

LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD Y RIESGO CARDIOVASCULAR*

**Gerardo Hernández Puga, Kevin David Laguna Maldonado, Meztli Reyes Galindo,
Jesús Rafael Moreno Piña, Deyamira Matuz Mares****

Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM. Ciudad de México, México.

**Autor de correspondencia correo E: deya@bq.unam.mx

RESUMEN

Los lípidos son moléculas altamente hidrofóbicas y por lo tanto insolubles en el componente acuoso de la sangre, por lo que deben ser transportados a través de lipoproteínas. Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) son las más pequeñas, con el mayor contenido de apoproteínas y menor contenido de triacilglicérolos (TAG); se sintetizan en el hígado e intestino, remueven el colesterol de los tejidos periféricos y lo regresan al hígado, por lo que tradicionalmente se les ha conferido el papel protector en la aterogénesis. Existen diferentes subtipos de HDL, uno de los cuales, el subtipo de HDL pre- β 1, a diferencia del papel protector del resto, se ha relacionado con el desarrollo de la aterosclerosis. El presente artículo tiene como objetivo revisar la interacción de las HDL con otras proteínas que la remodelan, afectando su composición y/o función, así como la asociación de un subtipo de HDL con el riesgo cardiovascular.

ABSTRACT

Lipids are highly hydrophobic molecules and therefore insoluble in the aqueous component of the blood, so they must be transported through lipoproteins. High density lipoproteins (HDL) are the smallest, with the highest apoprotein content and lowest TAG content; they are synthesized in liver and small bowel, remove cholesterol from peripheral tissues and return it to the liver, which is why they have traditionally been given the protective role in atherogenesis. There are different subtypes of HDL, one of which, the subtype HDL pre- β 1, unlike the protective role of the rest, has been related to the development of atherosclerosis. The aim of this article is to review the interaction of HDL with remodeling proteins affecting its composition and/or function, as well as the association of an HDL subtype with cardiovascular risk.

INTRODUCCIÓN

Los lípidos son moléculas altamente hidrofóbicas y por lo tanto insolubles en el componente acuoso de la sangre, por lo que deben ser transportadas a través de lipoproteínas. Las lipoproteínas están constituidas por un núcleo de ésteres de colesterol y triacilglicérolos (TAG) rodeados por una capa de fosfolípidos anfipáticos, colesterol no esterificado y apoproteínas (1, 2).

Las principales lipoproteínas son los quilomicrones (QM), las lipoproteínas de muy baja densidad

(VLDL) y las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los QM son las lipoproteínas más grandes y menos densas debido a su gran contenido de TAG y bajo contenido de apoproteínas; transportan los lípidos de la dieta desde el intestino a los vasos linfáticos, entran al torrente sanguíneo a través de la vena subclavia liberando su contenido en los tejidos adiposo y muscular gracias a la acción de la lipoproteína lipasa (LPL) que se encuentra en el endotelio de estos tejidos, quedando en forma de remanentes de QM, los cuales son captados por el hígado para que sus componentes puedan ser metabolizados (1, 2).

PALABRAS

CLAVE:

Lipoproteínas, aterogénesis, colesterol, infarto.

KEY WORDS:

Lipoproteins, atherogenesis, cholesterol, heart attack.

Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) tienen un menor contenido de TAG y un mayor contenido de apoproteínas respecto a los quilomicrones; transportan los lípidos del hígado a los tejidos adiposo y muscular liberando su contenido en estos tejidos mediante la lipoproteína lipasa endotelial, quedando en forma de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), que en el hígado liberan su contenido por acción de la triacilglicerol lipasa hepática (HTGL, por sus siglas en inglés) transformándose en lipoproteínas de baja densidad (LDL). Las LDL no solamente modifican su contenido de lípidos, van perdiendo sus apolipoproteínas hasta quedar solamente con la apoB-100. Las LDL transportan los lípidos endógenos a todas las células del cuerpo y son las lipoproteínas que permanecen mayor tiempo en la circulación sanguínea y por lo tanto están implicadas en el desarrollo de la aterosclerosis (3), dirigiéndose al hígado en forma de remanentes de LDL.

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) son las más pequeñas, con el mayor contenido de apoproteínas y menor contenido de TAG; se sintetizan en el hígado e intestino, remueven el colesterol de los tejidos periféricos y lo regresan al hígado, por lo que tradicionalmente se les ha

conferido el papel protector en la aterogénesis. En la monocapa externa de las HDL se encuentra la enzima lecitina:colesterol-O-aciltransferasa (LCAT) que esterifica el colesterol proveniente de la capa externa de las células periféricas con un ácido graso, proveniente del glicerofosfolípido fosfatidilcolina (lecitina), que se encuentra en la interfase de las HDL.

Existen diferentes subtipos de HDL, los cuales han sido clasificados con base en la metodología utilizada para separarlas (Tabla 1). Uno de los cuales, el subtipo de HDL pre- β 1, a diferencia del papel protector del resto de los subtipos, se ha relacionado con el desarrollo de la aterosclerosis y por lo tanto con un riesgo incrementado de infarto al miocardio, enfermedad arterial coronaria y engrosamiento de la capa íntima de la carótida (4). Este subtipo de HDL es el principal aceptor del colesterol no esterificado proveniente de los tejidos periféricos, especialmente de los macrófagos de las paredes arteriales, a través del transportador de unión a ATP A1 (ABCA1, "ATP-binding cassette A-1").

Por lo antes mencionado el presente artículo tiene como objetivo revisar la remodelación de las HDL y su asociación con el riesgo cardiovascular.

TABLA 1
Principales subtipos de HDL, clasificadas de acuerdo con el método de separación.

Fundamento (técnica o método)	Subtipos aislados
Densidad (ultracentrifugación)	HDL2 (1.063–1.125 g/mL), HDL3 (1.125–1.21 g/mL)
Tamaño (electroforesis en gel con gradiente de poliacrilamida, no desnaturizante)	HDL2b (9.7–12.0 nm), HDL2a (8.8–9.7 nm), HDL3a (8.2–8.8 nm), HDL3b (7.8–8.2 nm), HDL3c (7.2–7.8 nm)
Tamaño (Resonancia Magnética Nuclear, NMR)	HDL grandes (8.8–13.0 nm), HDL medianas (8.2–8.8 nm), HDL pequeñas (7.3–8.2 nm)
Forma y carga (electroforesis en gel de agarosa)	α -HDL (esférica), Pre β -HDL (discoidal)
Carga y tamaño (electroforesis 2D, primero en agarosa y luego en gradiente de poliacrilamida)	Pre β -HDL (pre β 1 and pre β 2), α -HDL (α 1, α 2, α 3 and α 4), Pre α -HDL (pre α 1, pre α 2, pre α 3)
Composición de apolipoproteínas (electroinmunodifusión)	LpA-I, LpA-I:A-II

Modificada de (5) Eckardstein D, Kardassis D. High Density Lipoproteins: From Biological Understanding to Clinical Exploitation. Springer, editor. New York; 2015.

LOS TRANSPORTADORES ABCA1

Antes de comenzar a hablar sobre el metabolismo de las HDL, es importante identificar la función de los transportadores ABC, como proteínas integrales de membrana que utilizan la energía de la hidrólisis de ATP para movilizar solutos a través de membranas celulares en todos los reinos descritos (6). Los ABC son una familia de proteínas fundamentales para muchos fenómenos biomédicos importantes, incluida la resistencia a fármacos contra el cáncer y los microorganismos patógenos (7). Esta familia de transportadores se compone de aproximadamente 50 proteínas transmembranales funcionalmente diversas (8), divididas en siete subfamilias distintas (ABCA-ABCG) (9).

Estas proteínas son fundamentales para el transporte de membrana de una amplia variedad de sustratos incluyendo aminoácidos, lípidos, lipopolisacáridos, iones inorgánicos, péptidos, sacáridos, metales, fármacos, entre otros (8). Los ABC no sólo transportan una variedad de moléculas dentro y fuera de la célula, también están involucrados en el transporte intracelular a través de las membranas de los organelos (10). Se ha propuesto que estas proteínas utilizan la energía derivada de la hidrólisis de dos moléculas de ATP para transportar el sustrato a través de la membrana contra un gradiente de concentración (9).

ABCA1, es una proteína ubicua expresada abundantemente en el hígado, macrófagos, cerebro y otros tejidos (11), promueve tanto el flujo de salida como el ensamblado de fosfolípidos y colesterol libre con la apoproteína AI (apoAI) formando partículas de HDL pre- β 1, también llamadas HDL discoidales (12, 13).

ABCG1, presente en macrófagos y tejidos periféricos media el transporte de colesterol a las HDL esféricas (14,15). En tejidos periféricos, ABCG1 coopera con ABCA1 para completar el transporte inverso de colesterol (TIC) (13, 15, 16).

LAS HDL

Las HDL son un grupo heterogéneo de partículas que tienen una función importante en el transporte inverso del colesterol (TIC), mediante el cual el colesterol de los tejidos periféricos es transportado al hígado, para su excreción en la bilis (17, 18).

La heterogeneidad de este grupo de moléculas se debe al diverso origen metabólico y al continuo recambio de sus componentes por diversos factores, como enzimas lipolíticas y el intercambio de apoproteínas y de lípidos estructurales. Derivado de ello, las HDL han sido clasificadas mediante

diferentes tipos de metodologías o técnicas (Tabla 1) como son: la espectrofotometría, geles de filtración, ultracentrifugación, cromatografía de inmunoafinidad, geles no desnaturizantes, etc (19–21). Sin embargo, aún no se cuenta con una clasificación consensuada de las HDL de acuerdo a los criterios existentes, por lo que para fines de este artículo nos centramos en la clasificación según la electroforesis en gel de poliacrilamida no desnaturizante (5).

El metabolismo de las HDL es complejo y no se conoce por completo, sin embargo, se sabe que el ensamblaje de estas moléculas inicia en el hígado e intestino con la liberación de la apoAI (23). La apoAI es la proteína estructural más importante de las HDL y comprende aproximadamente el 70% de la masa de las HDL totales (24), una vez liberada la apoAI al torrente sanguíneo (HDL naciente), es reconocida por el ABCA1 de las células periféricas, lo que permite el transporte de colesterol no esterificado y fosfolípidos (principalmente lecitina) desde la célula a la apoproteína y la formación de una estructura pequeña conocida como HDL pre- β 1 (HDL discoidal, pobre en lípidos) (19) la cual viaja a través de los vasos sanguíneos donde es reconocida por otro ABCA1, presente en tejidos periféricos y macrófagos (25). La interacción apoAI/ABCA1 permite la maduración primaria a través de la adquisición de colesterol no esterificado (CNE), transformándola en HDL discoidal, rica en lípidos (19, 24).

Cuando las HDL se encuentran en forma discoidal, se agrega a su superficie la enzima lecitina:colesterol-O-aciltransferasa (LCAT, la cual es sintetizada y secretada principalmente por el hígado), que esterifica el colesterol proveniente de la membrana celular de los tejidos periféricos con un ácido graso proveniente de la lecitina de la capa externa de las HDL, transformando el CNE en colesterol esterificado (CE) que se concentran en el núcleo de la partícula, dando como resultado la transformación de partículas HDL discoidales a partículas HDL esféricas (24).

Las HDL esféricas también pueden recibir CNE principalmente de los macrófagos y otras células de tejidos periféricos como el adipocito, a través del transportador ABCG1, a diferencia de la interacción apoAI/ABCA1, éste es un paso alternativo para la obtención de CNE (14, 15, 25).

Las HDL esféricas tienen tres posibles destinos (Fig. 1), el primero se debe al reconocimiento por parte de los receptores "scavenger" BI (SR – BI, por sus siglas en inglés) en el hepatocito donde se adquiere o capta selectivamente el CE de las HDL (26). Esta vía también es conocida como TIC y aunque no es la vía principal en el metabolismo de

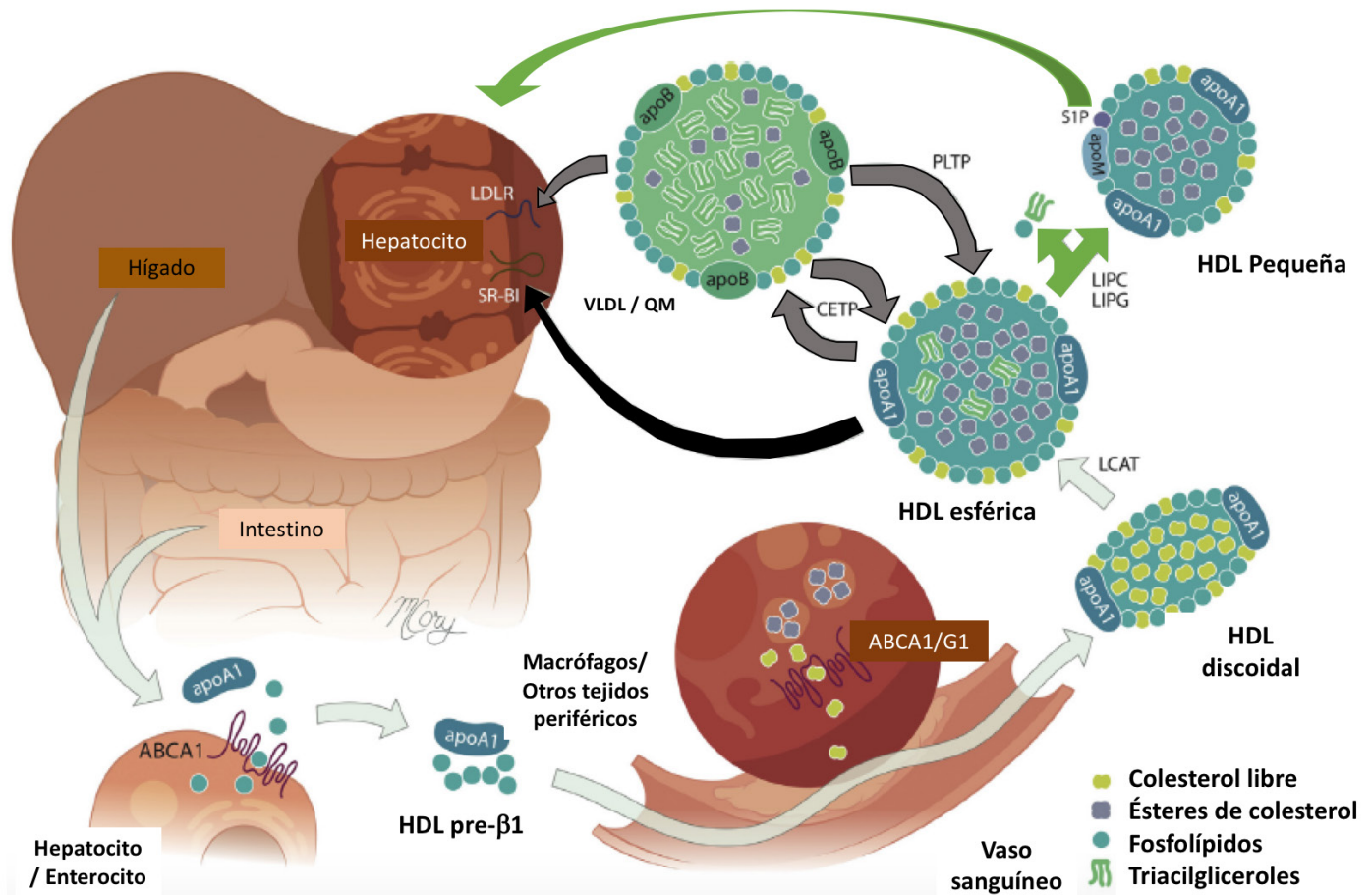


Figura 1. Modelo del recambio de HDL. En la figura se observa la vía de síntesis de las HDL, con la participación de diferentes órganos y tejidos, y los tres posibles destinos de las HDL esféricas. Con flechas gris claro se observa la síntesis de las HDL, desde las apoA1 hasta la HDL esférica. Con una flecha negra está marcado el transporte inverso del colesterol. Con flechas gris oscuro, el intercambio de lípidos con los quilomicrones y VLDL. Con flechas verdes, la transformación a HDL pequeñas, donde se agrega la esfingosina-1-fosfato (S1P), el cual es uno de los componentes estructurales más importante de las HDL pequeñas, ya que media algunas de las propiedades ateroprotectoras. Para simplificar la figura se omitió la representación de las diferentes proteínas que se encuentran en las HDL, VLDL y quilomicrones. Modificada de referencia (44).

las HDL esféricas, es de gran importancia para la protección contra la acumulación de colesterol LDL y macrófagos en la íntima celular (aterogénesis) (27), de lo cual se comentará más adelante en el texto.

El segundo destino depende de la proteína de transferencia de colesterol esterificado (CETP, por sus siglas en inglés) que media el intercambio de CE por TAG entre las HDL esféricas y las lipoproteínas ricas en TAG, es decir, las VLDL y los QM. Por otro lado, la proteína de transferencia de fosfolípidos (PLTP, por sus siglas en inglés) moviliza fosfolípidos de las VLDL y los QM a las HDL (28).

El tercer destino depende de la remodelación por una variedad de lipasas, que incluyen a la lipasa hepática (gen humano: LIPC) y la lipasa endotelial (gen humano: LIPG). La lipasa hepática y la lipasa endotelial son secretadas al torrente sanguíneo y al

interactuar con las HDL esféricas grandes activan la salida de TAG y fosfolípidos de las HDL hacia el hígado y otros tejidos periféricos, generando HDL pequeñas (29, 30). Esta acción es necesaria para la eliminación posterior de las HDL esféricas pequeñas de la circulación por la captación selectiva de lípidos y por endocitosis mediada por receptor por el hígado (31).

PRE-β1 HDL Y RIESGO CARDIOVASCULAR

El riesgo cardiovascular se define como la probabilidad de un evento clínico, infarto agudo al miocardio, evento vascular cerebral, enfermedad vascular periférica, entre otras, que le ocurre a una persona en un periodo de tiempo determinado de

10 años (32) y tiene una relación directa con la formación de la placa de ateroma, la cual es una lesión que se presenta en la capa íntima de las arterias de mayor calibre (33).

Uno de los aspectos más importantes en la formación de la placa de ateroma es la acumulación de lipoproteínas en la pared vascular, en particular LDL y sus formas oxidadas, lo cual explica por qué la placa de ateroma está compuesta mayoritariamente por colesterol y ésteres de colesterol (34, 35). La presencia de estas moléculas, que no deberían estar en la pared arterial, es censada mediante el receptor de inmunidad innata SR-BI. Una vez activado SR-BI se inician dos procesos principales, en primer lugar, la fagocitosis por macrófagos que se encuentran en la pared arterial, posteriormente la producción de citocinas proinflamatorias como IL-1 que recluta a más leucocitos, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) que ocasiona agregación plaquetaria y el factor de crecimiento de fibroblastos y factor de crecimiento transformante alfa que ocasiona proliferación de células musculares lisas y aumento de producción de la matriz extracelular (33, 34). Estas lipoproteínas fagocitadas no pueden ser completamente degradadas, por lo que la acumulación de estos lípidos ocasiona que los macrófagos se conviertan en células espumosas (33).

Como resultado de la activación de los macrófagos e inicio de la respuesta inflamatoria se estimula la producción de especies reactivas de oxígeno, utilizando principalmente a la NADPH oxidasa que produce altas concentraciones de H_2O_2 , el cual es convertido a $HOCl^-$ por la mieloperoxidasa. Este aumento en el estrés oxidativo modifica residuos de tirosina (Tyr192) y de metionina (Met148) específicos en la apoAI y en consecuencia, se modifica el flujo de salida del colesterol de los macrófagos (34, 4).

Las HDL juegan un papel primordial en la protección contra la formación de la placa de ateroma ya que, como se mencionó previamente, las HDL pre- β 1 interactúan con el transportador ABCA1, lo que les permite incorporar el colesterol de tejidos periféricos y otras lipoproteínas, secuestrándolo y llevándolo al hígado mediante el TIC (27).

La interacción entre las HDL pre- β 1 y el ABCA1 es necesaria para la función protectora de las HDL, por lo que cualquier alteración en los mecanismos relacionados con él causará un aumento en el riesgo cardiovascular (34, 36, 38). Por ejemplo, se ha demostrado que algunas mutaciones en el gen ABCA1 (localizado en el cromosoma 9q31.1) pueden ocasionar cualquiera de las siguientes enfermedades: deficiencia familiar de HDL o

enfermedad de Tangier (39–41). La deficiencia familiar de HDL, una enfermedad autosómico-dominante, está caracterizada por niveles de HDL a la mitad de los valores de referencia y enfermedad coronaria prematura, sin ninguna otra manifestación sistémica. Estos pacientes no tienen factores ambientales evidentes, diabetes mellitus ni hipertriacilglicerolemia asociados como factores contribuyentes a la enfermedad coronaria.

La enfermedad de Tangier, una enfermedad autosómica-recesiva, está caracterizada por valores extremadamente bajos de HDL, acumulación de ésteres de colesterol en amígdalas, hígado, bazo, tracto gastrointestinal, ganglios linfáticos, médula ósea y células de Schwann, por lo que las principales manifestaciones clínicas son amígdalas hipertróficas naranjas, hepatoesplenomegalia, neuropatía periférica y enfermedad coronaria prematura (40, 41).

COROLARIO


La aterosclerosis es la principal causa de pérdida de años de vida productiva en la población económicamente activa, así como la principal causa de mortalidad, su asociación (inversa) con los valores de HDL se debe sobretodo a la movilización del exceso de colesterol celular de los macrófagos de las paredes arteriales a las lipoproteínas HDL bajas en lípidos, un transporte mediado por el ABCA1. Este transportador participa en diferentes pasos de la formación de las HDL. Las HDL pre- β 1, que son discoidales y pobres en lípidos, son las que recibirían más colesterol por flujo de salida mediado por ABCA1; no obstante, mutaciones en ABCA1 están relacionadas con un incremento en el riesgo cardiovascular; pero no sólo se limita a este gen, sino también en SR-BI y seguramente en otros componentes de las HDL que aún faltan por investigar.

Al conocer los diferentes subtipos de HDL y otras moléculas encargadas en el transporte de los lípidos, podremos comprender la compleja interacción que se da para la regulación del almacenamiento y metabolismo de éstos, lo que permitirá cambiar la idea errónea de que los niveles altos de HDL siempre representan una disminución en el riesgo cardiovascular.

Es necesario considerar que aún no existe un consenso para apoyar la determinación rutinaria de los subtipos de HDL para la evaluación clínica inicial o para la toma de decisiones en pacientes con riesgo cardiovascular bajo o intermedio, ni en pacientes de alto riesgo o con enfermedad coronaria

establecida (National Lipid Association Biomarkers Expert Panel)(42).

La determinación de valores de HDL pre- β 1 podría ser considerado como un nuevo indicador

de riesgo para la enfermedad coronaria e infarto agudo al miocardio ya que es independiente de otros factores de riesgo. 

REFERENCIAS

- Havel RJ (1987) Lipid transport function in blood plasma of lipoproteins. *Am J Physiol Metab* 16:E1-5.
- Chapman MJ (1980) Animal lipoproteins: chemistry, structure, and comparative aspects. *J Lipid Res* 21:789-853.
- Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD, DePalma SM, *et al.* (2016) Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *J Am Coll Cardiol* 68:92-125.
- Stock EO, Ferrara CT, O'Connor PM, Naya-Vigne JM, Frost PH, Malloy MJ, *et al.* (2018) Levels of prebeta-1 high-density lipoprotein are elevated in 3 phenotypes of dyslipidemia. *J Clin Lipidol* 12:99-109.
- Eckardstein D, Kardassis D (2015) High Density Lipoproteins: From Biological Understanding to Clinical Exploitation. Springer, editor. New York.
- Jones PM, George AM (2004) The ABC transporter structure and mechanism: Perspectives on recent research. *Cell Mol Life Sci* 61:682-699.
- Reyes CL, Ward A, Yu J, Chang G (2006) The structures of MsbA: Insight into ABC transporter-mediated multidrug efflux. *FEBS Lett* 580:1042-1048.
- Higgins CF (1992) ABC Transporters: From Microorganisms to Man. *Annu Rev Cell Biol* 8:67-113.
- Štefková J, Poledne R, Hubáček JA (2004) ATP-binding cassette (ABC) transporters in human metabolism and diseases. *Physiol Res* 53:235-243.
- Gottesman MM, Ambudkar SV (2001) Overview: ABC transporters and human disease. *J Bioenerg Biomembr* 33:453-458.
- Phillips MC (2018) Is ABCA1 a Lipid Transfer Protein? *J Lipid Res* 59:749-763.
- Lee J-Y, Parks JS (2005) ATP-binding cassette transporter AI and its role in HDL formation. *Curr Opin Lipidol* 16:19-25.
- Talbot CPJ, Plat J, Ritsch A, Mensink RP (2018) Determinants of cholesterol efflux capacity in humans. *Prog Lipid Res* 69:21-32.
- Vaughan AM, Oram JF (2005) ABCG1 redistributes cell cholesterol to domains removable by high density lipoprotein but not by lipid-depleted apolipoproteins. *J Biol Chem* 280:30150-30157.
- Fitzgerald ML, Mujawar Z, Tamehiro N (2010) ABC transporters, atherosclerosis and inflammation. *Atherosclerosis* 211:361-70.
- Schumacher T, Benndorf RA (2017) ABC transport proteins in cardiovascular disease - A brief summary. *Molecules* 22:1-19.
- Lund-Katz S, Liu L, Thuahnai ST, Phillips MC (2003) High Density Lipoprotein Structure. *Front Biosci* 8:1044-1054.
- Dan Longo, Anthony Fauci, Dennis Kasper, Stephen Hauser, J. Larry Jameson JL (2012) Harrison: Principios de Medicina Interna. In: Harrison Principios de Medicina Interna. 18th ed. México: McGraw Hill; p. 3145-3148.
- Rothblat GH, Phillips MC (2011) High-density lipoprotein heterogeneity and function in reverse cholesterol transport. *Curr Opin Lipidol* 21:229-238.
- Havel RJ, Eder HA, Bragdon JH (1955) The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J Clin Invest* 34:1345-1353.
- Cheung MC, Segrest JP, Albers JJ, Cone JT, Brouillette CG, Chung BH, *et al.* (1987) Characterization of high density lipoprotein subspecies: structural studies by single vertical spin ultracentrifugation and immunoaffinity chromatography. *J Lipid Res* 28:913-929.
- Rainwater DL, Andres DW, Ford AL, Lowe WF, Blanche PJ, Krausst RM, *et al.* (1992) Production of polyacrylamide gradient gels for the electrophoretic resolution of lipoproteins Gel casting (SFBR3131 gels). *J Lipid Res* 33:1876-1881.
- Zannis VI, Kurnit DM, Breslow JL (1982) Hepatic apo-A-I and Apo-E and intestinal Apo-A-I are synthesized in precursor isoprotein

- forms by organ cultures of human fetal tissues. *J Biol Chem* 257:536–544.
24. Zhou L, Li C, Gao L, Wang A (2015) High-density lipoprotein synthesis and metabolism. *Mol Med Rep* 12(3):4015–4021.
 25. Phillips MC (2014) Molecular mechanisms of cellular cholesterol efflux. *J Biol Chem* 289:24020–24029.
 26. Favari E, Lee M, Calabresi L, Franceschini G, Zimetti F, Bernini F, *et al.* (2004) Depletion of Pre- β -high Density Lipoprotein by Human Chymase Impairs ATP-binding Cassette Transporter A1- but Not Scavenger Receptor Class B Type I-mediated Lipid Efflux to High Density Lipoprotein. *J Biol Chem* 279:9930–9936.
 27. Zannis VI, Chroni A, Krieger M (2006) Role of apoA-I, ABCA1, LCAT, and SR-BI in the biogenesis of HDL. *J Mol Med* 84:276–294.
 28. Masson D, Jiang X-C, Lagrost L, Tall AR (2009) The role of plasma lipid transfer proteins in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lipid Res* 50:S201–S206.
 29. Chatterjee C, Sparks DL (2011) Hepatic lipase, high density lipoproteins, and hypertriglyceridemia. *Am J Pathol* 178:1429–1433.
 30. Huang J, Qian HY, Li ZZ, Zhang JM, Wang S, Tao Y, *et al.* (2010) Role of endothelial lipase in atherosclerosis. *Transl Res* 156:1–6.
 31. Brunham LR, Hayden MR (2015) Human genetics of HDL: Insight into particle metabolism and function. *Prog Lipid Res* 58:14–25.
 32. México S de S de. GPC de Detección y Estratificación del Riesgo Cardiovascular; 2010.
 33. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins y Cotran. Patología Estructural y Funcional. Elsevier Inc Novena Edición; 2015. 495 p.
 34. Tousoulis D, Kampoli A, Papageorgiou N, Androulakis E, Toutouzas K, Stefanadis C (2011) Pathophysiology of Atherosclerosis : The Role of Inflammation. *Curr Farm Desing* 4089–4110.
 35. Hewing B, Moore KJ, Fisher EA (2012) HDL and Cardiovascular Risk. *Circ Res* 111:1117–1120.
 36. Shao B, Oda MN, Oram JF, Heinecke JW (2010) Myeloperoxidase: An Oxidative Pathway for Generating Dysfunctional High-Density Lipoprotein. *Chem Res Toxicol* 23:447–454.
 37. Hattori H (2004) Association of Coronary Heart Disease with Pre- β -HDL Concentrations in Japanese Men. *Clin Chem* 50:589–595.
 38. Bu X, Niu D, Wu J, Yuan Y, Song J, Wang J (2017) Elevated levels of pre β 1-high-density lipoprotein are associated with cholesterol ester transfer protein, the presence and severity of coronary artery disease. *Lipids Health Dis* 16(1):4.
 39. Gordon JD, Rifkind BM (2013) High - Density Lipoprotein - The Clinical Implications of Recent Studies. *N Engl J Med* 321:1311–1316.
 40. Serfaty-Lacrosniere C, Civeira F, Lanzberg A, Isaia P, Berg J, Janus ED, *et al.* (1994) Homozygous Tangier disease and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 107(1):85–98.
 41. Marcil M, Brooks-Wilson A, Clee SM, Roomp K, Zhang LH, Yu L, *et al.* (1999) Mutations in the ABC1 gene in familial HDL deficiency with defective cholesterol efflux. *Lancet* 354(9187):1341–1346.
 42. Frikke Schmidt R (2010) Genetic variation in the ABCA1 gene, HDL cholesterol, and risk of ischemic heart disease in the general population. *Atherosclerosis* 208(2):305–16.
 43. Toth PP, Barter PJ, Rosenson RS, Boden WE, Chapman MJ, Cuchel M, *et al.* (2013) High-density lipoproteins : A consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 7:484-525.
 44. Brunham LR, Cermakova L, Lee T, Prielcelova I, Alloul K, de Chantal M, *et al.* (2017) Contemporary Trends in the Management and Outcomes of Patients With Familial Hypercholesterolemia in Canada: A Prospective Observational Study. *Can J Cardiol* 33:385–392.