (2): 58-61.
- Sacco RL. Newer risk factors for stroke. *Neurology* 2001; 57 (5) (suppl 2): S31-S34.
- Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104 (3): 365-372.
- Hutter CM, Austin MA, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia, peripheral arterial disease, and stroke: A HuGE Minireview. [Human Genome Epidemiology (HuGE) Review]. *Am J Epidemiol* 2004; 160 (5): 430-435.
- Muntner P, Coresh J, Smith J, Eckfeldt J, Klag MJ. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: The atherosclerosis risk in communities study [Clinical Nephrology-Epidemiology-Clinical Trials]. *Kidney Internat* 2000; 58 (1): 293-301.
- Pentikäinen MO, Öörni K, Ala-Korpela M, Kovanen PT. Modified LDL-trigger of atherosclerosis and inflammation in the arterial intima. *J Intern Med* 2000; 247 (3): 359-370.
- Lamarche B, Techernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, Després JP. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Québec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997; 95: 69-75.
- Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, Roeters van Lennep JE, Frohlich J, Jungner I, Walldius G. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *Lancet* 2003; 361: 777-780.
- Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): A prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2026-2033.
- Asztalos Bela F. High-density lipoprotein metabolism and progression of atherosclerosis: New insights from the HDL atherosclerosis treatment study [HDL cholesterol]. *Cur Op Cardiol* 2004; 19 (4): 385-391.
- Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, Cole TG, Sussex B et al. VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *Circulation* 2000; 102: 1886-1892.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the 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). *JAMA* 2001; 285 (19): 2486-2497.
- O'Connell BJ, Denise M, Genest J. Cellular physiology of cholesterol efflux in vascular endothelial cells. *Circulation* 2004; 110 (18): 2881-2888.
- Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: Implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103 (9): 1194-1197.
- Eckel RH, Chair WM, Chair A, Sobel B, Barrett E, King G et al. Prevention conference VI: Diabetes and cardiovascular disease: Writing group II: Pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. [AHA Conference Proceedings]. *Circulation* 2002; 105 (18): 38-43.
- Holvoet P, Harris TB, Tracy RP, Verhamme P, Newman AB, Rubin SM et al. Association of high coronary heart disease risk status with circulating oxidized LDL in the wee-functioning elderly: Findings from the health, aging, and body composition study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23 (8): 1444-1448.
- Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: A HuGE association review. *Am J Epidemiol* 2004; 160 (5): 421-429.
- Jones SP, Girod WG, Marotti KR, Aw TY, Lefer DJ. Acute exposure to a high cholesterol diet attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury in cholesteryl ester transfer protein mice. *Cor Art Dis* 2001; 12 (1): 37-44.
- Rader DJ, Hoeg JM, Brewer HB. Quantitation of plasma apolipoproteins in the primary and secondary prevention of coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1994; 120: 1012-1025.

23. Durstine JL, Grandjean P, Cox CA, Thompson PD. Lipids, lipoproteins, and exercise. *J Cardiopul Rehab* 2002; 22 (6): 385-398.
24. Ginsburg GS, Safran C, Pasternak RC. Frequency of low serum high-density lipoprotein cholesterol levels in hospitalized patients with "desirable" total cholesterol levels. *Am J Cardiol* 1991; 68: 187-192.
25. Corvol JC, Bouzamondo A, Sirol M, Hulot JS, Sanchez P, Lechat P. Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention: A meta-analysis of randomized trials. *Arch Inter Med* 2003; 163 (6): 669-676.
26. Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyperapoB: The unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2001; 135: 447-459.
27. Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ et al. Apolipoprotein A-I and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the Québec Cardiovascular Study. *Circulation* 1996; 94: 273-278.
28. Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berg K et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998; 97: 1453-1460.
29. Durstine JL, Grandjean PW, Cox CA, Thompson PD. Lipids, lipoproteins, and exercise. *J Cardiopul Rehab* 2002; 22 (6): 385-398.
30. Canal J. Primera Jornada del Internado en Farmacia de los Hospitales de París. *Act Pharm Biol Clin* 1981; 1: 29-37.
31. Pantoni L, Sarti C, Pracucci G, Di Carlo A, Vanni P, Inzitari D. Lipoprotein(a) serum levels and vascular diseases in an older caucasian population cohort. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49 (2): 117-125.
32. Ariyo AA, Thach C, Tracy R. Lp(a) lipoprotein, vascular disease, and mortality in the elderly. *New Engl J Med* 2003; 349 (22): 2108-2115.
33. Kullo IJ, Bailey KR, Bielak LF, Sheedy PF, Klee GG, Kardias SL et al. Lack of association between lipoprotein(a) and coronary artery calcification in the Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) Study. *Mayo Clin Proceed* 2004; 79 (10): 1258-1263.
34. Uchida T, Inoue T, Kamishirado H, Takayanagi K, Morooka S. Prediction of short-term progression or regression of atherosclerotic coronary artery disease by lipoprotein(a): A quantitative coronary angiographic study. *Angiology* 2003; 54 (6): 641-646.
35. Scharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Castelli D, Patsch W. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001; 104: 1108-1113.
36. Ballantyne CM, Andrews TC, Hsia JA, Kramer JH, Shear C. Correlation of non-high-density lipoprotein cholesterol with apolipoprotein B: Effect of 5 hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on non-high-density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol* 2001; 88: 265-269.
37. Moss AJ, Goldstein RE, Marder VJ, Sparks CE, Oakes D et al. Thrombogenic factors and recurrent coronary events. *Circulation* 1999; 99: 2571-2572.
38. Radunovic N, Kuczynski E, Rosen T, Dukanac J, Petkovic S, Lockwood CJ. Plasma apolipoprotein A-I and B concentrations in growth-retarded fetuses: A link between low birth weight and adult atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000; 85 (1): 85-88.
39. Sniderman AD, Pedersen T, Kjekshus J. Putting low-density lipoproteins at center stage in atherogenesis. *Am J Cardiol* 1997; 79: 64-67.
40. Shah Prediman K et al. Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: An idea whose time for testing is coming (Part II). *Circulation* 2001; 104 (20): 2498-2502.
41. Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berg K et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998; 97: 1453-1460.
42. Rye KA, Barter PJ. Formation and metabolism of pre-beta-migrating, lipid-poor apolipoprotein A-I. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24 (3): 421-428.
43. Wang X, Pease R, Bertinato J, Milne R. Well-defined regions of apolipoprotein B-100 undergo conformational change during its intravascular metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 (5): 1301-1308.
44. Pietzsch J, Bergmann R. Measurement of 5-hydroxy-2-aminovaleric acid as a specific marker of metal catalyzed oxidation of proline and arginine residues of low density lipoprotein apolipoprotein B-100 in human atherosclerotic lesions. *J Clin Pathol* 2003; 56 (8): 622-623.
45. Chen Z, Fitzgerald RL, Saffitz JE, Semenkovich CF, Schonfeld G. Amino terminal 38.9% of apolipoprotein B-100 is sufficient to support cholesterol-rich lipoprotein production and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23 (4): 668-674.
46. Pietzsch J, Lattke P, Julius U. Oxidation of apolipoprotein B-100 in circulating LDL is related to LDL residence time: *In vivo* insights from stable-isotope studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 (10): e63-e67.
47. Otvos JD, Jeyarajah EJ, Cromwell WC. Measurement issues related to lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol* 2002; 90 (suppl): 22i-29i.
48. Grundy SM. Low-density lipoprotein, non-high-density lipoprotein, and apolipoprotein B as targets of lipid-lowering therapy. *Circulation* 2002; 106 (20): 2526-2529.
49. Law MR, Wald NJ, Wu T, Hackshaw A, Bailey A. Systematic underestimation of association between serum cholesterol concentration and ischemic heart disease in observational studies: data from the BUPA study. *BMJ* 1994; 308: 363-366.
50. Watts GF, Herrmann S, Riches FM. Effects of diet and serotonergic agonist on hepatic apolipoprotein B-100 secretion and endothelial function in obese men. *Oxford University Press* 2000; 93 (3): 153-161.
51. Mooser V, Helbecque N, Miklossy J, Marcovina SM, Nicod P, Amouyel P. Interactions between apolipoprotein E and apolipoprotein(a) in patients with late-onset Alzheimer disease. *Ann Intern Med* 2000; 132 (7): 533-537.
52. Boden WE. Recent insights into the expanding role of high-density lipoprotein cholesterol in dyslipidemia and disease. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19 (4): 363-365.
53. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Boland LL, Ballantyne CM, McGovern PG, Sharrett AR. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 2003; 34 (3): 623-631.
54. Superko HR. Beyond LDL cholesterol reduction. *Circulation* 1996; 94: 2351-2354.
55. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1423-1427.