

Metabolismo de las lipoproteínas y significado clínico

Dr. [Carlos Zavala](#)
[Departamento de Medicina Interna](#),
Clínica Las Condes

Lípidos y Lipoproteínas plasmáticas

Los principales lípidos del organismo son los triglicéridos (TG), el colesterol libre (CL), el colesterol esterificado (CE) y los fosfolípidos (FL). Los triglicéridos almacenados en el tejido adiposo constituyen la reserva energética más importante. El colesterol forma parte de las membranas celulares, es el precursor de las hormonas esteroideas y de los ácidos biliares.

Los fosfolípidos componen las membranas celulares y lipoproteínas y hacen más solubles a estas estructuras. Los lípidos son solubles en grasa y para circular en la sangre que es un medio acuoso forman complejos lipoproteicos denominados lipoproteínas. Estas están constituidas por un núcleo central de triglicéridos y ésteres de colesterol (lípidos no polares), recubiertos por una capa de proteínas, fosfolípidos y colesterol libre, ordenados de tal manera que la parte no polar queda hacia el interior de la partícula donde están los lípidos no polares y la parte polar hacia el exterior, dirigida al medio acuoso (Figura 1). Las lipoproteínas constituyen un medio de transporte y reservorio circulante para los lípidos. El lugar de origen en el organismo, las diferentes densidades que permiten clasificarlas y la composición lipídica de los diferentes complejos lipídicos mayores se describen en la Tabla 1(1).

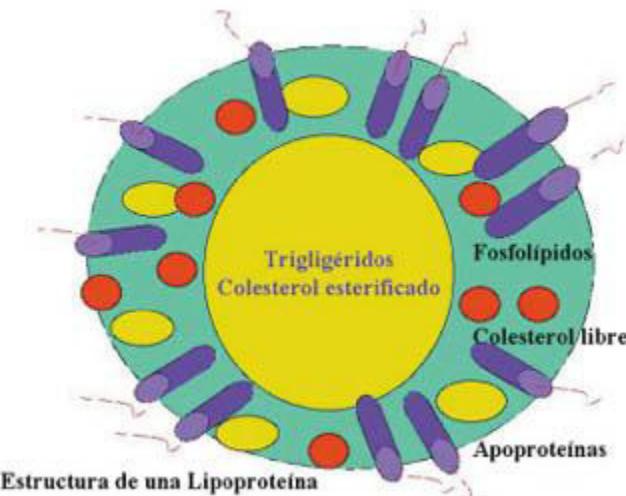


Figura 1.

Tabla 1
Composición de los complejos lipoproteicos mayores

| Lipoproteína | Origen | Densidad (g/ml) | % proteína | % TG | % PL | % CE | % CL |
|--------------|---------------------------------|-----------------|------------|-------|-------|-------|------|
| QM | Intestino | <0,95 | 1-2 | 85-88 | 8 | 3 | 1 |
| VLDL | Hígado | 0,95-1,006 | 7-10 | 50-55 | 18-20 | 12-15 | 8-10 |
| IDL | VLDL | 1,006-1,019 | 10-12 | 25-30 | 25-27 | 32-35 | 8-10 |
| LDL | VLDL | 1,019-1,063 | 20-22 | 10-15 | 20-28 | 37-48 | 8-10 |
| HDL2 | Intestino Hígado QM, VLDL | 1,063-1,125 | 33-35 | 5-15 | 32-43 | 20-30 | 5-10 |
| HDL3 | Intestino Hígado QM,VLDL | 1,125-1,21 | 55-57 | 3-13 | 26-46 | 15-30 | 2-6 |

QM = quilomicrón; VLDL = very low density lipoprotein; IDL = intermediate density lipoprotein;
LDL = low density lipoprotein; HDL = high density lipoprotein.

Apolipoproteínas

Las apoproteínas son proteínas específicas que componen las lipoproteínas y tienen diversos comportamientos:

Sirven como estructura para unir los lípidos en las lipoproteínas (apo-AI, apo-AII, apo-B48 y apo-B100).

Son ligandos para unir las lipoproteínas a sus receptores (apo-AI, apo-B100 y apo-E).

Actúan como inhibidores para las interacciones con el receptor de lipoproteínas (apo-CI y apo-CIII).

Son moduladores de la actividad enzimática en el metabolismo de las lipoproteínas (familias apo A-I, A-II, y apo C-I, C-II).

Actúan como cofactores para el transporte de lípidos entre las lipoproteínas (apo-A IV)(2).

Algunas subclases de lipoproteínas y lipoproteínas modificadas con riesgo aterogénico

LDL subclase fenotipo B

Las LDL son un grupo heterogéneo de lipoproteínas(3). Una clase de las LDL son las pequeñas y densas o fenotipo B. El diámetro de estas partículas es inferior a los 255 Å y se les asocia a mayor riesgo coronario(4). Están vinculadas a hipertrigliceridemia, HDL bajo y apo AI disminuido y acompañan al síndrome de resistencia insulínica(5). Los estudios in vitro comprueban una mayor susceptibilidad para la oxidación. Está demostrado que las modificaciones oxidativas aumentan la formación de células espumosas, que son la base para la formación de la estría lipídica, inicio de la placa de ateroma(6).

Anormalidades de HDL

Las HDL disminuidas son consideradas un factor de riesgo cardiovascular y la elevación protege, así por 1 mg/dl de elevación hay una disminución de 2,5% del riesgo, la relación es más fuerte para la mujer y no declina con la edad. La disminución de LDL se asocia a triglicéridos elevados, insulinorresistencia y gran riesgo cardiovascular. Los niveles disminuidos se relacionan con un catabolismo mayor de las proteínas componentes, apo-AI, y no con disminución de la síntesis. Un estado poco frecuente de deficiencia es la enfermedad de Tangier y se caracteriza por acumulación de células espumosas en amígdalas, hígado y bazo; sin embargo la presencia de cardiopatía coronaria no es lo llamativo(14).

Lipoproteína (a)

La lipoproteína (a) es una partícula compuesta por LDL con apo B100 incluida y la proteína apo (a) unida a la apo B por un puente disulfuro. Es de mayor tamaño que la LDL, pero más densa. La apo (a) está relacionada estructuralmente con el plasminógeno. La elevación de los niveles sanguíneos de esta lipoproteína se asocia a riesgo coronario y la modificación de los niveles sanguíneos en la población obedece a determinantes genéticos según lo demuestra Rosengren y cols en un estudio efectuado en hombres de edad media en una muestra de población general con caso control y prospectivo para establecer la relación de esta lipoproteína y la enfermedad coronaria(7).

LDL oxidadas

Existe controversia sobre la oxidación in vivo de las lipoproteínas. Mediante técnicas inmunológicas con anticuerpos monoclonales se han detectado LDL modificadas en ateroma de conejos, primates y humanos(8). Las LDL extraídas de las lesiones ateromatosas tienen las mismas características que las LDL oxidadas in vitro(9). Se ha comprobado actividad enzimática de la 15-lipoxigenasa en la pared arterial de tejidos ateroescleróticos, sugiriendo que los macrófagos pueden intervenir en la oxidación de las LDL in vivo. Además en ellos ocurriría la oxidación completa de las LDL que contribuiría a formar células espumosas. Algunos investigadores han observado alteraciones oxidativas iniciales en LDLs circulantes en el plasma. Se ha detectado la presencia de autoanticuerpos contra epítopos de LDL oxidadas en la rata, conejo y en humanos con lesiones ateroescleróticas en progresión(10). Las LDL oxidadas iniciarían la respuesta inflamatoria del proceso aterogénico. Las LDL de sujetos que han tenido cardiopatía coronaria, diabéticos, fumadores o que presentan patrón B predominante son más susceptibles de peroxidación(11).

Glicación de lipoproteínas

La hiperglicemia produce directamente, sin mediar enzimas, glicación, que es la unión de glucosa con aminoácidos, reacción química que afecta también a las apolipoproteínas. Las lipoproteínas glicadas son funcionalmente anormales, así las LDL glicadas tienen menor afinidad por el receptor y se oxidan con mayor facilidad, siendo más aterogénicas(12).

Receptores para lipoproteínas

Clásicamente se ha identificado el receptor para LDL, que permite incorporar colesterol al hepatocito regulando los niveles intra y extracelulares de este lípido. El receptor está determinado genéticamente; sin embargo hay factores hormonales y bioquímicos que regulan su expresión y la afinidad al ligando. La ausencia absoluta o parcial del receptor la describieron Goldstein y Brown en la hipercolesterolemia familiar homozigota y heterozigota. Se han identificado otros miembros de la superfamilia de receptores LDL mediante estudios de bioquímica y genética molecular: La proteína relacionada al receptor de LDL (LRP), llamado también receptor alfa 2-Microglobulina, es un multiligando para proteínas que contienen apo-E como remanentes de quilomicrones, LPL y otras moléculas. Se han identificado otros miembros y también receptores para lipoproteínas nativas y modificadas como por ejemplo para las LDL oxidadas en las células que almacenan deshechos: (“scavenger cells”). Se han descrito también receptores para lipoproteínas ricas en triglicéridos y Lp (a)(13).

Metabolismo de las lipoproteínas

Existen tres vías para el transporte de las lipoproteínas en el organismo:

- a) **Vía exógena:** Transporta los lípidos de la dieta desde el intestino a sus diferentes destinos metabólicos en diversos tejidos. Los triglicéridos, colesterol y fosfolípidos que provienen del intestino son ensamblados en los quilomicrones (QM) que contienen la apo-B 48 sintetizada en el intestino, ésta es una apoproteína B más corta que la B100 de origen hepático. Los QM además contienen apo A-I, A-II y A-IV y son vertidos desde el intestino a la linfa para alcanzar luego el torrente sanguíneo. En la circulación son hidrolizados por el sistema de la lipasa lipoproteica (LPL) del endotelio vascular, del músculo y del tejido adiposo y en el hígado por la lipasa hepática (LH). Los QM a medida que circulan van perdiendo TG y van haciéndose más pequeños y densos, enriqueciéndose más en colesterol, transformándose en remanentes de QM. Adquieren a su vez desde las HDLs apo CII que es el activador de la LPL y apo E que es imprescindible para la unión a receptores hepáticos que no reconocen a la apo B48 al no contener la región para ser reconocida por el receptor. Estas partículas son retiradas de la circulación por el hígado utilizando los receptores para LDL y en menor proporción por un sistema de receptores distinto denominados LRP-1 (LDL receptor-related protein) el que actúa en conjunto con el proteínglicano de superficie celular (PG). Casi todos los TG que son transportados por los QM son utilizados en los tejidos extrahepáticos mientras que casi todo el colesterol es entregado nuevamente al hígado. Una pequeña proporción de los remanentes de QM son extraídos por tejidos periféricos (Figura 2).

Vía exógena del transporte lipídico

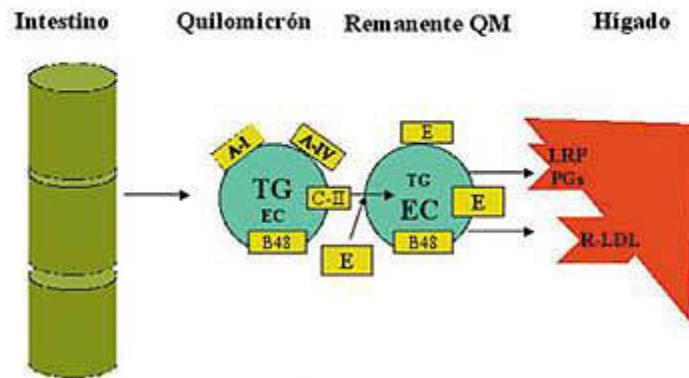


Figura 2.

- b) *Vía endógena:* Es un sistema mediado por apo B100 de síntesis hepática que forma parte de la estructura de las VLDL; IDL y LDL. Esta vía se inicia en el hígado donde primero se ensamblan y luego se secretan las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). La síntesis hepática de estas lipoproteínas aumenta con la ingestión de grasa e hidratos de carbono. Las VLDL transportan triglicéridos hacia los tejidos periféricos (tejido adiposo y músculo), y colesterol hacia las suprarrenales y membranas plasmáticas. El colesterol es transportado en las VLDL como colesterol esterificado y colesterol libre. Las VLDLs provenientes del hígado al entrar en la circulación intercambian con las HDL apo C-I, apo C-II activador de la LPL, apo C-III inhibidor de la LPL y apo E que modula la unión de las VLDL con receptores en la superficie celular. En la circulación las VLDLs son hidrolizadas por la LPL en la superficie endotelial de diversos tejidos, perdiendo triglicéridos y se convierten en partículas más pequeñas denominadas remanentes. Una proporción de ellas es captada por el hígado, otros tejidos y el resto entra en la llamada cascada lipolítica de las lipoproteínas VLDL- IDL - LDL en el compartimento plasmático, todas estas lipoproteínas comparten la presencia de apo B100 en su estructura, ligando para el receptor de apo B/E hepático. La LPL y LH dan cuenta del núcleo cargado de TG de estas partículas remanentes, que se transforman en IDL, al quedar cargadas con apo B100 y apo E. El receptor hepático que reconoce a las IDL es el receptor para LDL, llamado también receptor apo B/apo E. La apo - E cumple un rol modulador para la unión de las lipoproteínas que la transportan con el receptor apo B/apoE. La presencia de apo E es muy importante para el reconocimiento de la partícula IDL por el receptor hepático para apo B/apo E que permite incorporarla en el hígado y proseguir el metabolismo. Las ratas transgénicas, con ausencia de genes funcionales para codificar la apo E, no pueden metabolizar estas partículas al no ser reconocidas por el receptor hepático y no ser internalizadas al interior del hepatocito y por consiguiente se acumulan en el plasma. Una proporción de IDL en el plasma sigue perdiendo triglicéridos y toman el curso hacia LDL las que, a su vez, son aclaradas por el sistema de receptores hepáticos para LDL en su mayor parte y las otras son procesadas por otros pasos en los cuales incluso no median receptores.

Las LDL constituyen los principales transportadores del colesterol plasmático hacia los tejidos. Sin embargo el 75% de la captación de las LDL ocurre en el hígado, el resto en las suprarrenales y tejido adiposo. Para que el proceso se

realice es esencial la presencia de apo B 100 y de receptores para su reconocimiento. Una vez en el interior de la célula la partícula es desarmada en sus componentes proteicos y lipídicos, el colesterol libre en exceso, es reesterificado por acil-CoA-colesterol aciltransferasa (ACAT) para el almacenamiento intracelular (Figura 3).

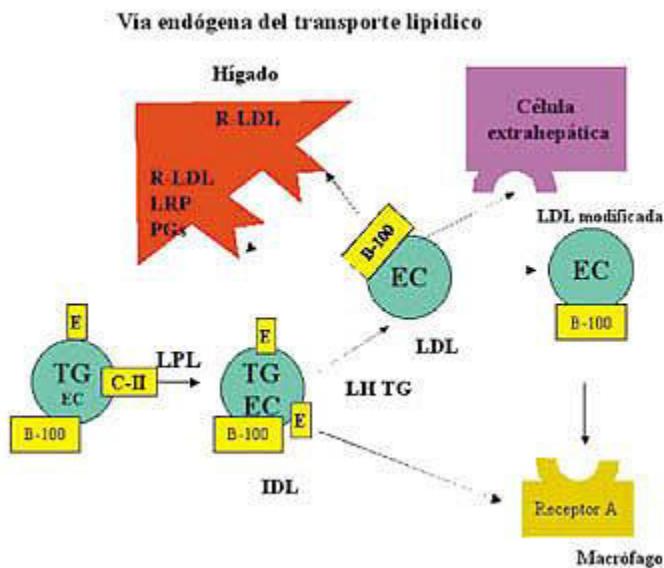


Figura 3.

- c) *Vía para el transporte del colesterol desde la periferia al hígado (vía de retorno).* Es un sistema mediado por apo AI, contenido en las HDL, utilizado en el transporte del colesterol desde la periferia hacia el hígado. Este sistema está interconectado con la vía exógena y endógena del transporte de lípidos. Sirve de reservorio circulante para apoproteínas: apo C-I, apo C-II y apo E. Las partículas HDL derivan de precursores complejos aportados por el hígado o intestino. La vía se inicia cuando las HDL nacientes, provenientes del hígado o intestino delgado incorporan CL desde las membranas celulares. En este proceso la lecitin-colesterol-acil-transferasa (LCAT) esterifica el CL con ácidos grasos provenientes de la posición C-2 de la lecitina que son transferidos al C-3-OH del colesterol libre. Al incorporar colesterol la partícula HDL se transforma de discoidal en esférica HDL2 y luego en HDL3 y vuelve nuevamente al hígado donde es incorporada mediante receptores específicos para apo A-I. Los macrófagos también vía receptores incorporan a las HDL y éstas captan colesterol y apo E en el interior de ellos. La presencia de apo E en las HDL facilita posteriormente la captación por los receptores hepáticos y su catabolismo. La función principal de las HDLs es el intercambio de colesterol libre y su esterificación. Las HDL al captar el colesterol de las membranas celulares, reducen el colesterol almacenado dentro de las células al momento que éste se desplaza para reemplazar el colesterol retirado de las membranas. El CE de las HDL a su vez puede ser transferido a las LDL y VLDL mediante la acción de la enzima asociada, denominada proteína de transferencia para ésteres de colesterol (CETP). La ventaja de este paso es permitir mediante un doble mecanismo de receptores para LDL y HDL devolver colesterol al hígado. Esta vía de transporte retrógrado de colesterol es un mecanismo importante en la prevención de la aterogénesis (Figura 4).

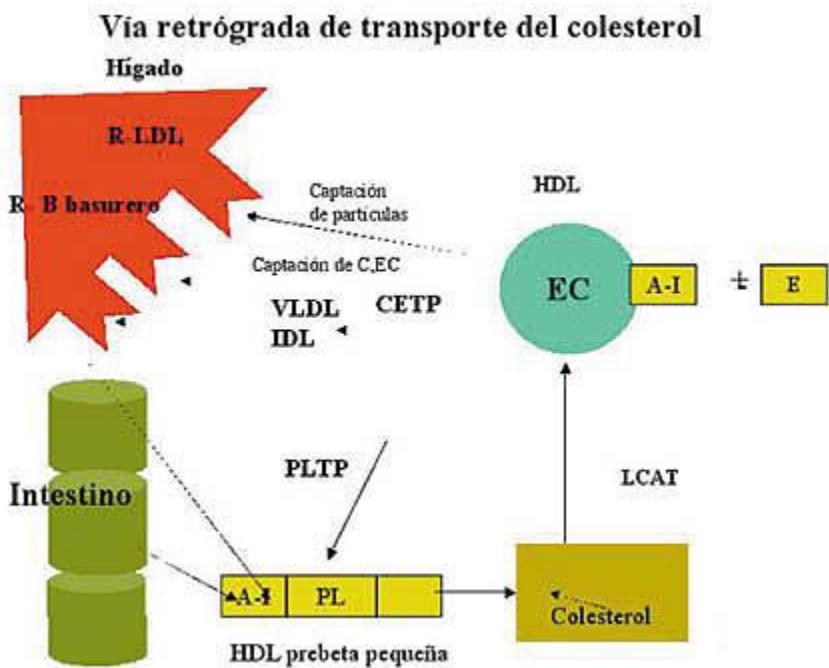


Figura 4.

Factores que regulan las concentraciones de lípidos y lipoproteínas

A continuación describiremos una serie de factores no genéticos y genéticos que interactúan e influyen sobre los niveles de lípidos y lipoproteínas plasmáticos(2).

Factores no genéticos

Dieta

La grasa aportada por los alimentos modula el nivel de las lipoproteínas sanguíneas. El impacto que tienen las distintas grasas en la lipemia y sus consecuencias ha sido materia de análisis y controversia en los últimos años. Las modificaciones más importantes están determinadas por la composición de los ácidos grasos (saturados, monoinsaturados y poliinsaturados) y por el colesterol de la dieta. El 40 a 60% del colesterol proveniente de los alimentos se absorbe en el intestino. En promedio 25 mg de colesterol aportado por los alimentos suben 1 mg el colesterol sanguíneo. Existiría un valor umbral y un valor techo para que el colesterol dietético produzca sus efectos en la lipemia: bajo 100 y sobre 500 mg de consumo diario, no se producirían mayores cambios en la colesterolemia. Sin embargo, el colesterol para otros investigadores se absorbe en forma proporcional a la ingestión hasta 1200-1500 mg, aumentando el techo. El mayor nivel se logra a las 48 horas del consumo. Los efectos del colesterol son amplificados al asociarse ácidos grasos saturados. Hay evidencias que el colesterol de los alimentos es transferido a distintas clases de lipoproteínas, principalmente a las LDL contribuyendo a elevar el colesterol total. Se ha observado que no todos los individuos responden del mismo modo a una sobrecarga o restricción de colesterol. Hay respondedores y no respondedores. Lo más probable es que la manera diferente de responder esté condicionada genéticamente.

De acuerdo a los estudios realizados, los ácidos grasos saturados, que se consumen en los alimentos, aumentan el colesterol total y el LDL y disminuyen el aclaramiento de éste último.

Las grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas tendrían un efecto opuesto y se consideran beneficiosas. La recomendación es aportar un 30% de las calorías de la dieta como grasa y de éstas no más del 10% como grasa saturada y en relación al colesterol su consumo no debería superar los 300 mg/día. El efecto de los hidratos de carbono, proteínas y la fibra es variable y de menor importancia que el de las grasas. El alcohol eleva los triglicéridos, HDL y disminuye LDL. El exceso de calorías aumenta la producción hepática de VLDL, cabe recordar que el alcohol es una fuente de aporte calórico y que en algunas personas puede ser importante(2,16-19).

Estilos de vida, hábitos, estado nutritivo y otras condiciones

El tabaco, el estrés psicológico y la actividad física, afectan las lipoproteínas; sin embargo la importancia relativa de estos factores se desconoce. Los efectos nocivos del tabaco y los beneficios de la actividad física programada están demostrados. Del mismo modo la edad, el sexo, la menopausia no substituida y la obesidad de tipo visceral o central, afectan el metabolismo de los lípidos y deben ser considerados al diagnóstico y al decidir una intervención terapéutica(2,20).

Factores hormonales que regulan lípidos

La insulina, la hormona tiroidea y el cortisol participan activando algunos pasos del catabolismo de las lipoproteínas. La síntesis de LPL es regulada por insulina, lo mismo que la interacción de LDL y su receptor. No es infrecuente en la diabetes descompensada encontrar hipertrigliceridemia que puede llegar a ser severa. La hormona tiroidea regula la unión de LDL con el receptor y también la actividad de la LPL, la deficiencia por lo tanto se puede asociar a hipercolesterolemia y en algunos casos a hipertrigliceridemia e hiperquilomicronemia. El exceso de esteroides eleva triglicéridos y HDL, al igual que los estrógenos. Los anabólicos como oximetolona, esta-nozolol y enantato de testosterona reducen los niveles de HDL y la oximetolona puede elevar dramáticamente los triglicéridos(1,2,21).

Genes

La variabilidad de respuesta observada en los lípidos y lipoproteínas frente a cambios de alimentación, actividad física y del estado nutritivo estaría determinada genéticamente. Existen polimorfismos muy variados en los genes que codifican las proteínas que participan en la regulación del metabolismo lipídico. Las variantes genéticas más estudiadas están ubicadas en los genes de apo E y apo B. Las isoformas E4 se asocian a niveles más altos de colesterol total y LDL y las E2 más bajos. Las E4 muestran mayor respuesta a las modificaciones de la dieta. Hay muchas variantes asociadas con genes que codifican distintos receptores y enzimas como LPL, LH, CETP y proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP). Junto a los polimorfismos están las mutaciones como las que afecta al gene del receptor LDL que causa la hipercolesterolemia familiar, también hay por defecto de apo B-100 que altera la unión al receptor y se conoce como el defecto familiar de apo B-100. Hay otros defectos genéticos no reconocidos como los que causan la hipertriglyceridemia y la hiperlipidemia familiar combinada. En el último tiempo se están utilizando diferentes estrategias para analizar genes candidatos y la forma de herencia(1-3,22).

Significado clínico del metabolismo de las lipoproteínas

Hiperlipoproteinemias Primarias

En la Tabla 2 que mostramos a continuación agrupamos las distintas hiperlipoproteinemias primarias de acuerdo al lípido predominante, se describe el defecto determinante y se comentan algunos aspectos patogénicos y clínicos relevantes.

Tabla 2
Significado clínico del metabolismo de las lipoproteínas
Hiperlipoproteinemias Primarias

| Trastorno | Defecto | Comentario |
|-------------------------------------|---|---|
| Hipertrigliceridemia aislada | | |
| Hipercolesterolemia familiar II a | 4 clases de defectos del receptor para LDL | Catabolismo de LDL disminuido, aumento LDL y colesterol total. Riesgo coronario elevado, xantomas. |
| Hipercolesterolemia poligénica | Diversos defectos genéticos desconocidos | Riesgo coronario |
| Defecto familiar de Apo B-100 | apo B-100 | Riesgo coronario, xantom |
| Hiperglicemia familiar combinada | Desconocido | Riesgo coronario |
| Hipertrigliceridemia aislada | | |
| Tipo I Hiperquilomicronemia | a) deficiencia de LPL b) producción anormal de LPL c) deficiencia de apo CII | Catabolismo lento de QM Riesgo de pancreatitis y xantomas eruptivos |
| Tipo IV Hipertrigliceridemia | Producción de VLDL aumentada, intolerancia a la glucosa, insulinoresistencia Defecto genético desconocido | Diabetes 2, obesidad, alcoholismo, hormonas progestacionales y el colesterol puede estar aumentado Riesgo cardiovascular |
| Hiperlipidemia familiar combinada | Defecto genético desconocido | Riesgo coronario |
| Hiperlipemias mixtas | | |
| Tipo III Disbetaipoproteinemia | Anormalidades de apo E que alteran el catabolismo de remanentes, tienen apo E 2 que interactúa mal con el receptor hepático | Ateroesclerosis prematur periférica y coronaria, xantomas palmares |
| Hiperlipidemia familiar | I DI y VI DI elevado | Riesgo coronario |

| | | |
|--|--|--|
| combinada | con HDL bajo. Origen desconocido | |
| Tipo V Hiperquilomicronemia e hipertrigliceridemia | QM y VLDL elevados por causa desconocida | Riesgo de pancreatitis LDL y HDL bajo |

Dislipemias secundarias

Existen variados factores que pueden desencadenar una dislipidemia o agravar una existente. En la Tabla 3 señalamos los principales factores causales de dislipidemia secundaria y su relación con el aumento de colesterol, triglicéridos endógenos y quilomicrones y la disminución de HDL.

| Tabla 3 Dislipidemias secundarias | | | | |
|--------------------------------------|--|---|---|---------------------------|
| Factor Causal Colesterol (+) | Triglicéridos (+) | Quilomicrones (+) HDL (-) | | |
| Dieta | Grasa saturada, colesterol | Alcohol, calorías (grasa saturada e hidratos decarbono) | Alcohol, calorías (grasa saturada e hidratos decarbono) | Hipograsa |
| Fármacos | Diuréticos, Corticoides, ciclosporina, Retinoides, tiazolidinodionas | Diuréticos, betabloqueadores, Retinoides, corticoides, estrógenos, anabólicos | Corticoides, estrógenos, | Anabólicos, progestágenos |
| Enfermedades | S nefrótico, Insuf renal, anorexia nerviosa, colestasia, porfiria, trasplantes | Insuf renal cr + diálisis, pancreatitis, quemado, trasplantes | Pancreatitis, lupus, linfoma | Insuf. renal, diálisis, |
| Metabolismo | Hipotiroidismo, embarazo, diabetes, corticoides | Hipotiroidismo, embarazo, | Diabetes, hipotiroidismo, | Obesidad, diabetes 2 |

Bibliografía

1. <http://web.indstate.edu/thcme/mwking/lipoproteins.html>.
2. <http://ethesis.helsinki.fi/julkaisut/laa/kliin/vk/ilmonen/2luku.html>
3. Krauss RM et al. Identification of multiple subclasses of plasma low density lipoproteins in normal humans. *J Lipid Res* 1982; 23: 97-104.
4. Austin MA et al. Low density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260: 1917-21.
5. Selby JV et al. LDL subclass fenotypes and the insulinoresistance syndrome in woman. *Circulation* 1993; 88: 381-7.
6. Steinberg D et al. Beyond cholesterol. Modifications of low density lipoprotein cholesterol that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 915-24.
7. Rosengren A et al. Lipoprotein (a) and coronary heart disease: A prospective case-control study in general population sample of middle aged men. *BMJ* 1990; 301: 1248-51.
8. Palinski W, Rosenfeld ME, Yla-Herttula S et al. Antisera and monoclonal antibodies specific for epitopes generated during oxidative modification of low density lipoprotein. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 325-.
9. Yla-Herttula S, Palinski W, Rosenfeld ME et al. Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man. *J Clin Invest* 1989; 84: 1086-.
10. Palinski W, Horkko S, Miller E et al. Cloning of monoclonal antibodies to epitopes of oxidized lipoproteins from apo E- deficient mice: Demonstration of epitopes of oxidized low density lipoprotein in human plasma. *J Clin Invest* 1996; 98: 800-.
11. Gotto A, Pownal H. Evolution of lesions in Manual of lipid disorders. 2nd ed 1999; 67-83.
12. Carmena R, Ordovás JM. Dilipemia diabética. En: *Hiperlipemias clínica y tratamiento* 1999, ed Doyma Sapp 139-53.
13. Tabas I, Krieger M. Lipoprotein receptors and cellular cholesterol metabolism. In health and disease. In *Molecular basis of cardiovascular disease. A companion to Braunwald's Heart Disease* Chien KR, Copyright 1999 by Saunders Company pp 428-57.
14. Tall AR, Dammerman M, Breslow JL. Disorders of lipoprotein metabolism in Molecular basis of cardiovascular disease. A companion to Braunwald's Heart Disease Chien KR, Copyright 1999 by Saunders Company. pp 413-27.
15. Zavala C. Dislipidemia y ateroesclerosis coronaria. En: Beregovich J, Meruane J, Noguera H. Ed, 1996, Visual ediciones; pp 349-68.
16. Hulley SB. The US National Education Program Adult treatment guidelines. *Drugs* 1988, 36 (Supp 3) 100-4.
17. Expert Panel on Detection, Evaluation and treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II) *JAMA* 1993; 269: 3015-23.

18. Keys A et al. Serum -cholesterol response to changes in dietary lipids. *Am J Clin Nutr* 1966; 19: 175-81.
19. Hegsted DM. Serum-Cholesterol response to dietary cholesterol: a re-evaluation. *Am J Clin Nutr* 1986; 44: 299-305.
20. Connor WE et al. The dietary treatment of hyperlipidemia. Symposium on lipids disorders. *Med Clin of North Am* 1982; 66: 485-517.
21. Stone NJ. Secondary causes of hyperlipidemia. *Med Clin of North Am* 1994; 78: 117-41.
22. Ordovás JM. Genética de las hiperlipemias. En: Carmena R y Ordovás JM. *Hiperlipemias clínica y tratamiento*. 1999 Ed. Doyma, SA. pp 41-61.
23. Carmena R. Hiperlipoproteinemias: concepto y clasificación. En: Carmena R y Ordovás JM. *Hiperlipemias clínica y tratamiento*. 1999 Ed. Doyma, SA pp 33-9.
24. Gotto A, Pownal H. Considerations in the clinical evaluation of dyslipidemia. 2nd ed. 1999, pp 225-45.