
Revisión

56 M.C. García-Martínez
C. Hermenegildo*
A. Cano

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología.
Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia.
*Unidad Mixta de Investigación.
Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Correspondencia:
Dr. A. Cano.
Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología.
Facultad de Medicina y Odontología.
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia.
Correo electrónico: antonio.cano@uv.es

Fecha de recepción: 11/12/00
Aceptado para su publicación: 4/1/01

Impacto del metabolismo lipídico en la aterogénesis femenina

Impact of lipid metabolism in atherogenesis in women

M.C. García-Martínez, C. Hermenegildo, A. Cano. *Impacto del metabolismo lipídico en la aterogénesis femenina. Prog Obstet Ginecol* 2001;44:56-63.

RESUMEN

Objetivo: Revisar los mecanismos que, ligados al metabolismo lipídico, determinan riesgo vascular en la mujer posmenopáusica.

Fuentes: Bibliografía médica hasta septiembre del año 2000 a través de MEDLINE.

Conclusiones: Nuevos datos, ligados a la modificación de partículas por oxidación o cambios en su tamaño, aclaran considerablemente la influencia de los lípidos en los procesos de aterogénesis.

PALABRAS CLAVE:

Aterogénesis. Hormonas. Lipoproteínas.
Triglicéridos. Menopausia.

Este trabajo ha sido financiado en parte por las ayudas 1FD97-1035-C02-01 (CICYT, Ministerio de Educación y Cultura y Unión Europea), GV99-6-1-04 (Generalitat Valenciana) y 00/0960 (FIS, Ministerio de Sanidad y Consumo).

IMPACT OF LIPID METABOLISM IN ATHEROGENESIS IN WOMEN

Aim: To review the mechanisms by which lipid metabolism is linked to cardiovascular risk in postmenopausal women.

Data sources: Medical literature to September 2000, reviewed through MEDLINE.

Conclusions: New data on particle modification by oxidation and changes in their size, further explain the role of lipids in atherogenesis.

KEY WORDS:

Aterogenesis. Hormones. Lipoproteins.
Triglycerides. Menopause.

INTRODUCCIÓN

Los estudios epidemiológicos revelan que la enfermedad cardiovascular es la primera causa de mor-

Tabla 1 Factores de riesgo en la enfermedad cardiovascular (compuesto a partir de distintas citas de la bibliografía)

Hipercolesterolemia
LDL elevada o modificada
Dieta alta en grasas
Hipertensión
Tabaquismo
Diabetes mellitus
Concentraciones elevadas de homocisteína plasmática
Infecciones por microorganismos tales como herpesvirus o <i>Chlamidia pneumoniae</i>
Escasa actividad física
Alteraciones genéticas
Edad y sexo

LDL: lipoproteínas de baja densidad.

talidad en la mujer de países desarrollados¹. En la mujer premenopáusica hay una incidencia menor de aterogénesis que en el varón, pero su susceptibilidad frente a ella y frente a su consecuencia, la enfermedad cardíaca coronaria (ECC), aumenta con la edad², con un cambio aparentemente significativo a partir de la menopausia.

El metabolismo lipídico ha sido considerado como uno de los principales factores de riesgo de la ECC³ (tabla 1), pues hay una relación directa entre la concentración de colesterol total en plasma y la probabilidad de contraer la enfermedad. Este suceso está matizado por dos hallazgos: *a*) la existencia de una relación directa entre colesterol vehiculado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y ECC, y *b*) la relación inversa entre la concentración de colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y el desarrollo de arteriosclerosis⁴⁻⁶. Por otra parte, se ha descrito que con el mismo intervalo en la concentración de colesterol total, de LDL y de HDL, el riesgo aumenta de manera importante en los individuos hipertrigliceridémicos respecto a los normotrigliceridémicos⁷.

Son bien conocidas las diferencias de patrones lipídicos y lipoproteicos en función del sexo y la edad. En las mujeres, los triglicéridos (TG) aumentan con la edad mientras que en los varones se mantienen estables al alcanzar edades entre 45 y 49 años. Sin embargo, los valores de LDL son permanentemente más bajos en la mujer hasta los 55 años, edad que corresponde con el climaterio, momento

en que alcanza y llega a superar a los presentados por el varón⁸. De forma similar ocurre con los valores de colesterol total.

Pretendemos aquí revisar una serie de parámetros lipoproteicos, en especial de LDL, que parecen relevantes en la patogenia de la arteriosclerosis, y su eventual modulación por el equilibrio hormonal, sea endógeno, cuando el ovario funciona, o exógeno, cuando se administra hormonas en forma de tratamiento hormonal sustitutivo (THS) en mujeres posmenopáusicas. A tal efecto, en esta primera parte analizaremos los rasgos principales del papel de los lípidos y las lipoproteínas en el desarrollo de arteriosclerosis. En la segunda, analizaremos los cambios observados tras un aporte hormonal exógeno.

PAPEL DE LA LDL

Como se ha comentado anteriormente, uno de los factores importantes en el desarrollo de la arteriosclerosis es una concentración elevada de colesterol plasmático en forma de LDL. Las concentraciones plasmáticas de LDL aumentan proporcionalmente con la elevación del contenido de grasas saturadas de la dieta, o cuando ésta es rica en colesterol. La información acumulada en los últimos años ha confirmado la importancia de la LDL en el proceso inicial de formación de lesiones arterioscleróticas^{3,9}.

La LDL posee una estructura caracterizada por un núcleo compuesto casi por completo por colesterol esterificado rodeado por una superficie de fosfolípidos y colesterol no esterificado, de naturaleza polar y con carga negativa, que estabiliza la partícula; en la superficie de la lipoproteína se encuentra una sola molécula de apoproteína B-100 (apoB). Se trata de una proteína que constituye el punto de reconocimiento para los receptores de LDL, que se encuentran en las membranas de distintas células del organismo. Estos receptores vehiculan fenómenos de endocitosis de LDL. Una vez internalizada, la LDL es degradada por los lisosomas celulares a productos que son reutilizables por la propia célula en forma de componente metabólico o estructural. En determinadas situaciones, una cierta proporción de LDL no alcanza su destino final al quedar adherida a las paredes de las arterias, más concretamente en aquellos lugares del sistema circulatorio donde existen bifurcaciones o curvaturas. La región específica

Tabla 2 Efectos aterogénicos producidos por la LDL oxidada

- ↑ Expresión ICAM-1
- ↑ Expresión VCAM-1
- ↑ Expresión selectina
- ↑ Estimulación de factores de crecimiento
- ↑ Expresión de quimioquinas
- ↑ Proliferación sobre células del músculo liso y monocitos
- ↑ Quimiotaxis de monocitos
- ↓ Migración de macrófagos
- ↑ Formación de células espumosas

LDL: lipoproteínas de baja densidad; ICAM-1: moléculas de adherencia intercelular-1; VCAM-1: moléculas de adherencia de células vasculares-1.

de la LDL responsable de su acumulación en las arterias es también la apoB. La cantidad de LDL retenida en las arterias depende, entre otros factores, de la cantidad de LDL existente en plasma.

LDL oxidada y enfermedad cardiovascular

La concentración elevada de LDL en plasma satura los receptores, de manera que las moléculas no fijadas son susceptibles de ser modificadas por mecanismos de oxidación, glucosilación (principalmente en diabetes), agregación, asociación con proteoglucanos, o incorporación dentro de complejos inmunes, causando daños en el endotelio y músculo liso subyacente^{10,11}. La modificación de la LDL, especialmente su oxidación, está relacionada con alteraciones en las propiedades, morfológicas y del tono, de los vasos sanguíneos, que favorecen el desarrollo de arteriosclerosis¹².

La LDL oxidada *in vitro* ejerce una serie de efectos caracterizados como aterogénicos si tuvieran lugar *in vivo*. Estos efectos¹³⁻¹⁷, que en su mayoría no se llevan a cabo cuando la LDL se encuentra en su estado nativo, se detallan en la tabla 2.

Este último aspecto, la formación de "células espumosas", ha sido considerado esencial en el proceso de aterogénesis. La LDL, en su estado nativo, es capaz de atravesar el endotelio y subsistir en el espacio subendotelial, donde puede ser oxidada por las distintas estirpes de células vasculares, tales como las células del músculo liso, los macrófagos o incluso las propias células endoteliales¹⁸. La acumula-

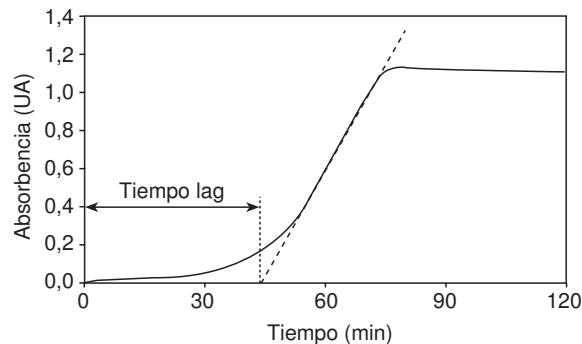


Figura 1. Cinética de oxidación de LDL inducida por sulfato de cobre 10 μ M. Sobre ella se representa el tiempo lag, definido como intervalo de tiempo entre el inicio de la oxidación (tiempo cero) y la intersección de la tangente a la pendiente de la curva de absorbencia durante la fase de propagación, y la pendiente.

ción de LDL oxidada a ese nivel induce la atracción de monocitos por fenómenos quimiotácticos. La diferenciación de monocitos en macrófagos, junto a su acumulación local, está en la base del proceso activo de endocitosis de la LDL, en parte porque la LDL, una vez oxidada, pierde afinidad por su receptor nativo y la aumenta por receptores presentes en la membrana del macrófago. Estos receptores, denominados "barrenderos" o *scavengers*, acumulan LDL en el interior del macrófago. La incapacidad de los macrófagos para degradar la LDL, y la formación de más peróxidos lipídicos tras su internalización, facilita la acumulación de ésteres de colesterol, que condicionan un aspecto que ha llevado a denominarlos "células espumosas" o *foam cells*¹³.

Puesto que la formación de células espumosas es favorecida por la LDL oxidada, una inhibición de la oxidación de la LDL podría limitar el desarrollo de este proceso en las paredes arteriales. De ahí que en estos últimos años se hayan propuesto diversos métodos de valoración de la oxidación de la LDL, entre los que cabe destacar:

1. La resistencia de la LDL a la oxidación, que se mide por absorbancia a 234 nm como índice de formación de dienos conjugados, tras exponer la LDL a un oxidante como sulfato o cloruro de cobre y a temperatura constante. El análisis de la cinética permite valorar parámetros tales como el tiempo *lag* y la pendiente de la curva¹⁹ (fig. 1). El tiempo *lag* representa la

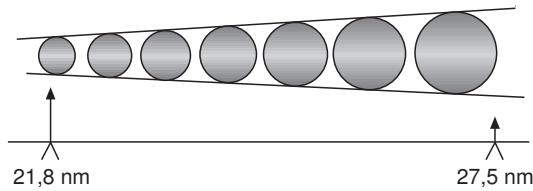


Figura 2. Representación esquemática de la heterogénea gama de tamaños en partículas de LDL. Las más grandes (buoyant) son menos aterogénas, por conservar la máxima afinidad por el receptor de apoB.

fase de resistencia de la LDL a la oxidación antes de la conversión rápida del ácido graso poliinsaturado al hidroperóxido conjugado. La pendiente representa la velocidad con la que se oxida la LDL

2. La concentración de peróxidos lipídicos, que se mide por reacción con ácido tiobarbitúrico (TBA) tras incubar la LDL con oxidantes²⁰. Este método se basa en la reacción colorimétrica del TBA con un producto secundario de la peroxidación lipídica, el malondialdehído (MDA). El producto de la reacción se mide por absorciencia a 532 nm²¹.
3. La cuantificación de autoanticuerpos contra LDL oxidada, medidos en suero humano. La concentración de autoanticuerpo se determina por ELISA, tras incubar la muestra de suero con LDL oxidada²².

Tamaño de partícula de LDL y enfermedad cardiovascular

Las partículas de LDL no son uniformes, sino que varían en tamaño, densidad y composición lipídica. Se ha descrito la existencia de siete subespecies diferentes de LDL^{23,24}, cuyo diámetro oscila entre 27,5 nm para las partículas más grandes y 21,8 nm para las partículas más pequeñas y densas (fig. 2).

La oxidación de la LDL depende de su tamaño: las partículas de LDL densas y pequeñas parecen tener mayor susceptibilidad a oxidarse²⁵, mayor capacidad de unión a los proteoglucanos de la pared arterial y a partículas o células que circulan por el torrente sanguíneo²⁶, y menor afinidad por recepto-

res LDL²⁷. Por esta razón, desde un primer momento se les atribuyó mayor potencial aterógeno y, consecuentemente, se las relacionó con la ECC²⁸⁻³².

También se ha relacionado el patrón de subtipos de LDL con el estado menopáusico, de suerte que un estudio encontró mayor abundancia de LDL densa y pequeña en mujeres posmenopáusicas³³. Esto ha sido posteriormente confirmado por otros investigadores³⁴, que encontraron tamaños de LDL inferiores en mujeres con menopausia natural ($25,29 \pm 0,19$ nm) o quirúrgica ($25,29 \pm 0,22$ nm) que en mujeres premenopáusicas ($25,88 \pm 0,22$ nm). Estas diferencias en tamaño de partícula son mínimas si tenemos en cuenta el intervalo de diámetro en el que se encuentran los subtipos de LDL (21,8-27,5 nm).

En los tres grupos de mujeres, los valores de TG en plasma fueron inversamente proporcionales al diámetro de partícula de LDL, por lo que algunos investigadores deducen que un aumento en plasma de los valores de TG en mujeres con bajas concentraciones de estrógeno endógeno puede ser la causa de la reducción de tamaño de partícula de LDL. Esta hipótesis ha sido corroborada por Austin et al³⁵, quienes también obtienen esa correlación inversa, en tres poblaciones caucásicas.

PAPEL DE OTRAS MOLÉCULAS

Además de la acción directa de la LDL, hay otras moléculas relevantes en el metabolismo lipídico que modifican el riesgo aterogénico. Entre ellas, cabe destacar la HDL, la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), los TG, la lipoproteinlipasa (LpL) y la lipoproteína a (Lp[a]).

HDL

Se ha sugerido que la HDL es una especie de reservorio de apoproteínas (apo A-I y apo A-II) relacionadas con el transporte de TG y colesterol. El proceso por el cual la HDL actúa como intermedia en el transporte de colesterol del tejido periférico al hígado se denomina "transporte inverso de colesterol". El colesterol incorporado por la HDL es transportado al hígado por vía directa o indirecta. La vía indirecta supone la transferencia de colesterol desde HDL a lipoproteínas ricas en TG, como es el

60 caso de VLDL. Para ello, es crucial el papel del sistema proteico de transferencia de ésteres de colesterol.

La vía directa emplea un sistema basado en un receptor que liga selectivamente a HDL, incorporando colesterol sin que medie internalización o descomposición de la partícula. Éste es un mecanismo importante en la transferencia de colesterol al hígado, pero también a células con capacidad esteroidogénica. Así, en 1996, Acton et al describieron un receptor de HDL en células hepáticas (*scavenger receptor, class B type 1*, o SR-BI)³⁶. La trascendencia funcional de este receptor ha sido demostrada en ratones transgénicos, donde una sobreexpresión de SR-BI por el hígado atenúa la arteriosclerosis, aun cuando disminuyan los valores de HDL plasmáticos³⁷. Así, los valores bajos de HDL no deben tener repercusión aterogénica, siempre y cuando no cese el transporte inverso de colesterol. La distribución de este receptor en tejidos humanos, así como su actividad y la regulación de su expresión en células humanas en cultivo, son similares a los del receptor SR-BI murino³⁸. Asimismo, un trabajo reciente ha demostrado que polimorfismos en el gen humano de SR-BI se asocian a variaciones en los valores plasmáticos de lípidos, sugiriendo que este receptor podría tener algún papel en el metabolismo lipídico humano³⁹.

De manera similar a lo que ocurre con la LDL, la HDL se divide en subclases, con diferentes tamaños de partícula y densidad. Las 5 subclases son HDL_{2b}, HDL_{2a}, HDL_{3a}, HDL_{3b} y HDL_{3c}, en orden descendente de tamaño de partícula. Los valores en plasma de partículas de menor diámetro y, por tanto, más densas, como la HDL_{3b}, se correlacionan positivamente con la progresión de la ECC. Por otra parte, esta lipoproteína también es oxidada en el espacio subendotelial y su modificación oxidativa se acompaña de una menor eficiencia en el proceso de eliminación de ésteres de colesterol de las células espumosas⁴⁰. Por tanto, la HDL oxidada parece estar también relacionada, aunque en menor grado que la LDL oxidada, con el desarrollo de la arteriosclerosis.

VLDL

Aunque los datos son todavía incompletos, hay evidencias que sugieren que alteraciones en el me-

tabolismo de lipoproteínas ricas en TG son relevantes en el desarrollo de la arteriosclerosis.

La VLDL contiene grandes cantidades de TG sintetizados en el hígado, junto a proporciones menores de colesterol y fosfolípidos. Hay también una cierta variedad de partículas en este grupo. En situaciones de hipertrigliceridemia endógena, las partículas de VLDL pueden ser fagocitadas por macrófagos y desencadenar la formación de células espumosas cargadas de colesterol. Entre las partículas más aterogénicas de la VLDL se encuentran la beta-VLDL y la VLDL-pequeña. Estas partículas interaccionan con receptores "barrenderos" localizados en la superficie de macrófagos, y por esta razón algunos autores las consideran tan aterogénicas como las LDL.

TG

Desde hace años el aumento de los valores de TG en plasma se relaciona con mayor riesgo de ECC⁴¹. Son varios los estudios que apoyan esta teoría. Así, pacientes con ECC presentan valores de TG aumentados si se comparan con individuos control. Otro dato a favor es que, en ayunas, el intervalo de trigliceridemia de 150-200 mg/dl se asocia con un perfil metabólico de riesgo aterogénico y una mayor prevalencia de arteriosclerosis preclínica que las cifras inferiores a 150 mg/dl⁴². Sin embargo, tampoco ésta es una observación unánime, pues en el ensayo LRC-CPPT (Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial) la reducción del riesgo cardiovascular se encuentra, paradójicamente, cuando los valores de TG en suero aumentan⁴³.

Hay también otros estudios que encuentran que la asociación entre ECC y TG no es estadísticamente significativa, y que depende de otros factores de riesgo, especialmente de la HDL. Con el fin de determinar la relación entre valores de TG e incidencia de ECC, Austin et al aplican la técnica semicuantitativa de metaanálisis a 17 estudios prospectivos de tipo poblacional³⁵. De esta forma, estos autores demuestran que, tras realizar las pertinentes correcciones en los valores de HDL y otros factores de riesgo, un aumento de 1 mmol/l de TG en plasma se refleja en un incremento de riesgo de contraer la enfermedad de un 14% en varones y de hasta un 37% en mujeres. Por tanto, se puede conferir al valor de

TG el rango de factor de riesgo de ECC, independiente de HDL y de otros factores.

La dificultad para aclarar los detalles de la implicación de los TG en la ECC se debe en parte a la complejidad de su metabolismo.

LpL

La LpL es una enzima clave del metabolismo lipoproteico. Algunas de sus funciones han recibido cierta responsabilidad en los procesos aterogénicos. Se ha propuesto dos posibles mecanismos en la acción aterogénica. El primero, no enzimático, sugiere que la LpL, que se encuentra ligada a glucosaminoglucanos de la pared arterial, es capaz de atrapar LDL. Esta retención de LDL en la pared arterial favorece su agregación, modificación y endocitosis por macrófagos⁴⁴. El segundo mecanismo resulta de la actividad enzimática de la LpL sobre la superficie interna del vaso. La producción extra o intravascular de productos lipolíticos generados por la LpL daña el endotelio y aumenta la permeabilidad lipoproteica de la pared endotelial. Este proceso favorece el acceso de lipoproteínas a la pared arterial. Las interacciones de la LpL y las lipoproteínas con los componentes de la pared del vaso sanguíneo podrían aumentar la producción de macrófagos repletos

de lípidos y llevar a la formación de placas arterioscleróticas.

Lp(a)

La Lp(a) es una partícula lipoproteica que se parece estructuralmente a la LDL. Sin embargo, en contraste con ella, en la Lp(a) el motivo proteico, consistente en apoB, está unido de forma covalente a una apoproteína adicional, la apo(a). La Lp(a), al igual que la LDL, tiene potencial aterogénico, ya que puede atravesar el endotelio arterial y acumularse en la íntima, contribuyendo a la formación de placas de ateroma^{45,46}. Pero además, se ha atribuido a la Lp(a) un potencial trombogénico adicional debido a su componente apo(a). Hay una similitud entre los ADNc de apo(a) y plasminógeno, y por tanto entre sus correspondientes estructuras proteicas. Es posible, en consecuencia, que la Lp(a) pueda competir con el plasminógeno por su unión a la fibrina, lo que se traduciría en interferencia en la fibrinólisis y la subsiguiente promoción de fenómenos trombóticos⁴⁷.

Los valores de Lp(a) en suero aumentan cuando la mujer alcanza la menopausia⁴⁸, sugiriendo un papel regulador para los estrógenos. Sin embargo, los mecanismos mediante los cuales los estrógenos regulan los valores de Lp(a) son desconocidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bush TL. The epidemiology of cardiovascular disease in post-menopausal women. *Ann NY Acad Sci* 1990; 592: 263-271.
2. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart diseases: the Framingham study. *Am J Med* 1984; 76: 4-12.
3. Ross R. Cell biology of atherosclerosis. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 791-804.
4. Miller GJ, Miller NE. Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart-disease. *Lancet* 1975; 1: 16-19.
5. Miller GJ. High density lipoproteins and atherosclerosis. *Annu Rev Med* 1980; 31: 97-108.
6. Hopkins PN, Williams RR. A survey of 246 suggested coronary risk factors. *Atherosclerosis* 1981; 40: 1-52.
7. Assmann G, Schulte H. Relations of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol* 1992; 70: 733-737.
8. Brown SA, Hutchinson R, Morrisett J, Boerwinkle E, Davis CE, Gotto AM Jr et al. Plasma lipid, lipoprotein cholesterol, and apoprotein distributions in selected US communities. *Arteriosclerosis Thromb* 1993; 13: 1139-1142.
9. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-809.
10. Navab M, Berliner JA, Watson AD, Hama SY, Territo MC, Lusis AJ et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak: a review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterocler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 831-842.

11. Griendling KK, Alexander RW. Oxidative stress and cardiovascular disease. *Circulation* 1997; 96: 3264-3265.
12. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
13. Sparrow CP, Parthasarathy S, Steinberg D. Macrophage receptor that recognizes low density lipoprotein but not acetylated low density lipoprotein. *J Biol Chem* 1989; 264: 2599-2604.
14. Amberger A, Maczek C, Jurgens G, Michaelis D, Schett G, Trieb K et al. Co-expression of ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1 and Hsp60 in human arterial and venous endothelial cells in response to cytokines and oxidized low-density lipoproteins. *Cell Stress Chaperones* 1997; 2: 94-103.
15. Erl W, Weber PC, Weber C. Monocytic cell adhesion to endothelial cells stimulated by oxidized low density lipoprotein is mediated by distinct endothelial ligands. *Atherosclerosis* 1998; 136: 297-303.
16. Braun M, Pietsch P, Schror K, Baumann G, Felix SB. Cellular adhesion molecules on vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 395-401.
17. Lin JH, Zhu Y, Liao HL, Kobary Y, Groszek L, Stemerman MB. Induction of vascular cell adhesion molecule-1 by low-density lipoprotein. *Atherosclerosis* 1996; 127: 185-194.
18. Heinecke JW. Free radical modification of low density lipoproteins: mechanism and biological consequences. *Free Radic Biol Med* 1987; 3: 65-73.
19. Parthasarathy S, Auge N, Sananam N. Implications of lag time concept in the oxidation of LDL. *Free Radic Res* 1998; 28: 583-591.
20. Wakatsuki A, Ikenoue N, Sagara Y. Effects of estrogen on susceptibility to oxidation of low-density and high-density lipoprotein in postmenopausal women. *Maturitas* 1998; 28: 229-234.
21. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95: 351-358.
22. Bui MN, Sack MN, Moutsatsos MN, Lu DY, Katz P, McCown R et al. Autoantibody titers to oxidized low-density lipoprotein in patients with coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1996; 131: 663-667.
23. Shen MMS, Krauss RM, Lindgern FT, Forte TM. Heterogeneity of serum low density lipoproteins in normal human subjects. *J Lipid Res* 1981; 22: 236-244.
24. Krauss RM, Burke DJ. Identification of multiple subclasses of plasma low density lipoproteins in normal humans. *J Lipid Res* 1982; 23: 97-104.
25. De Graaf J, Hak-Lemmers HLM, Hectors MPC, Demacker PNM, Hendriks JVM, Stalenhoef AFH. Enhanced susceptibility to *in vitro* oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects. *Arteriosclerosis* 1991; 11: 298-306.
26. Camejo G. Effect of proteoglycans on lipoprotein-cell interactions: possible contributions to atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1990; 1: 431-436.
27. Campos H, Arnold KS, Balestra ME, Innerarity TL, Krauss RM. Differences in receptor binding of low density lipoprotein subfractions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 794-801.
28. Campos H, Genest JJ Jr, Blijlevens E, McNamara JR, Jenner JL, Ordovas JM et al. Low density lipoprotein particle size and coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 187-195.
29. Coresh J, Kwiterovich PO, Smith HH, Bachorik PS. Association of plasma triglyceride concentration and LDL particle diameter, density, and chemical composition particle with premature coronary artery disease in men and women. *J Lipid Res* 1993; 34: 1687-1697.
30. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996; 276: 875-881.
31. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, Blanche PJ, Holl LG, Sacks FM et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1996; 276: 882-888.
32. Crouse JR, Parks JS, Schey HM, Kahl FR. Studies of low density lipoprotein molecular weight in human beings with coronary artery disease. *J Lipid Res* 1985; 26: 566-574.
33. Campos H, McNamara JR, Wilson PWF, Ordovas JM, Schaefer EJ. Differences in low density lipoprotein subfractions and apolipoproteins in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 30-35.
34. Ikenoue N, Wakatsuki A, Okatani Y. Small low density lipoprotein particles in women with natural or surgically induced menopause. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 566-570.
35. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998; 81: B7-B12.
36. Acton S, Rigotti A, Landsdulz KT, Xu S, Hobbs HH, Krieger M. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. *Science* 1996; 271: 518-520.
37. Arai T, Wang N, Bezouevski M, Welch C, Tall AR. Decreased atherosclerosis in heterozygous low density lipoprotein receptor-deficient mice expressing the scavenger receptor BI transgene. *J Biol Chem* 1999; 274: 2366-2371.
38. Krieger M. Charting the fate of the "good cholesterol": identification and characterization of the high-density lipoprotein receptor SR-BI. *Annu Rev Biochem* 1999; 68: 523-558.
39. Acton S, Osgood D, Donoghue M, Corella D, Pocovi M, Cenarro A et al. Association of polymorphisms at the SR-BI gene locus with plasma lipid levels and body mass index in a white population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1734-1743.
40. Nagano Y, Arai H, Kita T. High density lipoprotein loses its effect to stimulate efflux of cholesterol from foam cells after oxidative modification. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 6457-6461.
41. Albrink MJ, Man EB. Serum triglycerides in coronary artery disease. *Arch Intern Med* 1959; 103: 4-8.

42. Cintora H, Altman R, Scazziota A, Cintora F, Melcon M, Márchain M et al. Trigliceridemia basal y riesgo cardiovascular: 150-200 mg/dl como "rango crítico" con mayor riesgo aterogénico en individuos aparentemente sanos. *Clin Invest Atherosclerosis* 1999; 11: 113-120.
43. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351-364.
44. Rutledge JC, Woo MM, Rezai AA, Curtiss IK, Goldberg IJ. Lipoprotein lipase increases lipoprotein binding to the artery wall and increases endothelial layer permeability by formation of lipolysis products. *Circ Res* 1997; 80: 819-828.
45. Rath M, Niendorf A, Reblin T, Dietel M, Krebber HJ, Beisiegel U. Detection and quantitation of lipoprotein(a) in the arterial wall of 107 coronary bypass patients. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 579-592.
46. Smith EB, Cochran S. Factors influencing the accumulation in fibrous plaques of lipid derived from low density lipoprotein. Preferential immobilization of lipoprotein(a). *Atherosclerosis* 1990; 84: 173-181.
47. Hervio LH, Durlach V, Girard-Globa A, Anglés-Cano E. Multiple binding with identical linkage: A mechanism that explains the effect of lipoprotein(a) on fibrinolysis. *Biochemistry* 1995; 34: 13353-13358.
48. Kim CJ, Ryu WS, Kwak JW, Park CT, Ryoo UH. Changes in Lp(a) lipoprotein and lipid levels after cessation of female sex hormone production and estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1996; 156: 500-504.