

# HDL-C y riesgo de aterosclerosis

## *HDL-c and risk of atherosclerosis*

Juan Salazar, MD<sup>1</sup>, Mayela Cabrera, MD, MPH, PhD<sup>1</sup>, Eduardo Ramos, BSc<sup>1</sup>, Luis Olivar, BSc<sup>1</sup>, Miguel Aguirre, MD, MSc<sup>1</sup>, Joselyn Rojas, MD, MSc<sup>1</sup>, Valmore Bermúdez, MD, MSc, MPH, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigaciones Endocrino Metabólicas Dr. Félix Gómez. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia, Maracaibo – Venezuela.

\*Autor de Correspondencia: Valmore J. Bermúdez, MD, MSc, MPH, PhD. Centro de Investigaciones Endocrino Metabólicas Dr. Félix Gómez. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia, Maracaibo – Venezuela. Email: valmore@gmail.com

Recibido: 20/05/2012

Aceptado: 20/08/2012

## Resumen

La relación inversa entre las HDL-C y la aparición de eventos cardiovasculares es una asociación ampliamente descrita desde hace décadas, sin embargo con el transcurso de los años las interrogantes entorno a los mecanismos de esta relación causa-efecto aún persisten. Si bien gran parte de la conformación estructural de esta molécula es conocida con amplios detalles en cuanto a sus componentes proteicos y lipídicos, los diversos fenómenos que ocurren a nivel metabólico aún son motivo de amplio estudio y debate en el campo de la lipidología, dados los diversos fenotipos que pueden exhibir durante su síntesis. En este proceso la participación de diversas proteínas transferidoras es de suma relevancia en el transporte reverso del colesterol, principal mecanismo fisiológico ligado a las HDL en la protección cardiovascular; no obstante, esta función protectora no solo se limita a la remoción y transporte de lípidos desde los tejidos periféricos hasta el hígado sino a una amplia gama de efectos a nivel endotelial. Es por ello que el mantenimiento de niveles elevados de esta lipoproteína se ha asociado epidemiológicamente a una menor incidencia de eventos coronarios, de allí la importancia de identificar a los sujetos con esta dislipidemia y aplicar las medidas terapéuticas farmacológicas y cambios en el estilo de vida que le permitan tener un mejor pronóstico en su salud cardiovascular. No obstante, las HDL son macromoléculas cuyo funcionalismo es complejo y cuya concentración absoluta no es el único parámetro a considerar en su efecto protector. Las investigaciones futuras deben enfocarse en dilucidar el verdadero papel que juegan aquellas lipoproteínas de mala calidad (HDL disfuncionantes) y las potenciales implicaciones farmacológicas que estas representan.

## Abstract

The inverse relationship between HDL-C and the onset of cardiovascular events is a relationship known worldwide, described decades ago; however, in the course of several years questions regarding the cause-effect of this particle still remain unanswered. Most of the structural conformation of the lipoprotein particle is known; especially proteic and lipid components, yet aspects of its participation in lipid partition in regards to its isoforms are still being elucidated. The transferases that work in the assembly of the HDL, also participate in other functional aspects of the endothelium. Given these properties, it has been suggested that elevated levels of this lipoprotein are associated with lower levels of coronary events, and pharmacological therapies and life style interventions have been implemented to keep this particle's levels up and enhance cardiovascular health. Nevertheless, HDL macromolecules possess a complex assembling procedure and sole serum concentration is not enough to offer protection. Future investigations should focus on discovering the real role of dysfunctioning HDL and their potential pharmacological implications.

**Keywords:** *cholesterol, cardiovascular disease, risk factor, lipoprotein, transport*

# Introducción

Se ha establecido que la concentración plasmática de Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL, *High Density Lipoprotein*, por sus siglas en inglés) presenta una correlación negativa con el desarrollo de la aterosclerosis<sup>1,2</sup>, proceso fisiopatológico esencial en el desarrollo y progresión de las enfermedades cardiovasculares<sup>3</sup>, las cuales constituyen la principal causa de morbimortalidad en la población adulta a nivel global<sup>4</sup>. Por lo cual, el análisis de los diversos factores de riesgo implicados en su aparición es de suma importancia para la aplicación clínica epidemiológica en por el personal de salud en atención primaria y secundaria.

Los estudios que demuestran que los sujetos con bajos niveles de HDL en plasma tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria (EAC) son numerosos<sup>5,6</sup>; sin embargo la relación causa-efecto entre ambas alteraciones involucra múltiples mecanismos aun no bien dilucidados<sup>7</sup>. Es por ello, que el estudio de estas lipoproteínas debe abarcar tanto los aspectos moleculares como clínicos implicados en esta asociación.

## Estructura de HDL

Las HDL, como el resto de las lipoproteínas, son complejas macromoléculas pseudomicelares constituidas principalmente por lípidos anfipáticos (fosfolípidos y colesterol libre), lípidos no polares (triacilglicéridos y ésteres de colesterol) además de proteínas llamadas apoproteínas<sup>2</sup>. Los lípidos anfipáticos se organizan en una monocapa en la superficie del complejo, presentando sus grupos polares hacia el medio acuoso, la estabilidad de esta monocapa está garantizada en términos físicos-químicos por las apolipoproteínas. Los lípidos no polares son insolubles en medio acuoso y en consecuencia se encuentran en el interior de las lipoproteínas, de esta manera el transporte de los lípidos en el plasma está garantizado<sup>8</sup>. (Figura 1). Las HDL son las lipoproteínas con mayor proporción proteica (55-60 % de su masa) siendo la apo A-I su apolipoproteína más abundante<sup>9</sup>, su densidad varía entre 1.063 y 1.210 g/mL, bajo estos rangos difieren en cuanto a tamaño, densidad hídrica, tipos de apolipoproteínas y composición lipídica<sup>10</sup>.

## Metabolismo de las HDL

Las partículas de HDL pueden ser clasificadas de muchas formas, pero de manera general pueden ser agrupadas en 2 categorías: discoidales y esféricas<sup>11</sup>. Las partículas discoidales están formadas por una pequeña cantidad de colesterol libre (no esterificado) y una bicapa de fosfolípidos estabilizados por una porción proteica que protege a las porciones hidrofóbicas del contacto con el agua.

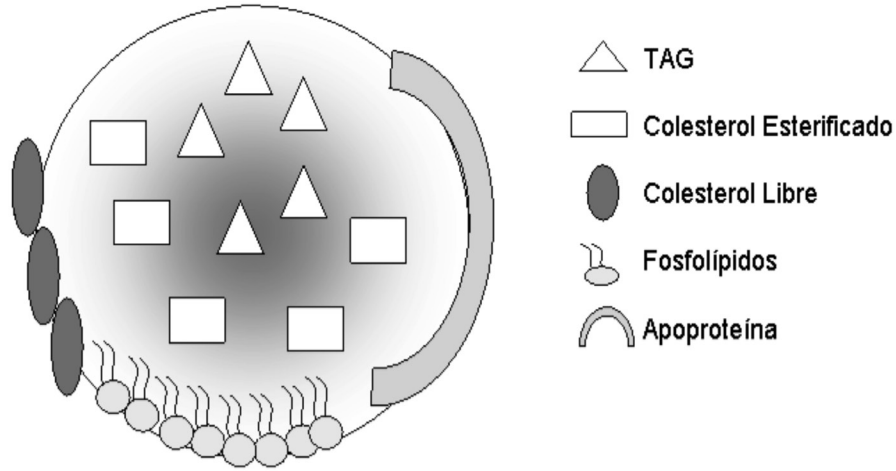
Mientras que las partículas esféricas, que constituyen la mayoría de las HDL en plasma, son de pequeño tamaño y están constituidas por fosfolípidos y apolipoproteínas de superficie protegiendo un núcleo de colesterol esterificado en su interior. Ambos tipos de partículas de HDL pueden ser fabricadas tanto en hígado como en el intestino<sup>12</sup>.

En cuanto a su tamaño, las partículas más grandes son las discoidales o nascentes, las cuales durante su maduración con la inclusión de diversas moléculas lipídicas por diversos transportadores, se convierten en las consiguientes subpoblaciones, inicialmente HDL3, luego HDL2 y HDL2b, también llamadas esféricas o maduras<sup>13</sup>. (Figura 2). A continuación se detallan los pasos sucesivos del metabolismo de la HDL:

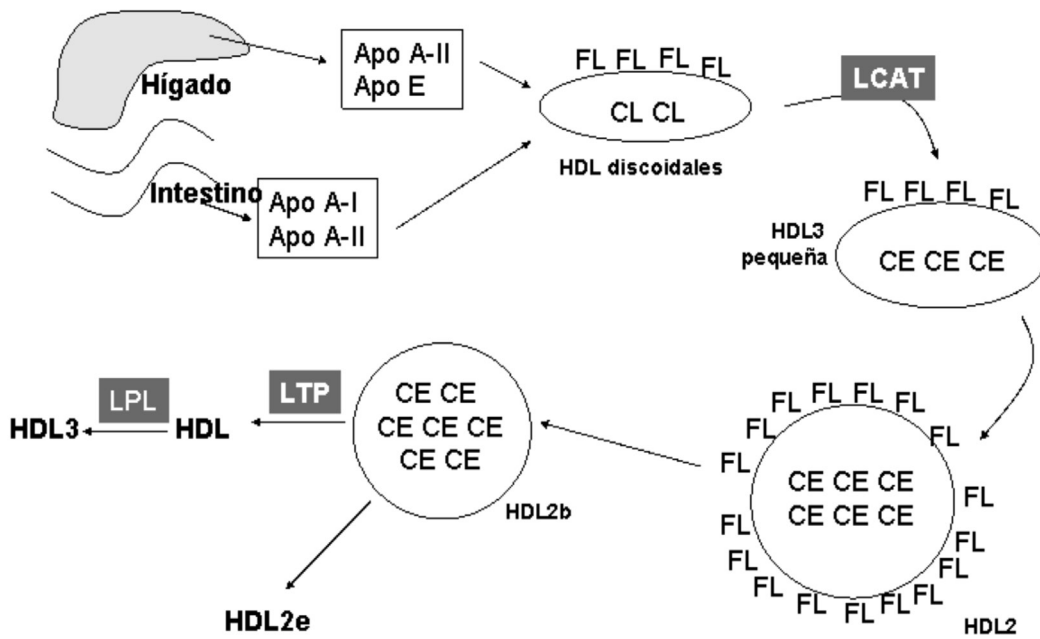
- A. La fracción **pre  $\beta$  HDL** (de forma discoidal) recoge el colesterol libre de las membranas celulares y de otras lipoproteínas, la apo A-I contenida en estas partículas activa a la lecitina colesterol acil transferasa (LCAT) transformando la forma discoidal a la forma esférica<sup>14</sup>.
- B. El colesterol esterificado progresivamente va ocupando el centro apolar de la micela constituyendo así las **HDL3** pequeñas; las cuales pueden unirse a las que se han formado como tales en hígado e intestino<sup>12,13</sup>. Esta subfracción por su bajo contenido en colesterol continúa recolectando el colesterol en exceso depositado en las membranas celulares, cuando los sustratos de la LCAT (fosfatidilcolina y colesterol libre) han sido consumido de la superficie de la HDL3, esta subpoblación puede aceptar fosfolípidos, colesterol y apoproteínas de las lipoproteínas remanentes que se van formando por acción de la lipoprotein lipasa sobre quilomicrones y VLDL.
- C. Es así como las HDL3 aumentan de tamaño transformándose en las denominadas **HDL2**, las cuales son ricas en fosfolípidos y continúan siendo sustrato para la LCAT que actúa sobre el exceso de colesterol libre y fosfatidilcolina acumulado en la superficie de las membranas celulares, incrementando así el contenido de colesterol esterificado en el centro de la partícula y con ello su volumen, de esta forma se originan nuevas partículas denominadas **HDL2b**<sup>15</sup>.
- D. Las HDL2b pueden seguir dos caminos: pueden enriquecerse con Apo E a partir de otras lipoproteínas y de macrófagos para transformarse en las HDL2e o pueden intercambiar colesterol esterificado por triacilglicéridos (TAG) con los quilomicrones y las VLDL, proceso facilitado por la proteína transferidora o acarreadora de lípidos (PLT) esto implica un enriquecimiento de TAG en las HDL que luego por acción de LPL y lipasa hepática hidrolizan los fosfolípidos y los TAG que se han in-

corporado dando origen de nuevo a HDL de pequeño tamaño las cuales se unen al pool de HDL3 para iniciar el ciclo<sup>13,16</sup>, o pueden seguir recibiendo colesterol este-

rificado de otras lipoproteínas circulantes aumentando así de tamaño y transformándose en las HDL que tienen un tamaño similar a las LDL<sup>2,13</sup>. (Figura 2).



**Figura 1.** Estructura de la lipoproteína. Obsérvese que las moléculas apolares se encuentran en el centro de la partícula (TAG y Colesterol esterificado), mientras que los fosfolípidos y el colesterol libre forman la membrana de la misma, junto a las apoproteínas que le otorgan propiedades polares favoreciendo así su paso por el torrente sanguíneo.



**Figura 2.** Metabolismo de las HDL. Ver texto por más información.

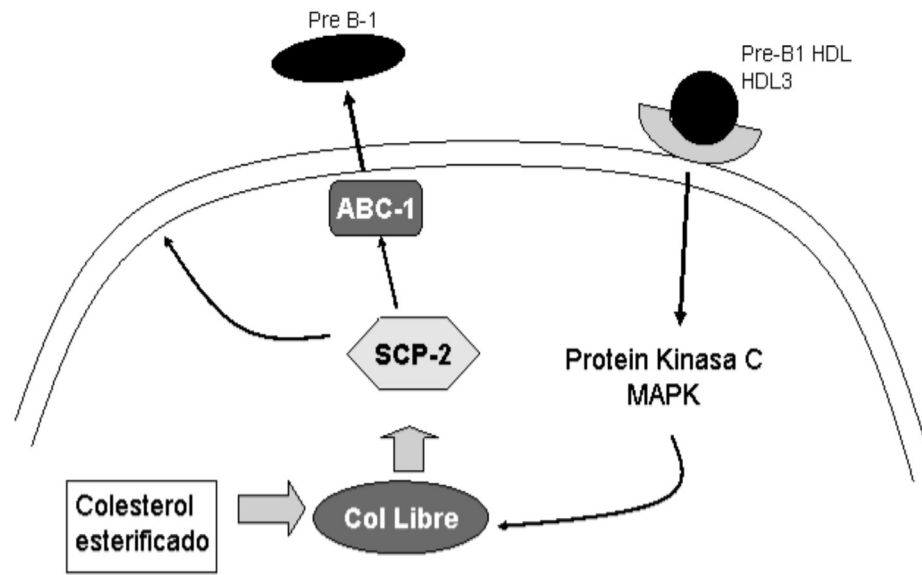


Figura 3. Mecanismo Molecular del Transporte Reverso del Colesterol. Ver texto.

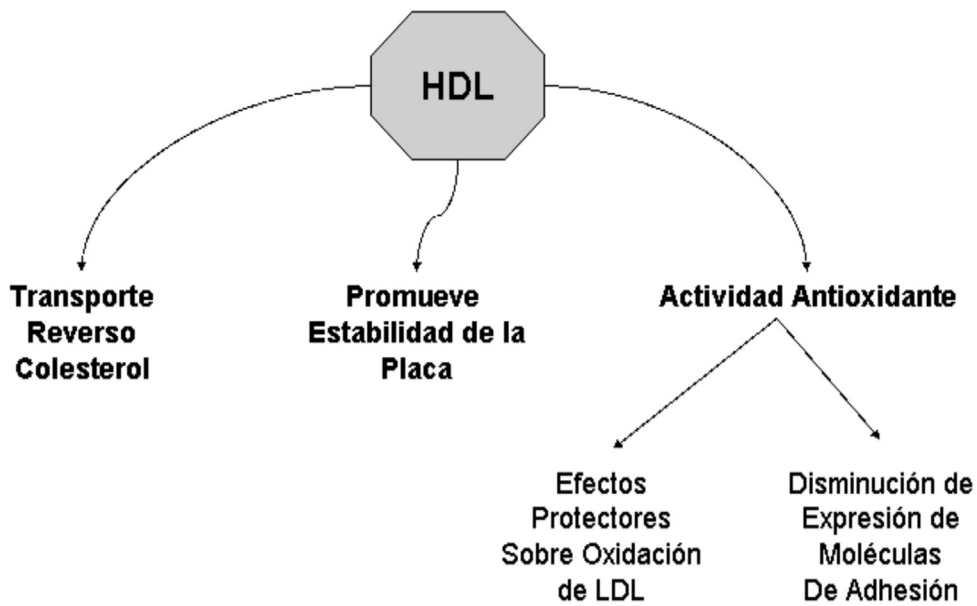


Figura 4. HDL-c y Aterogénesis.

Tabla 1. Características de las subpoblaciones de HDL

**Según su forma**

- **Discoïdales**
- **Esféricas**

**Según su densidad (ultracentrifugación)**

- **HDL2 (Rango de Densidad: 1,063-1,125)**
- **HDL3 (Rango de Densidad: 1,125-1,210)**

**Según su tamaño y porcentaje total lipídico**

- **HDL2b (10,6 nm) – 65% Lípidos**
- **HDL2a (9,2 nm) – 60% Lípidos**
- **HDL3a (8,4 nm) – 55% Lípidos**
- **HDL3b (8,0 nm) – 45% Lípidos**
- **HDL3c (7,6 nm) – 35% Lípidos**

**Composición de las HDL**

Estas lipoproteínas constituyen una clase heterogénea ya que existen varias subfracciones que se diferencian en aspectos estructurales y de composición. La clasificación de las HDL se ha establecido tras el análisis detallado por métodos como la cromatografía secuencial, la separación por electroforesis y la filtración en gel<sup>17,18</sup>. A partir de estos análisis se aislaron cuatro tipos de HDL según la apolipoproteína A que contienen. 1) HDL con apoproteína A-I; 2) HDL con apoproteínas A-I y A-II; 3) HDL con apoproteína A-IV; 4) HDL con apoproteína A-I y A-IV. Todos los tipos de HDL tienen en común la misma proporción de proteínas, mostrando diferencias significativas en el contenido de TAG y colesterol, no obstante estudios con espectrometría de masa han mostrado que los diferentes subtipos de HDL presentan asociación de proteínas específicas. Estas variaciones en el proteoma de la HDL puede ser la base de la amplia heterogeneidad de funciones que exhiben los distintos subtipos<sup>19</sup>.

La apo A-I aparte de su función estructural es indispensable para el flujo de colesterol de las células periféricas<sup>20</sup>, además de desempeñar una importante función coenzimática para la LCAT, enzima esencial en el transporte en reverso del colesterol<sup>14</sup>. La esterificación del colesterol libre procedente de los tejidos por parte de esta enzima nunca excede más del 16% del peso total de la partícula y la presencia de la apo A-I permite que esta enzima actúe en un mayor porcentaje, del 40% al 160% superior a su actividad normal<sup>21,22</sup>. Es por ello, que las lipoproteínas con mayor contenido apo A-I son mucho más eficaces en activar la LCAT y por tanto ejercer un mayor transporte reverso del colesterol (TRC), lo que redundará en un mayor efecto protector para enfermedad cardiovascular mucho

mayor que el aportado por otras subfracciones<sup>23</sup>. En la práctica clínica esto es de gran importancia ya que si bien esta apoproteína no es cuantificada rutinariamente entre los parámetros de perfil lipídico, su expresión disminuida podría explicar la aparición de eventos cardiovasculares en sujetos con niveles séricos normales de HDL<sup>24</sup>.

Otro componente importante es la presencia de la proteína transferidora de esteres de colesterol (CETP) la cual se presenta principalmente en la HDL con apo A-I: A-IV, no así en la lipoproteína con apo A-I: A-II. Dicha clasificación permite la cuantificación de la lipoproteína HDL apo A-I y apo A-I: A-II lo cual ofrece mayor exactitud en la predicción de riesgo de enfermedad vascular (ateroesclerosis prematura)<sup>25</sup>.

Asimismo, se han descrito otras subfracciones de HDL entre las que destacan las partículas pre $\beta$ -1, estas partículas están compuestas especialmente de fosfolípidos y apo A-I cuya masa molecular es alrededor de 60 kD y flotan a la densidad de las HDL3. El papel que desempeñan es muy importante en la captación de colesterol de la célula periférica y actualmente es reconocida como el aceptor primario en el eflujo de colesterol, asociándose en algunos estudios con un potencial papel proaterogénico<sup>26</sup>.

**Transporte en reverso del colesterol: bases moleculares**

Uno de los mecanismos principales para evitar la progresión de la placa aterosclerótica es el transporte reverso del colesterol (TRC), que no es más que el movimiento opuesto del colesterol desde las células periféricas a través del plasma hasta el hígado para su excreción por vía biliar o reciclaje, siendo la HDL la principal molécula implicada con este transporte inverso [27,28] (**Figura 3**), el colesterol que está en la vesícula biliar es reabsorbido en el intestino y el derivado aparece en la linfa intestinal como quilomicrones<sup>29</sup>.

La primera etapa del TRC es el flujo de colesterol desde las células periféricas, estudios *in vitro* que utilizan líneas celulares de hepatoma de ratas o fibroblastos han mostrado que las HDL particularmente la subfracción pre $\beta$ -1 capta el colesterol de la membrana celular<sup>26,30</sup>. Los mecanismos de flujo transmembrana de colesterol son numerosos, estudios plantean la existencia de múltiples pool de colesterol en la membrana plasmática<sup>31</sup>, e incluso la adición de una proteína transferidora de Esterol-2 (SCP-2) en la misma<sup>32</sup>. Asimismo se ha propuesto la presencia de una proteína intracelular transferidora de lípidos (L-FABP) capaz de incrementar la proporción de colesterol en la lámina externa de la membrana celular<sup>33</sup>.

El mecanismo también puede ser dependiente de receptores de alta afinidad para HDL en la superficie celular o de una proteína transferidora de HDL, el cual inicia la



vía del fosfatidil inositol desencadenando la activación de una proteína cinasa C o mediante la estimulación de varias proteínas (ERK-1, ERK-2) miembros del sistema de proteínquinas dependientes de mitógenos quienes facilitarían el flujo hacia la membrana<sup>34,35</sup>. El colesterol es transferido a la superficie celular desde un pool de nueva síntesis localizado en el retículo endoplásmico; siendo el paso hacia el medio de tipo pasivo. Las partículas encuentran un receptor transportador en la superficie celular (ABCA-1) el cual transfiere el colesterol libre hacia el interior la lipoproteína pre $\beta$ -1 mediante actividad fli-pasa, empleando ATP gracias a sus dominios Walker A y B<sup>30,36,37</sup>. Las principales proteínas que incrementan o estabilizan la actividad del receptor ABCA-1 son la Janus Kinasa 2, Protein Kinasa A y C, mientras que la Protein Kinasa CK2 disminuye su actividad<sup>38-41</sup>. El colesterol captado por las partículas pre $\beta$ -1 es enseguida esterificado por la LCAT, esta esterificación (formación de un enlace éster entre un grupo hidroxilo del colesterol y un ácido graso generalmente insaturado) provoca que el colesterol pierda su carácter anfipático transformándose en una molécula hidrofóbica, en consecuencia los esteres de colesterol abandonan la superficie de la lipoproteína para situarse en el interior, aumentando el tamaño de la misma<sup>42</sup>.

La unión de la LCAT a HDL discoidal, se ve favorecida gracias a la región central de la apo A-I (secuencia de residuos 99-186) donde se ha comprobado que la eliminación de los residuos 143-165 inactivan a la LCAT en un 80%<sup>43</sup>. En cada extremo de los polipéptidos de apo A-I hay secuencias hidrofóbicas que sirven de anclaje en la periferia del disco, dejando en el centro las secuencia de aminoácidos de unión con la LCAT<sup>44,45</sup>. Los residuos 143-165 de apo A-I son los dominios de unión con los residuos 151-174 de la LCAT en forma antiparalela siendo la interacción polar-polar, la cual explica porque hay disociación de las mismas en un medio salino<sup>46</sup>.

La Proteína Transferidora de Ésteres de Colesterol (CETP) facilita el intercambio de colesterol esterificado por TAG provenientes de lipoproteínas que contienen apo B-100, principalmente VLDL e IDL [47]. Además de los lípidos hidrofóbicos, los fosfolípidos de las HDL son transferidos hacia las VLDL por la proteína de transporte de fosfolípidos (PLTP)<sup>48</sup>. Los TAG de las HDL2, provenientes de las lipoproteínas ricas en TAG son entonces hidrolizados por la lipasa hepática, esta hidrólisis en asociación con la actividad de PLTP disminuye el tamaño de la HDL2 transformándolas en HDL3 y en partículas pre $\beta$ -1 que pueden reiniciar el ciclo de captación de colesterol<sup>30,49</sup>.

Es importante recalcar, que el TRC no solo consiste en el transporte llevado a cabo por lipoproteínas sino también por el flujo mediado por macrófagos<sup>50,51</sup>, cuando

éstos están cargados de colesterol, las principales vías empleadas para este flujo son la mediada por el receptor ABCA-1, seguido de la del receptor scavenger clase B tipo 1 (SR-BI), mientras que vías como la mediada por ABCG-1 y la difusión acuosa contribuyen en una muy baja proporción, no obstante la contribución de cada vía es motivo de amplio debate en la lipidología<sup>52,53</sup>.

### HDL-C BAJO Y ATEROSCLEROSIS

La disminución del HDL colesterol (HDL-C) se define como una concentración plasmática por debajo de la décima percentil ajustada por la edad y sexo del sujeto<sup>54</sup>. La fuerte correlación negativa entre los niveles de HDL-C en plasma y riesgo de aterosclerosis observada en los estudios epidemiológicos, afirma la asociación entre estos 2 parámetros<sup>55,56</sup>. Sin embargo este tipo de estudio no permite establecer una relación causa-efecto por eso diversos autores han orientado esfuerzos para establecer las bases de dicha asociación, haciendo especial hincapié en el estudio de la fisiología y metabolismo molecular de las mismas.

#### *Papel de HDL-C en la Aterogénesis (Figura 4)*

El TRC reúne la mayor parte de los hallazgos en lo que concierne al metabolismo de lípidos, pero no alcanza a explicar por qué algunos sujetos con niveles extremadamente bajos de HDL no padecen una aterosclerosis prematura<sup>57</sup>. Es por ello, que la investigación entorno a la HDL se ha incrementado de forma importante durante las últimas décadas y en el camino se han descubierto numerosas funciones que complementan su papel antiaterogénico más allá de un simple transportador<sup>58</sup>:

1. Protege de la oxidación a la LDL y asociación con diversas proteínas con función antioxidante<sup>59</sup>.
2. Disminución en la expresión de moléculas de adhesión. Inhibición de la migración celular (monocitos y macrófagos hacia la célula endotelial)<sup>60</sup>.
3. Actividad antiapoptótica y antinecrótica<sup>61</sup>.
4. Favorece la estabilización de la placa ateromatosa. Actividad antitrombótica<sup>62</sup>.

#### *Actividad antioxidante de las HDL-C*

Las LDL oxidadas en el espacio subendotelial intervienen en la formación de la placa ateromatosa<sup>63</sup>, gracias a su poder quimiotáctico y quimioestático para macrófagos los cuales al fagocitarlas se transforman en células espumosas capaces de inducir la formación de anticuerpos anti-LDL-oxidadas que favorecen y perpetúan la respuesta inflamatoria además de ser directamente tóxicas para la células<sup>64,65</sup>. En este contexto el papel antiaterogénico de la HDL se debe a la capacidad antioxidante que posee.

Varios de sus componentes son responsables de esta acción, entre ellos sus apolipoproteínas y particularmente la paraoxonasa, enzima asociada físicamente a las HDL plasmáticas<sup>66,67</sup>. Es una glicoproteína aril-esterasa con un peso molecular de 43.000 Daltons, transportada en las HDL que están constituidas por dos apolipoproteínas de superficie<sup>68</sup>. Esta enzima fue descrita inicialmente como una enzima de desintoxicación que hidroliza el paraoxón, un potente inhibidor de las colinesterasa y de donde deriva su nombre<sup>69</sup>. La paraoxonasa puede inhibir la cascada oxidativa de los lípidos de las LDL, su actividad se modifica por polimorfismos genéticos<sup>70</sup> y se ha encontrado disminuida en sujetos hiperlipidémicos y sujetos diabéticos tipo 2<sup>71</sup>. La paraoxonasa no está determinada exclusivamente por el nivel de HDL, su expresión y actividad está regulada por factores genéticos y ambientales<sup>72,73</sup>, por ejemplo la dieta alta en colesterol puede inducir una disminución en la expresión y actividad de la enzima<sup>74</sup>.

Otro de los mecanismos que explican el papel protector de las HDL son los cambios inducidos en la expresión de moléculas de adhesión, en animales con dietas ricas en colesterol<sup>75</sup>. Tal es el caso de moléculas de adhesión celular (VCAM-1) y citocinas que incluyen la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1) la cual favorece la entrada y acumulación de monocitos en la pared arterial de conejos sometidos durante 7 días a dietas ricas en colesterol; así mismo la expresión de estas moléculas de adhesión es característico de las células endoteliales en el área en la cual está naciendo la placa y esta incrementada ante la presencia de agentes oxidantes<sup>76</sup>.

#### *Papel antiaterogénico de la apo A-I*

La Apolipoproteína A se ha encontrado disminuida en sujetos con infarto del miocardio en relación a sujetos normales<sup>77</sup>, incluso ha sido considerado un factor pronóstico en los individuos que han sufrido un evento coronario agudo<sup>78</sup>. Asimismo, los animales transgénicos que sobreexpresan la apo A-I humana resultan protegidos contra la aterosclerosis<sup>79</sup>. Estos resultados se pueden explicar por un incremento en el número de partículas de HDL plasmáticas que favorecen la disminución de una mayor cantidad de colesterol de los tejidos periféricos, paralelamente esto también condiciona un aumento de paraoxonasa circulante, con los efectos propios descritos anteriormente. Además ha sido demostrado que la apo A-I posee un poder antioxidante intrínseco, aumentando la resistencia de la LDL a la oxidación *in vitro*<sup>80,81</sup>.

Sin embargo, estudios realizados con ratones a los cuales se les eliminó el gen apo A-I no desarrollaron lesiones ateroscleróticas mayores, ni más tempranas con respecto al grupo de ratones controles<sup>80</sup>. Estos hallazgos iniciaron la controversia acerca del papel antiaterogénico de las HDL, una explicación conciliadora para argumentar

estos resultados fue expuesta por algunos investigadores expresando que otras apolipoproteínas particularmente la apo E podría desempeñar la función de TRC para su eliminación<sup>82</sup>. Así en ausencia o disminución de apo A-I la apo E podría intervenir en la eliminación del colesterol celular para su subsecuente captación en el hepatocito gracias al receptor para apo B-100.

#### *Causas de valores bajos de HDL-C*

La etiología de los defectos que ocurren a los pacientes con niveles bajos de HDL no se conoce con certeza, pero se sabe que los factores hereditarios desempeñan un papel importante en la aparición de este síndrome<sup>83,84</sup>, hecho que está soportado por diversos reportes que han demostrado dicha relación, pero cuyas proteínas involucradas directamente aun es motivo de amplia investigación<sup>85</sup>. Se ha propuesto en tal sentido que las variaciones o deficiencias de los diversos factores plasmáticos y celulares que interviene en el metabolismo y remodelación de las HDL pudieran estar involucrados directamente.

Dentro de los factores plasmáticos de remodelación de las HDL destacan las proteínas y enzimas de transporte que intervienen en el TRC<sup>86</sup>. La disminución o ausencia de enzimas como la CETP en el ser humano provoca la acumulación de esteres de colesterol en las HDL, al no poder ser intercambiados por TAG<sup>87</sup>. Este incremento del colesterol esterificado en la HDL, si bien puede conllevar a un aumento de los niveles séricos de la lipoproteína, estas lipoproteínas se consideran “disfuncionales”, en consecuencia esto no traduce una mayor eficiencia del TRC; lo cual podría explicar la ineffectividad de los inhibidores de la CETP en diversos ensayos clínicos<sup>88</sup>, en donde se ha observado incluso un aumento en el riesgo cardiovascular tras la ingesta de moléculas como el *Torcetrapib*<sup>89</sup>.

Por otra parte, la actividad de la PLTP también regula los niveles plasmáticos de HDL-C<sup>90</sup>, se ha demostrado que la ausencia de actividad de esta proteína resulta en una reducción aproximada del 65% y 85% en los niveles de HDL-C y de apo A-I, respectivamente; en ratones transformados por mutagénesis de este gen<sup>91</sup>. Así mismo, la deficiencia de la LPL, enzima que hidroliza los TAG en los quilomicrones y VLDL, puede afectar de manera indirecta los niveles plasmáticos de HDL-C, en efecto una actividad baja de LPL se asocia con un incremento de los TAG y descenso en la concentración del HDL-C<sup>92</sup>.

De igual manera, hoy se sabe que las modificaciones en el estilo de vida también son capaces de modificar los niveles plasmáticos de HDL-C, así se conoce que el tabaquismo<sup>93</sup>, la obesidad<sup>94</sup>, el sedentarismo<sup>95</sup>, los andrógenos<sup>96</sup> y algunas drogas<sup>97</sup> pueden también desencadenar la disminución de las HDL por diversos mecanismos.

El hábito tabáquico evaluado en el estudio *Framingham*, mostró que los niveles de HDL en sujetos fumadores eran aproximadamente 4 mg/dL más bajos que en los no fumadores<sup>98</sup>. Así mismo, sus hallazgos demostraron que los fumadores pasivos también evidencian una disminución de aproximadamente 3,8 mg/dL del HDL-C que sujetos no expuesto, observándose que entre ellos existe una relación dosis dependiente<sup>99</sup>. Así mismo el ejercicio y la actividad física moderada han sido considerados como un modulador positivo de los niveles séricos de HDL-C<sup>100</sup>, siendo considerado su efecto como “modesto” pero significativo a nivel estadístico (2.53 mg/dL) por Kodama y cols<sup>101</sup>. Sin embargo, los resultados de diversos estudios demuestran que es importante la cantidad de ejercicio para originar cambios importantes en la concentración de HDL-C (al menos 120 minutos de ejercicio semanal), mientras que la frecuencia e intensidad tienen un impacto menor<sup>101,102</sup>.

En cuanto a la relación entre el HDL-C y el alcohol, se ha observado una disminución de la ocurrencia de enfermedad coronaria en individuos con una ingesta moderada de alcohol, así como aumento de la ocurrencia en individuos con gran consumo de este, por lo cual algunos consideran dicha relación en forma de J o U<sup>103,104</sup>. No obstante, actualmente se conoce que este efecto no abarca únicamente la elevación de los niveles de HDL-C sino la actuación en diversos mecanismos moleculares como la antiagregación plaquetaria, insulinoresistencia, presión arterial, entre otros. Asimismo, aún no se ha determinado la cantidad exacta considerada como beneficiosa<sup>105</sup>.

Otro factor estrechamente relacionado es la dieta, numerosos estudios muestran que dietas ricas en ácidos grasos saturados, carbohidratos y colesterol incrementan el riesgo para CAD<sup>106,107</sup>. Por lo que se recomiendan reemplazar estos por ácidos monoinsaturados y polinsaturados los cuales mantienen los niveles de HDL y también se relacionan con menor incidencia de aterosclerosis<sup>108</sup>. Asimismo, se ha evidenciado una relación entre niveles bajos de HDL y una menor actividad de la enzima paraoxonasa asociado con un aumento del consumo de ácidos grasos *trans* (aceite vegetales hidrogenados), los cuales son comúnmente usados para prolongar la viabilidad de algunos productos al volverlos más sólidos<sup>109,110</sup>.

Por otra parte, existen fármacos cuya ingesta pueden modificar los niveles de HDL-C, tal es el caso de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) la cual reduce el riesgo de eventos coronarios alrededor de un 40%, puesto que se asocia a un incremento en la concentración de HDL-C, mediante el aumento de su síntesis y disminución de su clearance por menor actividad de la lipasa hepática<sup>111-113</sup>. No obstante, estos resultados solo se muestran en prevención primaria donde parecen mejorar los niveles de HDL hasta un 16%, mientras que en prevención secun-

daria el papel de estrógenos y progestágenos aún no está totalmente esclarecido<sup>114</sup>.

#### *Genes y Modificaciones de HDL-C*

Entre las alteraciones genéticas que influyen en los niveles séricos de HDL se encuentran las ligadas a la deficiencia de la actividad de la LCAT y las mutaciones en el gen de la apo A-I y II, cuyo impacto es considerable en la concentración plasmática en caso de aparecer en un sujeto; normalmente la esterificación mediada por la LCAT favorece el intercambio de colesterol por TAG entre las HDL y las lipoproteínas que contienen apo B, facilitando su captura en el hígado por medio del receptor B/E<sup>14,42</sup>. En efecto los pacientes homocigotos con déficit familiar de LCAT presentan un alto riesgo de isquemia coronaria como consecuencia de una aterosclerosis precoz debido a la acumulación de colesterol en las HDL<sup>115</sup>.

Además, de las mutaciones homocigotas existen alteraciones heterocigotas en el gen de LCAT, que muestran diferencias en su expresión clínica tal es el caso de la “enfermedad de ojo de pescado” una enfermedad rara, genética recesiva, caracterizada clínicamente por el depósito progresivo de colesterol alrededor de la córnea dándole un aspecto singular del cual se deriva el nombre<sup>116</sup>. Las HDL de los pacientes con este trastorno son pequeñas (entre 8-10 nm), frecuentemente en forma de monedas apiladas (HDL inmaduras) con una proporción elevada de colesterol libre, de fosfolípidos y de apo E; siendo la fracción de HDL más afectada la formada por las partículas que contiene tanto apo A-I como apo A-I:A-II. Por su parte, las apoproteínas A-I que pertenecen a las partículas pre $\beta$ -1 sólo están ligeramente disminuidas, esto conlleva a una proporción más elevada de isoformas pre $\beta$ -1, asimismo la presencia de apo E facilita su remoción por medio del receptor B/E<sup>117</sup>.

#### *Alteraciones en el Gen Apo A-I*

La reorganización o delección total del complejo génico A-I/C-III/A-IV resulta en la ausencia total de la apo A-I y por ende de la HDL-C, de apo C-III y en ocasiones de apo A-IV<sup>118</sup>. Algunas anomalías en el gen de la apo A-I son responsables de una deficiencia plasmática parcial o total de apo A-I, se trata de mutaciones puntuales o duplicación parcial del gen que puede resultar en proteínas con una secuencia de aminoácidos modificada o incompleta<sup>119</sup>. Los sujetos pueden ser homocigotos o heterocigotos y pese a que la hipoalfalipoproteinemia la mayoría de las veces es grave no todos los afectados presentan una incidencia elevada de aterosclerosis<sup>120</sup>.

En el caso de la apo A-I Milano la mutación ocurre por la sustitución Arginina 173 por Cisteína, se acompaña generalmente de hipertriacilgliceridemia y en esta variante los niveles plasmáticos de HDL-C y apo A-I están



disminuidos aproximadamente 20% de los niveles de referencia<sup>121</sup>. Sin embargo estos sujetos muestran un riesgo menor de aterosclerosis con respecto al resto de la población, la incongruencia de este estado se ha tratado de explicar argumentando que la mutación da origen a una proteína más eficaz en cuanto al flujo de colesterol<sup>122,123</sup>. Otro tipo de mutación muy similar a la apo A-I Milano es la apo A-I Paris (Arg151-Cys), con pacientes que exhiben de igual forma un perfil lipídico favorable y un bajo riesgo de aterosclerosis<sup>124</sup>.

Estos hallazgos algo incongruentes con los conceptos actualmente aceptados acerca del metabolismo de las HDL-C, no permiten emitir conclusiones absolutas acerca del verdadero papel de estas lipoproteínas en la progresión de la aterosclerosis. Por ello, las nuevas investigaciones deben estar orientadas a desarrollar estudios cinéticos metabólicos como una herramienta suplementaria para facilitar la comprensión y dilucidar las interrogantes de por qué algunas dislipidemias no se asocian a un riesgo aumentado de aterosclerosis<sup>125,126</sup>.

Estos estudios cinéticos consisten en marcar de manera endógena a las apolipoproteínas con un aminoácido que contiene un isótopo estable (frecuentemente deuterio) y seguir su unión a las apolipoproteínas de interés por unidad de tiempo, los resultados deben ajustarse en modelos matemáticos para calcular la tasa de catabolismo y síntesis<sup>127</sup>. Estos estudios permiten seguir el metabolismo de estas moléculas proporcionando así un conocimiento más ajustado acerca de la realidad del mismo<sup>128</sup>.

#### Manejo Terapéutico

Los fármacos capaces de modificar los niveles séricos de HDL-C, así como los mecanismos moleculares involucrados son numerosos<sup>129</sup>. Del conjunto de drogas empleadas para el incremento tanto de la HDL como de la apo A-I, la niacina ha mostrado ser la más efectiva al aumentar su concentración plasmática de 15-35%<sup>130</sup>. Pese a que los mecanismos no han sido dilucidados completamente se ha propuesto que el ácido nicotínico es capaz de disminuir el catabolismo hepático de la lipoproteína mediante la inhibición de la expresión hepática de la cadena beta del complejo ATP sintasa (subunidad que promueve la remoción de las partículas de HDL y apo A-I), asimismo estudios *in vitro* han demostrado que la niacina puede disminuir la expresión de la CETP en modelos animales<sup>131-133</sup>. Adicional a su efecto sobre los lípidos sericos, diversos reportes demuestran la eficacia de la niacina en la reducción del riesgo cardiovascular especialmente en la aparición de los mismos en prevención secundaria, no obstante el efecto sobre la reducción de la mortalidad no parece significativo<sup>134,135</sup>.

Asimismo, los derivados del ácido fibríco disminuye principalmente los niveles de TAG hasta en un 60% pero también incrementan la concentración de HDL-C entre un 15-20%, cuando los niveles basales de HDL están por debajo de 35 mg/dL, el incremento es más pronunciado entre un rango de 40-50%<sup>136</sup>. Se ha propuesto que los derivados del ácido fibríco estabilizan el RNAm de la apo A-I en el hepatocito e incrementa la producción de partículas funcionales de estas, las cuales son claves en el TRC<sup>137</sup>. Otro mecanismo que ha cobrado importancia es la captación de colesterol libre desde la pared arterial hacia la lipoproteína a través del receptor SR-B1<sup>138</sup>. En cuanto a su efectividad las diversos fibratos disponibles para prescripción tienen un impacto similar sobre los niveles de HDL-C, no obstante; el efecto sobre la concentración de apo A-I es más potente con ciprofibrato y menos potente con gemfibrozil<sup>139</sup>. Por su parte, las estatinas comúnmente utilizadas para tratar las dislipidemias y disminuir la LDL-C, también tienen un efecto sobre los niveles de HDL-C, sin embargo; son las menos efectivas en lograr su incremento (aproximadamente 5-15%)<sup>140</sup>.

#### Perspectivas futuras

En base al estado actual del conocimiento en relación a las enfermedades cardiovasculares y su importancia epidemiológica a nivel global se debe continuar el estudio exhaustivo de los diversos factores de riesgo contribuyentes en su aparición y progresión. Entre ellos la disminución de los niveles plasmáticos de HDL-C, no obstante; existe evidencia para postular tanto la presencia de diferentes tipos de alteraciones ligadas a esta lipoproteína, con la posibilidad de que algunas de estas no constituyan un verdadero riesgo para aterosclerosis. Incluso algunos investigadores plantean que las alteraciones metabólicas que originan la enfermedad cardiovascular, generan al mismo tiempo alteraciones lipídicas como un epifenómeno. Por ende, los estudios en el futuro deben estar dirigidos a la identificación y análisis de las diferentes etiologías de esta dislipoproteinemia, así como la descripción cinética de los diversos fenómenos entorno a su metabolismo además de su caracterización a nivel molecular cuándo estas lipoproteínas se convierten en moléculas disfuncionantes sin importar su nivel sérico.

**Conflicto de intereses:** Ninguno

#### REFERENCIAS

1. Gordon DJ, Knoke J, Probstfiel JL, y cols. High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in hypercholesterolemic men: the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *Circulation*. 1986;74: 1217-1225.
2. Pérez-Méndez LG, Posadas-Romero C. Concentraciones bajas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en plasma y enfermedad arterial coronaria. *Arch Int Cardiol Mex* 2000;c70:312-321.
3. Libby P1, Ridker PM, Hansson GK, y cols. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;c54(23):2129-38.

4. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Mendis S, Puska P, Norrving B editors. World Health Organization, Geneva 2011.
5. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, y cols. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1996; 124:S11-20.
6. Briel M1, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, y cols. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ*. 2009; 338:b92.
7. Natarajan P, Ray KK, Cannon CP. High-density lipoprotein and coronary heart disease: current and future therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2010 30; 55(13):1283-99.
8. Miller NE. Plasma lipoproteins, lipid transport, and atherosclerosis: recent developments. *J Clin Pathol*. 1979;32(7): 639-650.
9. Scanu AM, Edelstein C, Scanu AM, Edelstein C. HDL: bridging past and present with a look at the future. *FASEB Journal*. 2008;22(12):4044-54.
10. Schonfeld G, Pflieger B. The Structure of Human High Density Lipoprotein and the Levels of Apolipoprotein A-I in Plasma as Determined by Radioimmunoassay. *J Clin Invest*. 1974;54(2): 236-246.
11. Barter PJ, Rye K. Relationship between the concentration and antiatherogenic activity of high-density lipoproteins. *Current Opinion in Lipidology*. 2006;17:399-403.
12. Jonas A. Lipoprotein Structure. *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes* 4th ed. Amsterdam: Elsevier; 2002. p. 483- 504.
13. Andrew J. Murphy. High Density Lipoprotein: Assembly, Structure, Cargo, and Functions. *ISRN Physiology*, vol. 2013, Article ID 186365, 20 pages, 2013.
14. Sorci-Thomas MG, Bhat S, Thomas MJ. Activation of lecithin:cholesterol acyltransferase by HDL ApoA-I central helices. *Clin Lipidol*. 2009;4(1): 113-124.
15. Brewer HB Jr. HDL metabolism and the role of HDL in the treatment of high-risk patients with cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep*. 2007;9(6):486-92.
16. Fielding C, Fielding P. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J Lipid Res* 1995;36:211-226.
17. Clifton PM, MacKinnon AM, Barter PJ. Separation and characterization of high-density lipoprotein subpopulations by gel permeation chromatography. *J Chromatogr*. 1987;414(1):25-34.
18. Warnick GR, Nauck M, Rifai N. Evolution of methods for measurement of HDL-cholesterol: from ultracentrifugation to homogeneous assays. *Clin Chem*. 2001;47(9):1579-96.
19. Davidson WS, Silva RA, Chantepie S, y cols. Proteomic analysis of defined HDL subpopulations reveals particle-specific protein clusters: relevance to antioxidative function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(6):870-6.
20. National Institutes of Health. "Triglyceride, high density lipoprotein and coronary heart disease". Consensus statements. NIH Consensus development program. 1992;10:1-28.
21. Mowi H, Patsch J, Ritsch A, y cols. High density lipoproteins with differing apolipoprotein: relationships to postprandial lipemia, cholesteryl ester transfer protein and activities of lipoprotein lipase, hepatic lipase, and lecithin:cholesterol acyltransferase. *J Lipid Res* 1994 35:291-299.
22. Marciel M, Yu L, Krimbou L, y cols. Cellular cholesterol transport and efflux in fibroblasts are abnormal in subjects with familial HDL deficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:159-169.
23. Borja MS, Zhao L, Hammerson B, y cols. HDL-apoA-I Exchange: Rapid Detection and Association with Atherosclerosis. *PLoS One*. 2013 28;8(8):e71541
24. Khuseynova N1, Koenig W. Apolipoprotein A-I and risk for cardiovascular diseases. *Curr Atheroscler Rep*. 2006; 8(5):365-73.
25. Zhang L, Yan F, Zhang S, y cols. Structural basis of transfer between lipoproteins by cholesteryl ester transfer protein. *Nat Chem Biol*. 2012; 8(4):342-9.
26. Kane JP, Malloy MJ. Prebeta-1 HDL and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol*. 2012;23(4):367-71.
27. Glomset JA. The plasma lecithin:cholesterol acyltransferase reaction. *J Lipid Res*. 1968;9:155-167.
28. Rader DJ. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. *J Clin Invest*. 2006;116(12):3090-100.
29. Gómez-Coronado Cáceres D. Salida celular y transporte reverso de colesterol. *Clin Invest Arterioscl*. 2010;22(Supl 1):12-16.
30. Baldimón JJ, Santos-Gallego CG, Badimón L. Importancia del colesterol HDL en la aterotrombosis. ¿De dónde venimos? ¿Hacia dónde vamos? *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63(Supl 2):20-35.
31. Yancey PG, Bortnick AE, Kellner-Weibel G, y cols. Importance of different pathways of cellular cholesterol efflux. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(5):712-9.
32. Bun-ya M, Muro Y, Niki T, y cols. New aspects of sterol carrier protein 2 (nonspecific lipid-transfer protein) in fusion proteins and in peroxisomes. *Cell Biochem Biophys*. 2000;32:107-16.
33. Libby P. HDL-c and reducing the risk of atherosclerosis: a mechanism review. *Clinician* 2000;18:3-8.
34. Deeg MA, Bowen RF, Oram JF, Bierman EL. High density lipoproteins stimulate mitogen-activated protein kinases in human skin fibroblasts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(9):1667-74.
35. Grewal T, de Diego I, Kirchhoff MF, y cols. High density lipoprotein-induced signaling of the MAPK pathway involves scavenger receptor type BI-mediated activation of Ras. *J Biol Chem*. 2003;278(19):16478-81.
36. Santamarina-Fojo S, Remaley AT, Neufeld EB, Brewer HB Jr. Regulation and intracellular trafficking of the ABCA1 transporter. *J Lipid Res*. 2001;42(9):1339-45.
37. Oram JF. HDL apolipoproteins and ABCA1: partners in the removal of excess cellular cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(5):720-7.
38. Tang C1, Vaughan AM, Oram JF. Janus kinase 2 modulates the apolipoprotein interactions with ABCA1 required for removing cellular cholesterol. *J Biol Chem*. 2004; 279(9):7622-8.
39. Li Q1, Tsujita M, Yokoyama S. Selective down-regulation by protein kinase C inhibitors of apolipoprotein-mediated cellular cholesterol efflux in macrophages. *Biochemistry*. 1997; 36(40):12045-52.
40. See RH1, Caday-Malcolm RA, Singaraja RR, y cols. Protein kinase A site-specific phosphorylation regulates ATP-binding cassette A1 (ABCA1)-mediated phospholipid efflux. *J Biol Chem*. 2002; 277(44):41835-42.
41. Roosbeek S1, Peelman F, Verhee A, y cols. Phosphorylation by protein kinase CK2 modulates the activity of the ATP binding cassette A1 transporter. *J Biol Chem*. 2004; 279(36):37779-88.
42. Kunnen S, Van Eck M. Lecithin:cholesterol acyltransferase: old friend or foe in atherosclerosis? *J Lipid Res*. 2012;53(9):1783-99.
43. Sorci-Thomas M, Kearns MW, Lee JP. Apolipoprotein A-I domains involved in lecithin-cholesterol acyltransferase activation. Structure: function relationships. *J Biol Chem*. 1993;268(28):21403-9.
44. Sorci-Thomas MG, Curtiss L, Parks JS, y cols. The hydrophobic face orientation of apolipoprotein A-I amphipathic helix domain 143-164 regulates lecithin:cholesterol acyltransferase activation. *J Biol Chem*. 1998;273(19):11776-82.
45. Frank PG, N'Guyen D, Franklin V, y cols. Importance of Central  $\alpha$ -Helices of Human Apolipoprotein A-I in the Maturation of High-Density Lipoproteins. *Biochemistry*, 1998; 37 (39), pp 13902-13909.
46. Frank PG, Marcel YL. Apolipoprotein A-I: structure-function relationships. *J*

Lipid Res. 2000;41(6):853-72.

47. Chapman MJ, Le Goff W, Guerin M, Kontush A. Cholesteryl ester transfer protein: at the heart of the action of lipid-modulating therapy with statins, fibrates, niacin, and cholesteryl ester transfer protein inhibitors. *Eur Heart J*. 2010;31(2):149-64.
48. Huuskonen J, Jauhiainen M, Ehnholm C, Olkkonen VM. Biosynthesis and secretion of human plasma phospholipid transfer protein. *J Lipid Res*. 1998;39(10):2021-30.
49. Ji A, Wroblewski JM, Cai L, y cols. Nascent HDL formation in hepatocytes and role of ABCA1, ABCG1, and SR-BI. *J Lipid Res*. 2012;53(3):446-55.
50. Tall AR, Costet P, Wang N. Regulation and mechanisms of macrophage cholesterol efflux. *J Clin Invest*. 2002;110(7):899-904.
51. Cuchel M, Rader DJ. Macrophage reverse cholesterol transport: key to the regression of atherosclerosis? *Circulation*. 2006;113(21):2548-55.
52. Wang X, Collins HL, Ranalletta M, y cols. Macrophage ABCA1 and ABCG1, but not SR-BI, promote macrophage reverse cholesterol transport in vivo. *J Clin Invest*. 2007;117(8):2216-24.
53. Rosenson RS, Brewer HB Jr, Davidson WS, y cols. Cholesterol efflux and atheroprotection: advancing the concept of reverse cholesterol transport. *Circulation*. 2012;125(15):1905-19.
54. Botet JP, Benaiges D, Pedragosa A. Dislipidemia diabética, macro y microangiopatía. *Clin Invest Arterioscl*. 2012;24(6):299-305.
55. Duffy DL, O'Connell DL, Heller RF, Martin NG. Risk Factors for Atherosclerosis in Twins. *Genetic Epidemiology*. 1993;10:557-562.
56. Vergeer M, Holleboom AG, Kastelein JJ, Kuivenhoven JA. The HDL hypothesis: does high-density lipoprotein protect from atherosclerosis? *J Lipid Res*. 2010;51(8):2058-73.
57. Kontush A, Chapman MJ. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev*. 2006;58(3):342-74.
58. Vickers KC, Remaley AT. HDL and cholesterol: life after the divorce? *J Lipid Res*. 2014;55(1):4-12.
59. Tomás M, Latorre G, Sentí M, Marrugat J. The antioxidant function of high density lipoproteins: a new paradigm in atherosclerosis. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57(6):557-69.
60. Säemann MD, Poglitsch M, Kopecky C, y cols. The versatility of HDL: a crucial anti-inflammatory regulator. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(12):1131-43.
61. Soran H, Hama S, Yadav R, Durrington PN. HDL functionality. *Curr Opin Lipidol*. 2012;23(4):353-66.
62. Mineo C, Deguchi H, Griffin JH, Shaul PW. Endothelial and antithrombotic actions of HDL. *Circ Res*. 2006;98(11):1352-64.
63. Li D, Mehta JL. Oxidized LDL, a critical factor in atherogenesis. *Cardiovasc Res*. 2005;68(3):353-4.
64. Shoenfeld Y, Wu R, Dearing LD, Matsuura E. Are anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies pathogenic or protective? *Circulation*. 2004;110(17):2552-8.
65. Yang H, Salem AS, Zhou S. Oxidized low density lipoprotein, stem cells, and atherosclerosis. *Lipids Health Dis*. 2012; 11: 85.
66. Gupta N, Gill K, Singh S. Paraoxonases: Structure, gene polymorphism & role in coronary artery disease. *Indian J Med Res* 2009;130: 361-368.
67. Smith JD. Apolipoprotein A-I and its mimetics for the treatment of atherosclerosis. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010; 11(9): 989-996.
68. Eckerson HW, Wytte CM, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet*. 1983; 35(6): 1126-1138.
69. Costa LG, Cole TB, Furlong CE. Paraoxonase (PON1): from toxicology to cardiovascular medicine. *Paraoxonase (PON1): from toxicology to cardiovascular Medicine*. *Acta Biomed*. 2005;76 Suppl 2:50-7.
70. Leviev I, James RW. Promoter Polymorphisms of Human Paraoxonase PON1 Gene and Serum Paraoxonase Activities and Concentrations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:516-521.
71. Mackness B, Durrington PN, Abuashia B, y cols. Low paraoxonase activity in type II diabetes mellitus complicated by retinopathy. *Clinical Science*. 2000; 98, 355-363.
72. Ferré N, Camps J, Fernández-Ballart J, y cols. Regulation of serum paraoxonase activity by genetic, nutritional, and lifestyle factors in the general population. *Clin Chem*. 2003;49(9):1491-7.
73. Boshtam M, Razavi AE, Pourfarzam M, y cols. Serum paraoxonase 1 activity is associated with fatty acid composition of high density lipoprotein. *Dis Markers*. 2013;35(4):273-80.
74. Sutherland WH, Walker RJ, de Jong SA, y cols. Reduced postprandial serum paraoxonase activity after a meal rich in used cooking fat. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(5):1340-7.
75. Barter, P. Inhibition of endothelial cell adhesion molecule expression by high density lipoproteins. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 1997; 24: 286-287.
76. Das B, Mishra T. Role of HDL-C in health and disease. *JACM* 2012; 13(3): 218-22.
77. Franzén J, Fex G. Low serum apolipoprotein A-I in acute myocardial infarction survivors with normal HDL cholesterol. *Atherosclerosis*. 1986;59(1):37-42.
78. Meisinger C, Loewel H, Mraz W, Koenig W. Prognostic value of apolipoprotein B and A-I in the prediction of myocardial infarction in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Eur Heart J*. 2005;26(3):271-8.
79. Li H, Gu S, Cao X, y cols. Suppression of induced atherosclerosis in h-apo AI transgenic mice by overexpression of human apo AI in the aortic wall. *Chin Med J (Engl)*. 2000;113(7):657-61.
80. Li H, Reddick R, Maeda N. Lack of apo A-I is not associated with increased susceptibility to atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1993;13:1814-1821.
81. Haas MJ, Mooradian AD. Therapeutic interventions to enhance apolipoprotein A-I-mediated cardioprotection. *Drugs*. 2010;70(7):805-21.
82. Mahley RW, Huang Y, Weisgraber KH. Putting cholesterol in its place: apoE and reverse cholesterol transport. *J Clin Invest*. 2006;116(5):1226-9.
83. Kiss RS, Kavalar N, Okuhira K, y cols. Genetic etiology of isolated low HDL syndrome: incidence and heterogeneity of efflux defects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(5):1139-45.
84. Weissglas-Volkov D, Pajukanta P. Genetic causes of high and low serum HDL-cholesterol. *J Lipid Res*. 2010;51(8): 2032-2057.
85. Davidsson P, Hulthe J, Fagerberg B, Camejo G. Proteomics of apolipoproteins and associated proteins from plasma high-density lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(2):156-63.
86. Bruce C, Chouinard RA Jr, Tall AR. Plasma lipid transfer proteins, high-density lipoproteins, and reverse cholesterol transport. *Annu Rev Nutr*. 1998;18:297-330.
87. de Grooth GJ, Klerkx AH, Stroes ES, y cols. A review of CETP and its relation to atherosclerosis. *J Lipid Res*. 2004;45(11):1967-74.
88. Sirtori CR, Mombelli G. Cholesteryl ester transfer protein antagonism by drugs--a poor choice. *Clin Chem*. 2010;56(10):1550-3.
89. Sirtori CR, Mombelli G. Viability of developing CETP inhibitors. *Cardiovasc Ther* 2008;26:135- 46.
90. Huuskonen J, Olkkonen VM, Jauhiainen M, Ehnholm C. The impact of

- phospholipid transfer protein (PLTP) on HDL metabolism. *Atherosclerosis*. 2001;155(2):269-81.
91. Huuskonen J, Wohlfahrt G, Jauhainen M, y cols. Structure and phospholipid transfer activity of human PLTP: analysis by molecular modeling and site-directed mutagenesis. *J Lipid Res*. 1999;40(6):1123-30.
  92. Wittrop HH, Tybjaerg-Hansen A, Abildgaard S, y cols. A common substitution (Asn291Ser) in lipoprotein lipase is associated with increased risk of ischemic heart disease. *J Clin Invest*. 1997;99(7):1606-13.
  93. Forey BA, Fry JS, Lee PN, y cols. The effect of quitting smoking on HDL-cholesterol - a review based on within-subject changes. *Biomark Res*. 2013;1(1):26.
  94. Rashid S1, Genest J. Effect of obesity on high-density lipoprotein metabolism. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(12):2875-88.
  95. Martins RA, Veríssimo MT, Coelho e Silva MJ, y cols. Effects of aerobic and strength-based training on metabolic health indicators in older adults. *Lipids Health Dis*. 2010; 9: 76.
  96. Khaw KT, Barrett-Connor E. Endogenous sex hormones, high density lipoprotein cholesterol, and other lipoprotein fractions in men. *Arterioscler Thromb*. 1991;11(3):489-94.
  97. Stocco B, Fumagalli HF, Franceschini SA, y cols. The Effect of Different Contraceptive Drugs on the Lipid Profile of Brazilian Women. *Pharmaceut Anal Acta* 2013. 4: 208. doi:10.4172/2153-2435.1000208.
  98. Garrison RJ, Kannel WB, Feinleib M, y cols. Cigarette smoking and HDL cholesterol: the Framingham offspring study. *Atherosclerosis*. 1978;30(1):17-25.
  99. Neufeld EJ, Mietus-Snyder M, Beiser AS, y cols. Passive Cigarette Smoking and Reduced HDL Cholesterol Levels in Children With High-Risk Lipid Profiles. *Circulation*. 1997; 96:1403-1407.
  100. Ekelund U, Luan J, Sherar LB, y cols. Moderate to vigorous physical activity and sedentary time and cardiometabolic risk factors in children and adolescents. *JAMA*. 2012;307(7):704-12.
  101. Kodama S, Tanaka S, Saito K, y cols. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167(10):999-1008.
  102. LeCheminant JD, Tucker LA, Bailey BW, y cols. The Relationship Between Intensity of Physical Activity and HDL Cholesterol in 272 Women. *Journal of Physical Activity and Health*. 2005; 3: 333-344.
  103. De Oliveira E Silva ER, Foster D, McGee Harper M, y cols. Alcohol consumption raises HDL cholesterol levels by increasing the transport rate of apolipoproteins A-I and A-II. *Circulation*. 2000;102(19):2347-52.
  104. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, y cols. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d671.
  105. Agarwal DP. Cardioprotective effects of light-moderate consumption of alcohol: a review of putative mechanisms. *Alcohol Alcohol*. 2002;37(5):409-15.
  106. Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, y cols. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(5):1425-32.
  107. Harika RK, Eilander A, Alsema M, y cols. Intake of Fatty acids in general populations worldwide does not meet dietary recommendations to prevent coronary heart disease: a systematic review of data from 40 countries. *Ann Nutr Metab*. 2013;63(3):229-38.
  108. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(5):1146-55.
  109. de Roos NM, Bots ML, Katan MB. Replacement of dietary saturated fatty acids by trans fatty acids lowers serum HDL cholesterol and impairs endothelial function in healthy men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(7):1233-7.
  110. de Roos NM, Schouten EG, Scheek LM, y cols. Replacement of dietary saturated fat with trans-fat reduces serum paraoxonase activity in healthy men and women. *Metabolism*. 2002;51(12):1534-7.
  111. Mosca L. Management of Dyslipidemia in Women in the Post-hormone Therapy Era. *J Gen Intern Med*. 2005;20(3): 297-305.
  112. Hodis HN, Mack WJ. The timing hypothesis and hormone replacement therapy: a paradigm shift in the primary prevention of coronary heart disease in women. Part 1: comparison of therapeutic efficacy. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(6):1005-10.
  113. Bittner V. Estrogens, lipids and cardiovascular disease: no easy answers. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(2):431-3.
  114. Maclaran K, Stevenson JC. Primary prevention of cardiovascular disease with HRT. *Womens Health (Lond Engl)*. 2012;8(1):63-74.
  115. Roshan B, Ganda OP, Desilva R, y cols. Homozygous lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency due to a new loss of function mutation and review of the literature. *J Clin Lipidol*. 2011;5(6):493-9.
  116. Funke H, von Eckardstein A, Pritchard PH, y cols. 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 U S A*. 1991;88(11):4855-9.
  117. Winder AF, Owen JS, Pritchard PH, y cols. A first British case of fish-eye disease presenting at age 75 years: a double heterozygote for defined and new mutations affecting LCAT structure and expression. *J Clin Pathol* 1999;52:228-230.
  118. Bruckert E, Von Eckardstein A, Funke H, y cols. The replacement of arginine by cysteine at residue 151 in apo A-I produces a phenotype similar to that of apolipoprotein A-I Milano. *Atherosclerosis* 1997;128:121-128.
  119. Wang L, Mei X, Atkinson D, Small DM. Surface Behavior of Apolipoprotein A-I and Its Deletion Mutants at Model Lipoprotein Interfaces. *J Lipid Res*. 2013 Dec 5.
  120. Haase CL, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, y cols. Mutation in APOA1 predicts increased risk of ischaemic heart disease and total mortality without low HDL cholesterol levels. *J Intern Med*. 2011;270(2):136-46.
  121. Franceschini G, Sirtori CR, Capurso A, et al. A-Milano apoprotein: decreased high density lipoprotein cholesterol levels with significant lipoprotein modifications and without clinical atherosclerosis in an Italian family. *J Clin Invest*. 1980;66:892-900.
  122. Sirtori CR, Calabresi L, Franceschini G, y cols. Cardiovascular Status of Carriers of the Apolipoprotein A-Milano Mutant The Limone sul Garda Study. *Circulation*. 2001;103: 1949-1954.
  123. Alexander ET, Tanaka M, Kono M. Structural and functional consequences of the Milano mutation (R173C) in human apolipoprotein A-I. *J Lipid Res*. 2009;50(7): 1409-1419.
  124. Klon AE, Jones MK, Segrest JP, Harvey SC. Molecular belt models for the apolipoprotein A-I Paris and Milano mutations. *Biophys J*. 2000; 79(3): 1679-1685.
  125. Chétiveaux M, Ouguerram K, Zair Y, y cols. New model for kinetic studies of HDL metabolism in humans. *Eur J Clin Invest*. 2004;34(4):262-7.
  126. Lu J, Mazer NA, Hübner K. Mathematical models of lipoprotein metabolism and kinetics: current status and future perspective. *Clinical Lipidology*, 2013, Vol. 8, No. 5. 595-604.
  127. Barrett PH, Chan DC, Watts GF. Thematic review series: patient-oriented research. Design and analysis of lipoprotein tracer kinetics studies in humans. *J Lipid Res*. 2006;47(8):1607-19.
  128. Ginsberg HN, Ramakrishnan R. Kinetic Studies of the Metabolism of Rapidly Exchangeable Apolipoproteins May Leave Investigators and Readers With Exchangeable Results. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(10): 1685-1686.
  129. Katz PM, Leiter LA. Drugs targeting high-density lipoprotein cholesterol for coronary artery disease management. *Can J Cardiol*. 2012;28(6):667-77.



130. Ganji SH, Kamanna VS, Kashyap ML. Niacin and cholesterol: role in cardiovascular disease (review). *J Nutr Biochem*. 2003;14(6):298-305.
131. Kamanna VS, Ganji SH, Kashyap ML. Niacin: an old drug rejuvenated. *Curr Atheroscler Rep*. 2009;11(1):45-51.
132. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol*. 2008 17;101(8A):20B-26B.
133. van der Hoorn JW, de Haan W, Berbée JF, y cols. Niacin increases HDL by reducing hepatic expression and plasma levels of cholesteryl ester transfer protein in APOE\*3Leiden.CETP mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(11):2016-22.
134. Duggal JK1, Singh M, Attri N, y cols. Effect of niacin therapy on cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2010;15(2):158-66.
135. Lavigne PM, Karas RH. The current state of niacin in cardiovascular disease prevention: a systematic review and meta-regression. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):440-6.
136. Tenenbaum A, Fisman EZ. Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:125.
137. Haubenwallner S, Essenburg AD, Barnett BC, y cols. Hypolipidemic activity of select fibrates correlates to changes in hepatic apolipoprotein C-III expression: a potential physiologic basis for their mode of action. *J Lipid Res*. 1995;36(12):2541-51.
138. Forcheron F, Cachefo A, Thevenon S, y cols. Mechanisms of the triglyceride- and cholesterol-lowering effect of fenofibrate in hyperlipidemic type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2002;51(12):3486-91.
139. Berthou L, Duverger N, Emmanuel F, y cols. Opposite regulation of human versus mouse apolipoprotein A-I by fibrates in human apolipoprotein A-I transgenic mice. *J Clin Invest*. 1996; 97(11): 2408–2416.
140. Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res*. 2010;51(6):1546-53.