

Lipoproteínas Plasmáticas de alta densidad "HDL-Colesterol"

*Karl Schosinsky**
*German F. Sáenz R.**
*Eliécer Valenciano V.**

I. Revisión sobre sus interrelaciones lipoproteicas, metabolismo y papel antiaterogénico.

INTRODUCCION

En la actualidad los estudios de los lípidos plasmáticos no se circunscriben únicamente hacia la determinación cuantitativa del colesterol y de los triglicéridos (TG). Avances tecnológicos evidentes en la última década, permiten ahora la cuantificación de los complejos macromoleculares que median en la absorción, transporte y metabolismo de los lípidos sanguíneos, es decir, de las lipoproteínas. Las cuatro familias más importantes de estas últimas son los quilomicrones (ricos en triglicéridos exógenos), las LDL o de baja densidad —betalipoproteínas— (ricas en ésteres de colesterol), las VLDL o de muy baja densidad —prebetalipoproteínas— (ricas en TG endógenos), y las HDL o de muy alta densidad —alfa-lipoproteínas— (ricas en apoproteínas). La llamada lipoproteína de densidad intermedia (IDL) es un producto intermedio en la vía catabólica de la VLDL hacia LDL. Las características más relevantes de las familias lipoproteicas se indican en el cuadro 1.

Estructuralmente, las lipoproteínas se puede diferenciar básicamente en dos clases, las que contienen fundamentalmente

Apoproteína-B (apo-B) como serían los quilomicrones, VLDL, IDL y LDL, y las que poseen apolipoproteína A (apo-A) como unidad estructural básica, tal es el caso de las HDL. Sin embargo, funcionalmente, las lipoproteínas están dinámicamente interrelacionadas, en especial por el intercambio y la interacción de sus constituyentes apoproteicos (63).

La función mayor de las lipoproteínas es básicamente el transporte de los ácidos grasos de cadena larga (como TG) y del colesterol (como ésteres de colesterol). Estos dos lípidos no polares son transportados en el "core" de las 4 principales lipoproteínas plasmáticas (29).

Recientemente se ha tratado de individualizar el papel de cada una de las lipoproteínas en cuanto se refiere a su carácter aterogénico, toda vez que se cree que la concentración individual de cada una de ellas indicaría una mayor importancia clínica que la simple cuantificación de colesterol o de TG. Por otra parte cada día se considera más el importante papel de las apoproteínas en el transporte y metabolismo de las lipoproteínas (38,57), por lo que la tecnología analítica nos llevará en breve a poder cuantificarlas. En el cuadro 2 se puede apreciar la concentración de las diferentes apoproteínas en las lipoproteínas humanas, y en el 3, algunos aspectos metabólicos de las mismas. Estas consideraciones han provocado que en la actualidad se sepa más acerca de los pará-

*Departamento de Análisis Clínicos, Facultad de Microbiología, Hospital San Juan de Dios.

metros de los lípidos sanguíneos —y por ende de las lipoproteínas—, a los cuales se les debe poner especial hincapié a la hora de evaluar en particular la enfermedad de las coronarias. La interrogante —todavía vigente— del problema, es qué podemos aprender con la medición de cada una de las lipoproteínas del plasma que el colesterol y los TG no nos puedan decir (26). Desde hace varias décadas se viene señalando, en la literatura médica mundial, al colesterol total, o en su defecto, a las LDL, como un factor de riesgo importante en el desarrollo de enfermedad coronaria isquémica (ECI), y estudios muy serios al respecto respaldan tal evidencia (6,8,18,33,34,36,41,51,58). Con carácter ilustrativo, en la figura 1 se indican los varios factores que se hallan involucrados en la aterosclerosis. El papel aterogénico de las VLDL y los quilomicrones es limitado, no tanto así los remanentes metabólicos de ambas, que sí pueden serlo potencialmente, como sería la producción de niveles aumentados de IDL y LDL como resultado en parte del catabolismo de las VLDL. Quiere decir entonces, que excepto por los quilomicrones, los cuales contienen pocos ésteres de colesterol y apo-B, todas las lipoproteínas plasmáticas que contienen estos dos componentes en grado importante, son potencialmente aterogénicas, a pesar de que se desconozca en el hombre las bases fisiopatológicas que hacen precisamente aterogénicas a las lipoproteínas ricas en ésteres de colesterol y en apo-B, vale decir las LDL y los productos remanentes, en particular, de las VLDL (29). Al margen de estas consideraciones iniciales sobre el metabolismo de las lipoproteínas, recientemente las HDL o alfa-lipoproteínas parecen tener una relación negativa o inversa para con el riesgo de ECI, en el sentido de que entre menor sea su concentración, en términos de su contenido en colesterol (HDL-C), mayor el riesgo de tal enfermedad. La literatura al respecto es convincente (4,12,25,35,43,44,45,51,62,63). Las HDL captan el colesterol de las células del organismo y lo mantienen en circulación para ser transportado al hígado. La excreción del colesterol, por esta vía, disminuye la posibilidad de desarrollo de la ECI, por lo que a mayor concentración de las HDL se hará más efectivo este mecanismo de protección (43). Pareciera también, que las HDL bloquean

la deposición tisular del colesterol por parte de las LDL, de manera que actúan en ambos sentidos en la protección anti-aterosclerótica (10). Gordon et al. (25) han demostrado que tanto en hombres como en mujeres sobre los 50 años de edad, las HDL-C tienen la relación positiva más fuerte con respecto a ECI. Alternativamente, es posible que la medición de las apo-HDL (fundamentalmente las apo-A) lleguen a ser un mejor indicador de riesgo (63). Esta particular relación en donde altos niveles de una lipoproteína parecen ser protectores contra ECI puede ser una de las razones para que a las HDL se les pusiera poca atención por parte de los investigadores que habían venido abordando tan importante problema de salud pública.

Considerando los autores que debemos tener un mejor conocimiento de las HDL en nuestro medio, nos hemos propuesto presentar en tres entregas la modesta investigación que en este sentido hemos venido realizando. En la presente comunicación nos circunscribimos al metabolismo y a la fisiología de las HDL-C y a sus interrelaciones con otras lipoproteínas. Los dos siguientes trabajos versarán, por un lado, sobre metodología analítica para una rápida y exacta cuantificación de las HDL-C y, un último, sobre los hallazgos de la misma en diferentes condiciones clínicas.

METABOLISMO DE LAS HDL Y SUS INTERRELACIONES CON OTRAS LIPOPROTEINAS

El colesterol existe en el organismo en forma libre y esterificada y solamente el no esterificado puede intercambiarse fácilmente entre los tejidos y las lipoproteínas plasmáticas (21). Es bien sabido que las fuentes del colesterol del organismo provienen de 2 orígenes, la dieta y la síntesis, y de que las alteraciones en el metabolismo del colesterol son más dependientes de variaciones en su síntesis que de su absorción (6). Por otra parte el colesterol se sintetiza en todos los tejidos, pero son el hígado y el intestino los que muestran mayor actividad, siendo transportado en el plasma por las lipoproteínas (especialmente en las LDL), y solamente estos órganos sintetizan las lipoproteínas capaces de transportarlo fuera de las células (56). Parte del colesterol de la dieta es solubilizado por micelas de sales biliares, absor-

bido, esterificado y transportado por la linfa como quilomicrones (28). Cuando éstos alcanzan los tejidos periféricos la mayoría de los TG, algunos fosfolípidos y apo-C son hidrolizados dando origen a una partícula rica en colesterol (50), la cual, es rápidamente captada por el hígado (5,13, 46,52) y en este proceso la apo-C es transferida a las HDL (15).

Las VLDL, pobres en colesterol, son sintetizadas en el retículo endoplásmico liso, siendo luego estas partículas transportadas al aparato de Golgi de las células hepáticas y secretadas al plasma por pinocitosis inversa (15). Circulan a los tejidos periféricos, donde algunos TG, fosfolípidos y apo-C son removidos por la lipasa plasmática de las lipoproteínas (LPL), originándose partículas esféricas de menor tamaño denominadas IDL (46), siendo la apo-C transferida a otras lipoproteínas, preferentemente a las HDL (15). Durante la circulación, las VLDL y las IDL fijan parte de colesterol libre que es posteriormente esterificado por la acción de la lecitin-colesterol-aciltransferasa (LCAT) (21), de manera que las VLDL y las IDL adquirirán mayor cantidad de ésteres de colesterol conforme circulan. Las IDL son captadas por el hígado y transformadas en parte en una partícula más pequeña rica en ésteres de colesterol denominada LDL (53). Estas últimas discurren por los tejidos suministrando colesterol a todo el organismo, gracias a que muchas células poseen receptores para ellas, fijándose éstas a la superficie de las células en donde ingresan por endocitosis, siendo catabolizadas en su interior por enzimas lisosómicas, dando origen a colesterol libre que se utilizará —entre otras cosas— en la estructura de membranas (9,23). Por otra parte, los tejidos sintetizan colesterol a través del mecanismo microsómico-endoplásmico, especialmente cuando hay deprivación exógena de aquél (53). De esta manera, el organismo posee un sistema dual de suplemento de colesterol que asegura un nivel adecuado del mismo a nivel celular.

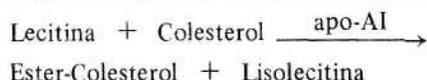
En 1968, GLOMSET (21) sugirió que el transporte de colesterol desde los tejidos periféricos al hígado —para su subsecuente metabolismo y excreción—, podría ser función de las lipoproteínas de alta densidad. Posteriormente MILLER y MILLER (43)

presentaron nueva evidencia acerca de la regulación de las HDL, llamando la atención acerca de la asociación de niveles bajos de HDL-C con el cuadro clínico de ECI, sugiriéndose que una reducción de la concentración de las HDL-C puede perturbar el aclaramiento normal del colesterol de las paredes arteriales y, por lo tanto, acelerar el desarrollo de la aterosclerosis. En la enfermedad de Tangier, en la cual prácticamente hay ausencia de HDL, el colesterol se acumula en muchos tejidos, incluyendo las paredes de los vasos sanguíneos (19). Se ha sugerido que el desarrollo de la aterosclerosis podría ser prevenida si se incrementaran los niveles de HDL, ya que ello facilitarían la depuración del colesterol de las paredes arteriales, medida tal vez más eficaz que los protocolos convencionales que intentan la reducción del colesterol plasmático (43).

La baja incidencia de ECI en los esquimales de Groenlandia, a despecho de altos niveles de las LDL, da consistencia al papel protector que ofrecen los altos niveles de las HDL (3). Estos hallazgos se han visto también soportados por el efecto diferente del clofibrato y de la colesteramina en pacientes con hipercolesterolemia familiar. Se sabe que la colesteramina y resinas semejantes son usualmente más potentes que el clofibrato en la reducción del colesterol plasmático y de las LDL (37). En tales pacientes el último producto es más efectivo en la movilización y remoción del pool tisular del colesterol (24), ya que el clofibrato y el ácido nicotínico tienen la propiedad de incrementar las HDL, más no la colesteramina (32).

Varios investigadores han sugerido que las HDL o sus precursores discoidales se producen en el hígado y en el intestino, siendo los precursores directamente secretados al plasma, así como también los que se derivan de los componentes de la superficie de los quilomicrones y las VLDL, durante su delipidación en los tejidos periféricos (62). Quiere decir entonces que las HDL están en un continuo intercambio en la circulación, y un constante intercambio de proteínas (especialmente apo-C) ocurre entre las HDL y las recién formadas VLDL. Por otra parte, un intercambio de colesterol libre y de fosfolípidos ocurre aparentemente entre las partículas de HDL y los tejidos, generándose ésteres de colesterol dentro de esta lipopro-

teína a través de la acción de la LCAT (16, 29,62). Morfológicamente las HDL son agregados globulares muy pequeños de lípidos y proteínas que circulan en los plasmas linfático y sanguíneo (17). Aproximadamente el 90% por peso de la proteína de las HDL humana está constituida por la apo-AI y AII, prevaleciendo sustancialmente el tipo AI, el cual, por otra parte, posee el mayor peso molecular (62). Los principales lípidos de las HDL son ésteres de colesterol, colesterol, fosfolípidos y lecitina como fosfolípido predominante. Al igual de lo que sucede con otras lipoproteínas, la propiedad detergente de las apoproteínas hace posible la solubilidad de los componentes lipídicos de esa macromolécula lipoprotéica en un medio acuoso, en donde los fosfolípidos y el colesterol libre forman un sistema estructural lamelar de doble capa. Si bien es cierto que las apo-A disuelven fosfolípidos y colesterol, ellas no solubilizan ésteres de colesterol por la incorporación de estas moléculas insolubles a las HDL debe hacerse a través de la acción de la LCAT (62), la cual requiere apo-AI como cofactor, catalizándose la siguiente reacción:

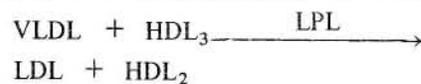


Los pacientes que presentan ausencia de LCAT no tienen ésteres de colesterol y sus HDL son de forma discoidal (17,49), muy semejante a la que se produce in vitro cuando se incuba apo-HDL más lecitina y colesterol, revertiéndose a la forma normal globular o esférica cuando al tubo de prueba se añade plasma normal o LCAT purificada, factores que promueven la producción de ésteres de colesterol dentro de la partícula con el siguiente cambio estructural.

Los quilomicrones y las VLDL son parcialmente degradados en el músculo esquelético, en el tejido adiposo y en otros tejidos por la LPL una enzima del endotelio capilar (62).

Toda vez que las HDL se pueden estructurar como resultado de la lipólisis de familias lipoproteicas ricas en TG (quilomicrones y VLDL), su síntesis probablemente se halle acelerada cuando al incrementarse el flujo de éstas se asocia una actividad normal o incrementada de la LPL. Esta enzima cataboliza,

en términos generales, la siguiente reacción (35):



El HDL₂ es la principal subfracción que emerge como un segundo remanente en el catabolismo de las VLDL, asumiéndose que entre mayor actividad LPL se producirá mayor cantidad de HDL₂, por lo que se ha sugerido que la antiaterogenicidad de las HDL sería en realidad un reflejo de la antiaterogenicidad de la actividad de la LPL (35).

La estrecha relación entre la concentración de las HDL y el metabolismo de las VLDL se ha obtenido por la observación de bajos niveles de HDL en pacientes con elevadas concentraciones de las VLDL (78). La correlación también se presenta en sujetos adultos sanos (43). Además cambios recíprocos entre las VLDL y HDL son inducidos por diferentes factores tales como la dieta rica en carbohidratos, reducción de peso, ejercicio y clofibrato (65). Toda vez que la concentración de VLDL está determinada por la razón entre el grado de su secreción hepática y su remoción periférica, cualquier disminución de las HDL que se acompañe de un incremento en la concentración de las VLDL debe estar ligado ya sea a un incremento en la síntesis y secreción de las VLDL o a una disminución en su catabolismo; inversamente altos niveles de HDL podrían resultar de una baja producción de VLDL o de un alto grado de su catabolismo (43). En todo caso, se cree que la concentración de las HDL-C es más dependiente del grado de catabolismo de las VLDL que de la concentración de éstas por sí mismas (48). Este concepto se halla soportado por el hallazgo de concentración muy bajas de HDL en casos de deficiencia de la LPL tal y como se observa en los tipos I y V de hiperlipoproteinemias (48).

El tratar de incrementar los niveles de las HDL, en opinión de KINNUMEN (35), sólo debe imponerse como criterio médico cuando se crea que los bajos niveles de las mismas sean debidos a baja actividad de la LPL. En opinión del autor, solamente la actividad física, un consumo moderado de alcohol y ciertas drogas hipolipémicas llenan tal presun-

ción. Los factores que se conocen que influyen los niveles de las HDL plasmáticas (como colesterol o apoproteínas) se pueden observar en el cuadro 4. La influencia del etanol sobre las lipoproteínas plasmáticas es un hecho bien documentado a pesar de que existe una extrema variación individual en la susceptibilidad hacia la lipemia inducida por dicho alcohol. La hipertrigliceridemia inducida por el etanol, algunas veces disminuye completamente cuando se priva del mismo, pero es más a menudo frecuente revelar una hipertrigliceridemia primaria de fondo (14), por otro lado se observa aumento de la concentración de las HDL luego de la ingesta de alcohol (7,11, 40,48,64), y elevaciones importantes son la regla en pacientes admitidos al hospital luego de un agudo abuso de etanol (31), las cuales luego disminuyen en 1-4 semanas. Experimentalmente en sujetos normales se ha visto que la respuesta al alcohol eleva en un 30% los niveles de HDL, fenómeno que se desarrolla más tarde en relación al incremento de las VLDL, lográndose el pico máximo de concentración unas 3 semanas después de los valores más altos que se observan en las VLDL (4). No obstante hay evidencias a través de dos estudios hechos en individuos aparentemente sanos, que una ingesta relativamente modesta de alcohol, puede influenciar la concentración de las HDL (11,39), y de que existe una relación recíproca evidente entre el consumo estimado de alcohol y los niveles de HDL, independientemente de otras variables como peso, sexo y niveles de la VLDL (40). El ejercicio provoca un incremento de la extracción de TG a partir de los quilomicrones, también de la lipasa, y por ende las HDL. En una investigación realizada por STREJA y MYMIN (59) en la que sometieron a ejercicio moderado a pacientes sedentarios de edad media con ECI, se pudo demostrar elevaciones moderadas de las HDL-C, así como disminuciones también moderadas de la insulinemia, ocurriendo estos importantes cambios bioquímicos en ausencia de variaciones en la dieta, hábito de fumado, adiposidad o concentración de TG plasmáticos. En cuanto a hepatopatías se reporta (16) ausencia de las HDL en la obstrucción biliar, baja concentración en el fallo hepatocelular, baja o ausente en la hepatitis infecciosa, y

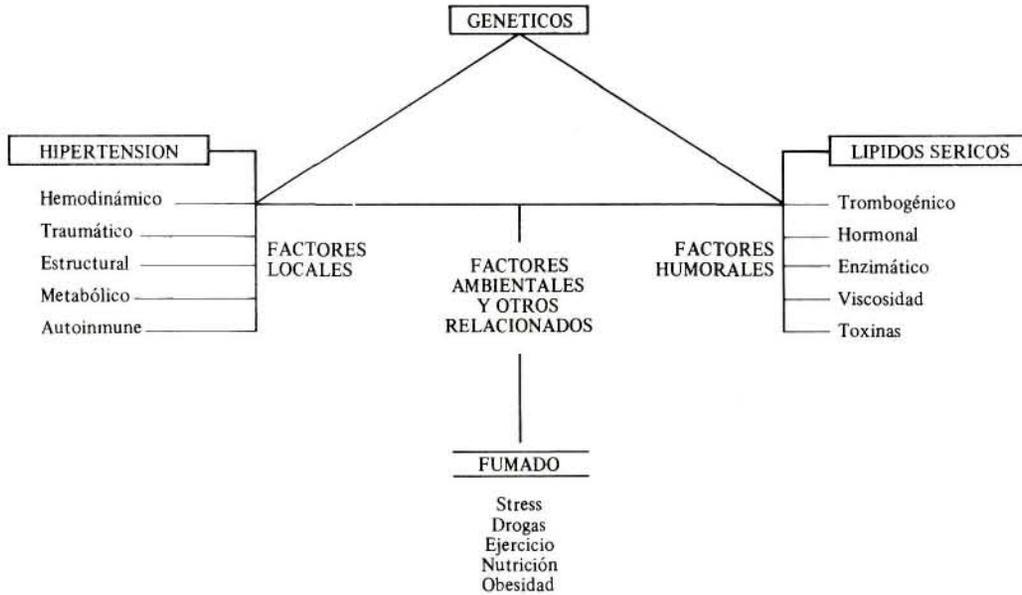
normal en la hepatitis colangioliática. Mayores detalles sobre las variaciones lipoproteicas en las enfermedades hepáticas pueden consultarse en el trabajo de Marten (42). Al estimular la insulina a la LPL los pacientes diabéticos que reciben una terapia adecuada de insulina deberían mostrar una elevada actividad de la lipasa y niveles mayores de HDL en comparación con aquellos pacientes que reciben dosis inadecuadas de la hormona (62). Por otra parte un catabolismo deficiente o inapropiado de las lipoproteínas ricas en TG puede originar un bloqueo parcial en la formación de HDL. Estas anomalías se observan en pacientes hipertriglicéridémicos por deficiencia congénita de la LPL (20) y en urémicos deficientes en lipasa hepática (47), en los que la acumulación de triglicéridos refleja un catabolismo deficiente de las lipoproteínas ricas en los mismos, asociado ello a bajos niveles de HDL. Pequeñas micelas discoidales solubles de sales biliares con lecitina (1,54), posiblemente secretadas directamente en el canalículo biliar (55). Precisamente un desbalance en la relación entre el colesterol y las sales biliares y/o lecitina da como resultado una cantidad relativamente excesiva de colesterol libre secretado en la bilis, pudiendo ese exceso de colesterol precipitar y formar cálculos biliares (1,55).

El sistema de las HDL juega un papel muy importante en la remoción del colesterol tisular (10,22,30,48,49). Las apoproteínas de las HDL, particularmente la AI, por el carácter anfílico, tienen la propiedad, al igual que las sales biliares, de formar micelas solubles discoidales en presencia de lecitina (60), por lo que el colesterol libre de las membranas tisulares se incorpora fácilmente a estas micelas. Posteriormente la LCAT convierte las micelas discoidales en micelas esféricas al actuar la enzima sobre la lecitina y colesterol, formando lisolecitina y ésteres de colesterol. La lisolecitina es removida de la partícula en presencia de albúmina y los ésteres de colesterol se incorporarán en la parte central de la micela, transformando la forma discoidal a micela esférica. La reacción de la LCAT sobre las micelas muestra tres características interesantes (56): a) convierte el colesterol libre a ésteres de colesterol permitiendo que mayor cantidad de colesterol asociado a membranas sea desplazado

FIGURA 1:

Diagrama esquemático que ilustra las interrelaciones de los varios factores que han sido asociados con la etiología, desarrollo y progresión de la aterosclerosis (41).

(Los factores de riesgo primarios se hallan encerrados en un cuadro)



a las micelas; b) da origen a un producto (lisolecitina) que rápidamente es removido por la albúmina evitando la inhibición enzimática; y c) la apo-AI actúa como cofactor en la reacción. Las micelas esféricas perderán moléculas de apo-AI para dar origen a partículas deficientes de esta proteína y a micelas discoidales. Las primeras por su carácter hidrofóbico, formarán partículas de "HDL grandes" al colisionar con otras partículas semejantes (61). Estas partículas son rápidamente reconocidas por el hígado y removidas.

Un resumen de los principales pasos metabólicos del sistema de remoción del colesterol se ofrece a continuación: los discos de lecitina ricos en apo-AI y arginina, con parte de colesterol libre, son secretados en el plasma por el hígado y en parte por el intestino. Estos discos permanecerán en el plasma un corto tiempo durante el cual toman rápidamente colesterol de otras lipoproteínas circulantes, eritrocitos y leucocitos, por lo que aumenta la relación colesterol/fosfolípidos en los discos macromoleculares. Estos últimos pueden ingresar al fluido intersticial en donde fijan más colesterol de los

tejidos.

Al mismo tiempo, tanto en el plasma como en el líquido intersticial, se pone en juego la acción de la LCAT sobre los discos produciéndose ésteres de colesterol a partir de la lecitina, así como de colesterol libre. Esta reacción tiene el efecto de reducir la concentración de colesterol libre en la interface de tal suerte que mayor cantidad de colesterol puede fijarse a la superficie. Al aumentar la concentración de ésteres de colesterol (hidrofóbicos) se desplazarán a la porción hidrofóbica de la micela, la cual se encuentra entre las colas de la lecitina y por lo tanto se formará eventualmente una partícula de forma esférica llamada HDL, al henderse las dos capas del disco original. Esta conversión disco-esfera modifica la conformación de la apo-AI de tal manera que parte de ella se desprenderá de la esfera al colisionar con las membranas celulares, "disecando" de éstas más fosfolípidos y colesterol libre a fin de regenerar nuevas micelas discoidales, las que de nuevo serán atacadas por la LCAT. Por lo tanto, la transformación disco-esfera liberará apo-AI regenerándose nuevas micelas discoidales. Finalmente, las

esferas deficientes de apo-AI se presentan "desnudas" por lo que coalescen formando "HDL grandes" que son catabolizadas rápidamente por el hígado. En este órgano, los ésteres de colesterol pueden ser hidrolizados y luego actuar como sustrato en la síntesis de sales biliares. Parte del colesterol libre es secretado de nuevo como componente de las micelas discoidales, esta vez con sales biliares como detergente. Estas macromoléculas solubles de sales biliares, lecitina y colesterol libre son transportados al intestino y excretados en parte por las heces.

AGRADECIMIENTO

Los autores deseamos dejar constancia de nuestro profundo agradecimiento al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICIT) por haber patrocinado parte de la presente investigación.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Admirand, W.H. and Small, D.M.: The physico-chemical basis of cholesterol gallstone formation in man. *J. CLIN. INVEST.*, 47,1045,1968.
- 2.- Baillie, E.E. & Orr, C.W.: Lowered high-density-lipoprotein cholesterol in viral illness. *CLIN. CHEM.* 25, 817, 1979.
- 3.- Bang, H.O., Dyerberg, J., and Nielsen, A. B.: Plasma lipid and lipoprotein patterns in Greenland West-Coast Eskimos. *LANCET*, I, 1143, 1971.
- 4.- Belfrage, P., Berg, B., Hagens-trand, I., Nielsson-Ehle, P., Tornquist, H., and Webe, T.: Alteration of lipid metabolism in healthy volunteers during long-term ethanol intake. *EUROP. J. CLIN. INVEST.*, 7, 127, 1977.
- 5.- Bergman, E.N., Havel, R.J., Wolfe, B.M. and Bohmer, T.: Quantitative studies of the metabolism of chylomicron triglycerides and abd cholesterol by liver and extra-hepatic tissues of sheep and dogs. *J. CLIN. INVEST.*, 50, 1831, 1971.
- 6.- Bortz, W.M. The pathogenesis of hypercholesterolemia. *ANN. INT. MED.* 80, 738, 1974.
- 7.- Bottinger, L.E., Carlson, L.A., Hultman, E. and Romanus, V.: Serum lipids in alcoholics. *ACTA MED. SCAND.*, 199, 357, 1976.
- 8.- Brown, D.F.: *Blood lipids and lipoproteins in atherogenesis.* *AM. J. MED.* 46, 691, 1969
- 9.- Brown, M.S. and Golbstein, J.L.: Receptor-mediated control of cholesterol metabolism. *SCIENCE*, 191,150,1976.
- 10.- Carew, T.E., Kochinsky, T., Hayes, S.B. and Steinberg, D.: A mechanism by/with high-density lipoproteins may slow the atherogenic process. *LANCET*, I, 1315, 1976.
- 11.- Castelli, W.P., Gordon, T., Hjortland, M.C., Kagan, A., Doyle, J.T., Hamer, C.G., Hylly, S.B., and Suket, W.J.: Alcohol and blood lipids. The co-operative lipoprotein phenotyping study. *LANCET*, II, 153, 1977.
- 12.- Castelli, W.P., Doyle, J.T., Gordon, T. et al.: HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. *CIRCULATION*, 55, 767, 1977.
- 13.- Cooper, A. and Gurst, A.: Regulation of hepatic cholesterol (chol) synthesis by chylomicron remnants. *GASTROENTEROLOGY*, 70, 873, 1976.
- 14.- Chait, A., Mancini, M., February, A.W. and Lewis, B.: Clinical and metabolic study of alcoholic hyperlipidaemia. *LANCET*, II, 62, 1972.
- 15.- Eisenberg, S. & Levy, R.I. Lipoprotein metabolism. *ADV. LIPID. RES.* 13: 1, 1976.
- 16.- ELLEFSON, R.D. & CARAWAY, W.T. Lipids and lipoproteins: Chapter 10,474-531 pp. En Tietz, N.W.: *Fundamentals of clinical chemistry*. 2nd. Edit. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1976.
- 17.- Forte, T., Norum, K.R., Glomset, J.A., et al.: Plasma lipoproteins in familial lecithin-cholesterolacyltransferase deficiency: structure of low and high density lipoproteins during alimentary lipemia in man. *J. CLIN. INVEST.* 52, 32, 1973.
- 18.- Fredrickson, D.S., Levy, R.I. and Lees, R.S. Fat transport in lipoproteins. *N. ENGL. J. MED.*, 276, 273, 1967.
- 19.- Fredrickson, D.S., Gotto, A.M., Levig, R.I.: *In metabolic basis of inherited disease* (Edited by J.B. Stanbury, J.B. Wyngaarden, and D. S. Fredrickson): p.493. New York, 1972.
- 20.- Fredrickson, D., Goldstein, J.L., Brown, M. S.: *The familial hyperlipoproteinemias; in the metabolic basis of inherited disease.* Edited by J.B. Stanbury, J.B. Wyngaarden, D.S. Fredrickson. New York, McGraw-Hill, pp 604-655, 1978.

- 21.- Glomset, J.A.: The plasma lecithin: cholesterol acyltransferase reaction. *J. LIPID RES.*, 9, 155, 1968.
- 22.- Glomset, J.A., Nichols, A.V., Norum, K.R. et al.: Plasma lipoproteins in familial lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency. *J. CLIN. INVEST.*, 52, 1078, 1973.
- 23.- Goldstein, J.L., Basu, S.K., Brunschede, G. Y. et al: Release of low density lipoprotein from its cell surface receptor by sulfated glycosaminoglycans. *CELL*, 7, 85, 1976.
- 24.- Goodman, De. S., Noble, R.P.: Turnover of plasma cholesterol in man. *J. CLIN. INVEST.*, 47, 231, 1968.
- 25.- Gordon, T., Castelli, W.P., Hjortland, M.C. et al.: High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham study. *AM. J. MED.*, 62, 707, 1977.
- 26.- Gould, R.G. Introduction to the symposium about Lipoproteins (abstracts) 30th. National Meetings. *AACC. CLIN. CHEM.* 25, 977, 1978.
- 27.- Grundy, S.M., Ahrens, E.H., Jr. and Niettinen, T.A.: Quantitative isolation and gas-liquid chromatographic analysis of total bile acids. *J. CLIN. INVEST.*, 45, 1503, 1966.
- 28.- Havel, R.J., Kane, J.P., Kashyap, M.L.: Interchange of apolipoproteins between chylomicrons and high density lipoproteins during alimentary lipemia in man. *J. CLIN. INVEST.* 52, 32, 1973.
- 29.- Havel, R.J. Lipid transport in lipoproteins: role in atherosclerosis (abstract). 30th. National Meeting, *AACC. CLIN. CHEM.* 25, 978, 1978.
- 30.- Jackson, R.L., Gotto, A.M., Stein, O. and Stein, Y.: A comparative study on the removal of cellular lipids from Landschutz ascite cells by human plasma apolipoproteins. *J. BIOL. CHEM.*, 250, 7204, 1975.
- 31.- Johansson, B.G. and Medhus, A.: Increased in plasma alpha-lipoproteins in chronic alcoholic after acute abuse. *ACTA MED. SCAND.*, 195, 273, 1974.
- 32.- Jones, R.J. & Dobrilovic, L.: Lipoprotein lipid alterations with cholestyramine administration. *J. LAB. CLIN. MED.*, 75, 953, 1970.
- 33.- Kannel, W.B., Castelli, W.P., Gordon, T., and McNamara, P.M.: Serum cholesterol, lipoproteins, and the Risk of Coronary Heart Disease. The Framingham Study. *ANN. INT. MED.* 74, 1, 1978.
- 34.- Kannel, W.B. & Dawber, R.T. Contributors to coronary risk implications for prevention and public health: the Framingham study. *HEART LUNG*, 1, 797, 1972.
- 35.- Kinnunen, K.J.: High-density lipoprotein may not be antiatherogenic after all. *LANCET* 8133,34,1979.
- 36.- Lees, R.S. and Wilson, D. The treatment of hyperlipidemia. *N. ENGL. J. MED.* 284, 186, 1971.
- 37.- Levy, R.I.: Dietary and drug treatment of primary hyperlipoproteinemia. *ANN. INTERN. MED.* 77, 267, 1972.
- 38.- Levy, R.I.: Lipoproteins, apoproteins, and heart disease: present status and future prospects (abstracts) 31th. National Meeting, *AACC. CLIN. CHEM.* 25,1042,1979.
- 39.- Lewis, B., Chait, A., Wooton, I.D.P. et al.: Frequency of risk factors for ischaemic heart-disease in a healthy British population. With particular reference to serum lipoprotein levels, *LANCET* I, 141, 1973.
- 40.- Lewis, B.: Effects of diets and drugs in the high density lipoprotein (HDL); in high density lipoproteins and atherosclerosis. Eds: A.M. Gotto, N.E. Miller and M.F. Miller. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 143-148 pp., 1978.
- 41.- Lewis, L.A. & Naitz, H.K.: Relation of hypertension, lipids, and lipoprotein to atherosclerosis. *CLIN. CHEM.* 24, 2081, 1978.
- 42.- Marten, A.: Las lipoproteínas plasmáticas en las hepatopatías. *ACTA MED. COST.* 22, 87, 1979.
- 43.- Miller, G.J. and Miller, N.E.: Plasma-High-Density-Lipoprotein concentration and development of ischaemic heart-disease. *LANCET* I, 16, 1975.
- 44.- Miller, N.E., Førde, O.H., Thelle, D.S. and Mjøs, O.D.: The tromsø heart study. High density lipoproteins and coronary heart disease: A prospective case control study. *LANCET*, I. 965, 1977.
- 45.- Miller, N.E.: The evidence for the antiatherogenicity of high density lipoprotein in man. *LIPIDS* 13, 914, 1978.
- 46.- Mjos, O.D., Faergeman, O., Hamilton, R.L. and Havel, R.J.: Characterization of remnant particles produced during the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins of blood,

- plasma and intestinal lymph in the rat. *J. CLIN. INVEST.* 53,603,1975.
- 47.— Mordasini, R., Frey, F.; Flury, W. et al.: Selective deficiency of hepatic triglyceride lipase in uremic patients. *N. ENGL. J. MED.* 75, 264, 1970.
 - 48.— Nikkila, E.A.: Metabolic and endocrine control of plasma high density lipoprotein concentration; in high density lipoproteins and atherosclerosis. Eds. A.M. Gotto, N.E. Miller y M.F. Oliver. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 177-192,1978.
 - 49.— Norum, K.R., Glomset, J.A., Nichols, A.V. et al. Plasma lipoprotein in familial lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency: physical and chemical studies of low and high density lipoproteins. *J. CLIN. INVEST.* 50, 1131,1971.
 - 50.— Redgrave, T.G.: Formation of cholesteryl ester-rich particulate lipid during metabolism of chylomicrons. *J. CLIN. INVEST.* 49, 465, 1970.
 - 51.— Rhoads, G.C., Gulbrandsen, C.L. and Kagan, A.: Serum lipoproteins and coronary heart disease in a population study of Hawaii Japanese men. *N. ENGL. J. MED.* 294, 293, 1976.
 - 52.— Sherril, B. and Dietschy, J.: Uptake of lipoproteins of intestinal origin in the isolated perfused liver. *CIRCULATION*, 53-54, Supp. II, 91, 1976.
 - 53.— Sigurdsson, G., Nicoll, A. and Lewis, B.: Conversion of very low density lipoprotein lipase-rich (postheparin) plasma. *J. LIPID. RES.* 16,341,1975.
 - 54.— Small, D.M., Bourges, M. and Dervichian, D.G.: Ternary and quaternary aqueous systems containing bile salts, lecithin and cholesterol. *NATURE* 211, 816, 1966.
 - 55.— Small, D.M.: Formation of gallstone. *ADV. INT. MED.* 16, 243, 1970.
 - 56.— Small, D.M.: Eppinger prize lecture II. Bile salts of the blood: high density lipoprotein systems and cholesterol removal, proceedings of the Fourth International Congress on liver and bile. Edited by I Bianchi Lancaster, England, MTP Press, 1977 pp. 89-99.
 - 57.— Steimberg, D. Introduction to Lipoprotein metabolism and structure (abstract). 30th. National Meeting AACC. *CLIN. CHEM.* 25, 978, 1978.
 - 58.— Stern, M.P.: The recent decline in ischemic disease mortality. *ANN. INT. MED.* 91, 630,1979.
 - 59.— Streja, D. and Mymin, D.: Moderate exercise and high-density lipoprotein-cholesterol. Observations during a cardiac rehabilitation program. *JAMA* 242,2190,1979.
 - 60.— Tall, A.R., Small, D.M., Shipley, G.G. and Lees, R.S.: Apoprotein stability and lipid-protein interaction in human plasma high density lipoproteins. *PROC. NAT. ACAD. SCI. USA*, 72,4940,1975.
 - 61.— Tall, A.R. and Small, D.M.: Solubilization of phospholipid membranes by human plasma high density lipoproteins in a no-recirculating perfusate of rat liver. *J. LIPID. RES.*, 17, 85, 1976.
 - 62.— Tall, A.R. and Small, D.N.: Plasma high-density lipoproteins. *N. ENGL. J. MED.*, 299,1232,1978.
 - 63.— Tamir, I., Rifkind, B.N. & Levy, R.I. Measurement of lipids and evaluation of lipid disorders (Chapter 8,189,227 pp.); en: Tood-Sanford-Davidsonhn "Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods", Vol. I. Sixteenth Ed., 1979. by J.B. Henry, W.B. Saunders Co., Pa.
 - 64.— Wilson, D.E., Schreiber, Ph.; Brewster, A.C. et al. The enhancement of alimentary lipemia by ethanol in man. *J. LAB. CLIN. MED.* 75,264,1970.
 - 65.— Wilson, D.E. and Lees, R.S.: Metabolic relationships among the plasma lipoproteins. Reciprocal changes in the very-low and low-density lipoproteins in man. *J. CLIN. INVEST.*, 51,1051,1972.

Cuadro 1
LIPOPROTEINAS PLASMATICAS HUMANAS (63)

Movilidad (papel)	Densidad (g/ml)	S _f ⁺	Peso Molecular	Composición Lipídica (mg/100 mg de lípidos de Lipop.)		Relación Molar		
				TGS	Coolest. Fostolip.	Colesterol Esterificado/ Colesterol Libre	Lecitina/ Esfingomielina	
Quilomicrones	0.95	400	100 x 10 ⁶	87.7	3.0	8.8	0.88	5.85
VLDL ^x	0.95-1.006	20-40	6 x 10 ⁶	55.7	16.8	19.3	1.30	4.02
LDL ^x	1.019-1.063	0-12	1.8 x 10 ⁶	7.3	19.3	27.8	2.33	2.46
HDL ₂ ^x	1.063-1.125		0.4 x 10 ⁶	6.1	42.5	42.8	2.81	5.08
HDL ₃ ^x	1.125-1.210		0.2 x 10 ⁶	6.7	38.4	40.9	4.38	8.38

^xVLDL = Lipoproteínas de muy baja densidad; LDL = Lipoproteínas de baja densidad; HDL = Lipoproteínas de alta densidad

⁺S_f = Tasa de flotación expresada en unidades de flotación Svedberg.

Cuadro 2
CONCENTRACION DE APOPROTEINAS EN LIPOPROTEINAS PLASMATICAS HUMANAS(63)

LIPOPROTEINA	APOPROTEINA (mg/100 mg de LIPOPROTEINA)	Apo-B	PORCENTAJES DEL TOTAL DE PROTEINA				
			Apo-AI	Apo-AII	Apo-CI	Apo-CII	Apo-CIII
Quilomicrones	1-2	5-20	11.6*		15	15	40
VLDL	10	40	trazas	trazas	10	10	30
LDL	25	95	trazas	trazas	trazas	trazas	trazas
HDL	50	trazas	65	25	2	2	6

*Apo-AI y Apo-AII se estiman como 11.6 por ciento de contenido en apoproteína de quilomicrones aislados del ducto torácico linfático humano.

Cuadro 3
PARAMETROS METABOLICOS APROXIMADOS DE APOPROTEINAS HUMANAS SELECCIONADAS (63)

Apoproteína	Nivel Plasmático Medio (mg/dl)	Síntesis (mg/día)	Vida Media Plasmática (días)	Sitio de Síntesis	Posible Sitio de Catabolismo	Función
A I	120	450-600	5.0	Intestino, Hígado	Hígado, riñón Lisosomas	Activación de LCAT*
A II	40	150-200	5.0	Intestino, Hígado	Hígado, riñón Lisosomas	?
B	90	850	3.0	Hígado, Intestino	Tejido periférico, Hígado	Transporte de triglicéridos
C C II C III	25	850	0.6	Hígado	Hígado	Afecta la actividad de Lipasa

*LCAT = Lecitin: colesterol aciltransferasa.

Cuadro 4
FACTORES QUE INFLUENCIAN LOS NIVELES PLASMATICOS DE LAS HDL-C (48)

Factores que los incrementan	Factores que los disminuyen
Sexo femenino	Sexo masculino
Alta actividad física	Andrógenos (?)
Hormonas estrógenas	Dieta alta en carbohidratos
Alcohol	Deficiencia de insulina
Hidrocarburos clorinados	Resistencia a la insulina
Insulina (?)	Uremia
Clofibrato	Tabaquismo
Acido Nicotínico (Nicolar)	Enfermedad hepática (*)
Infusión de heparina	Obstrucción biliar
Hiper-HDL-emia familiar	Hiperlipoproteinemia I o IV
	Enfermedad de Tangier
	Otras formas familiares de hipo-HDL-emias
	Obesidad
	Infecciones virales agudas (2)

(*)Obstrucción biliar, hepatitis infecciosa y fallo hepatocelular (16)