
RELACIÓN ENTRE EL METABOLISMO DE LOS TRIGLICÉRIDOS Y ATEROSCLEROSIS EN LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

José Henry Osorio^{1,2}
César Augusto Aguirre^{2,3}

RESUMEN

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un desorden genético, que afecta en la forma heterocigota a uno de cada 500 nacimientos. Está asociado a aterosclerosis, debido a la elevación de las concentraciones de Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL), además se han reportado niveles elevados de triglicéridos, e hipertrigliciridemia postprandial, como posible factor de riesgo independiente para aterosclerosis. En el presente artículo de revisión, se analizó la literatura disponible en la base de datos, al igual que artículos históricos, textos y referencias citadas en trabajos públicos, buscando analizar la relación entre el metabolismo de los triglicéridos en la hipercolesterolemia familiar y la aterosclerosis. La información obtenida se organizó teniendo en cuenta: metabolismo de triglicéridos, metabolismo de triglicéridos en la hipercolesterolemia familiar y aterosclerosis. Dentro de las conclusiones obtenidas se encontró que los niveles elevados de triglicéridos se asocian con un alto riesgo de enfermedad cardíaca coronaria prematura en pacientes con HF.

Palabras clave: lípidos, aterosclerosis, hipercolesterolemia familiar.

RELATIONSHIP BETWEEN THE TRIGLYCERIDES METABOLISM AND ATHEROSCLEROSIS IN FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

ABSTRACT

Familial hypercholesterolaemia (FH) is a genetic disorder, with the heterozygous form affecting one in 500 deliveries. FH is associated with atherosclerosis due to elevated LDL concentrations but also, triglyceride levels and postprandial hypertriglyceridemia have been reported as possible independent risk factors for atherosclerosis. In the present review article available literature in the data bases information from database PubMed as well as historical articles, texts and references cited in public published papers to date were analyzed, searching a possible relationship between triglyceride metabolism in FH and atherosclerosis. The information obtained was organized Pertinent information related with the objectives proposed in the present review was found and analyzed. It was then divided into three sections as follows: triglyceride metabolism, triglyceride metabolism in familial hypercholesterolaemia, triglycerides in familial hypercholesterolaemia and atherosclerosis. Among

¹ Laboratorio de Investigación en Bioquímica Clínica y Patología Molecular, Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Universidad de Caldas. Manizales, Colombia. Universidad de Manizales, carrera 9 No. 19-03. Manizales Colombia. Correo electrónico: jose.osorio_o@ucaldas.edu.co

² Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Manizales. Manizales, Colombia.

³ Programa de Maestría en Ciencias Biomédicas, Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.

the conclusions it was found that can be concluded that high levels of triglycerides are associated to with high risk of early coronary heart disease in FH patients.

INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia familiar (HF) es la enfermedad más frecuente de los errores del metabolismo, se hereda de manera autosómica dominante y se manifiesta con la elevación de lipoproteínas de baja densidad plasmáticas (LDL) debido a una deficiencia de receptores para este ligando. Los receptores de LDL, se ubican en todas las membranas celulares, principalmente de las células hepáticas (1, 2). Las características clínicas se presentan como xantomas en tendones y piel y ateromas en arterias. Los homocigotos se afectan con más severidad que los heterocigotos y a edades más tempranas, presentando xantomas cutáneos en los primeros 4 años de vida y antes de los 20 años infarto agudo al miocardio. Los eventos vasculares en los heterocigotos se presentan después de los 20 años (1, 3). Existen mutaciones en otros genes que generan también HF, como es el caso de la mutación R3500Q el cual codifica para la apoproteína Apo B, y cuya patología se denomina defecto familiar de Apo B. Esta patología presenta un fenotipo menos severo que la generada por mutaciones R-LDL. Se presentan otros casos de HF de herencia autosómica recesiva, en donde los genes comprometidos se relacionan con los adaptadores de la proteína de cubierta, clatrina (4). La frecuencia de heterocigotos en las mutaciones R-LDL es de 1 persona afectada por cada 500 habitantes en promedio y la concentración plasmática de colesterol total para estos se encuentra entre 350 y 550 mg/dl de sangre. La frecuencia de homocigotos es de 1 persona afectada por cada millón de habitantes y se diferencia de los heterocigotos en que la concentración plasmática de colesterol se encuentra entre 650 y 1000 mg/dl de sangre (seis veces el nivel normal) (1), manifestándose en edades entre 45 y 48 años

Key words: lipids, atherosclerosis, familial hypercholesterolaemia.

en varones y entre 55 y 58 años en mujeres (5). Únicamente el 20% de los heterocigotos hombres alcanzan una longevidad de 70 años. Los niveles de LDL en HF homocigota son muy elevados independientemente de la dieta y de las variaciones en los estilos de vida. La severidad de la enfermedad coronaria varía entre pacientes con HF heterocigotos que poseen mutaciones idénticas, debido a que los niveles de LDL pueden estar influenciados con el estilo de vida, factores como la práctica de ejercicio físico, control en la ingesta calórica, conciencia y conocimiento de la enfermedad y acatamiento del tratamiento con medicamentos (6-8). El mecanismo de actividad del receptor LDL consiste en facilitar la entrada de su ligando LDL al interior celular gracias a endocitosis mediada por receptores, la cual envía hacia los lisosomas a estos ligandos con el propósito de que sean desensamblados en sus componentes y el colesterol sea utilizado para el metabolismo celular (1). Cuando los receptores LDL son deficientes, la endocitosis disminuye y la concentración de LDL plasmático aumenta depositándose en diferentes grupos celulares manifestándose de esta manera los xantomas y ateromas (1). El gen que codifica para el receptor LDL se ubica en el brazo corto del cromosoma 19 y tiene una extensión de 45 kb, que incluye 18 exones y 17 intrones, la proteína receptora LDL es una cadena glucoproteica constituida de 839 aminoácidos en su forma madura (1). El diagnóstico prenatal se puede realizar mediante ensayos cuantitativos de actividad receptora LDL en cultivos celulares de líquido amniótico, así como también por análisis directo del DNA. El exceso de colesterol en el plasma de pacientes con mutación en R-LDL heterocigotos y homocigotos se encuentra fundamentado total y únicamente en las fracciones de lipoproteínas de densidad 1,006 a 1,063 g/ml, las cuales incluyen a Lipoproteínas de Densidad

Intermedia (IDL) y LDL (1), sin embargo, se ha reportado que la hipertrigliciridemia en ayunas y postprandial también pueden ser consideradas factores de riesgo para aterosclerosis (9). Por lo anterior, es interesante realizar un análisis del comportamiento del R-LDL en el metabolismo de triglicéridos en condiciones normales y en condiciones de HF.

METABOLISMO DE TRIGLICÉRIDOS

Los triglicéridos plasmáticos derivan de los quilomicrones, y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), potencialmente, los remanentes de estas lipoproteínas que se acumulan en el estado postprandial son aterogénicos (10-13). Los niveles elevados de lipoproteínas ricas en triglicéridos pueden promover la formación de pequeñas y densas LDL aterogénicas (9, 14). Esta es una de las razones de la heterogeneidad de las manifestaciones de la enfermedad aterosclerótica en pacientes con HF en el metabolismo de triglicéridos, a pesar de que se pensaba que estas lipoproteínas eran ricas solo en triglicéridos, se ha demostrado que cada quilomicroón contiene 40 veces más colesterol que las LDL (15) y transportan tres veces más colesterol que las partículas LDL en un periodo de 24 horas (16). En la circulación, los triglicéridos de los quilomicrones son hidrolizados por la lipoproteinlipasa (LPL) convirtiéndose en quilomicrones remanentes y conducidos hacia el tejido hepático donde son introducidos a los hepatocitos a través del mecanismo de endocitosis mediado por receptores (17). La endocitosis de los remanentes de quilomicrones se puede dar por la vía R-LDL. La formación de las VLDL en el hígado depende inicialmente de la disponibilidad del colesterol hepático como sustrato, que a la vez controla la expresión del R-LDL y en parte regula la producción de VLDL dependiendo de la disponibilidad de ácidos grasos para la síntesis de triglicéridos (18). La elevada disponibilidad de colesterol como sustrato intracelular en el hepatocito inhibe la

síntesis de colesterol y disminuye la secreción de VLDL aumentando por regulación los R-LDL (18, 19). Esto puede aumentar la remoción de quilomicrones y remanentes de quilomicrones. La remoción de VLDL sigue la misma vía que los quilomicrones remanentes (20). El receptor LDL actúa como receptor tanto para Apo B como para Apo E. Apo B y Apo E son apolipoproteínas constituyentes de las lipoproteínas incluyendo a los quilomicrones, que tienen como función su identificación por los tejidos. Sin embargo, los receptores LDL tienen mayor afinidad por Apo E debido a que contiene mayor número de partículas comparado con Apo B100 que está representada por una única partícula estructural de apolipoproteína, demostrando que las lipoproteínas que contienen Apo E tienen mayor afinidad por los receptores LDL, que aquellos que contienen únicamente Apo B (21, 22). La relativa contribución del R-LDL a la clarificación de los remanentes de quilomicrones no está claro aún y es controversial (23, 24). La tasa de clarificación de triglicéridos es el resultado de muchas variables como el tamaño de la luz de los capilares, la cantidad de lipoproteinlipasa activa y la competencia entre VLDL y quilomicrones (25, 26). La remoción de triglicéridos es 10 veces más elevada desde los quilomicrones que desde las VLDL después de una comida variada, dando como resultado un elevado número de partículas de VLDL comparado con el de quilomicrones en el estado postprandial, en una relación aproximada de 20 VLDL : 1 quilomicroón (27-29). Después de las primeras tres horas de ingesta (periodo postprandial temprano) se secretan primero los quilomicrones de pequeño tamaño, y luego son secretados quilomicrones más grandes (30, 31). Los quilomicrones más pequeños son considerados aterogénicos (30, 32). En sujetos saludables, las VLDL secretadas por el hígado no son consideradas aterogénicas. En el estado de hipertrigliciridemia la acumulación de quilomicrones, VLDL y sus remanentes es transitoria, siendo elevada la tasa de transferencia de ésteres de colesterol desde las Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL) hacia las VLDL, generando como consecuencia secreción

de partículas de VLDL de gran tamaño y la formación de pequeñas partículas de LDL (33, 34). Algunos investigadores han propuesto que la elevada concentración de triglicéridos en el plasma promueve las reacciones de intercambio mediadas por proteína de transferencia de ésteres de colesterol (PTEC), glicoproteína secretada principalmente por el hígado (35, 36). Cuando los niveles de VLDL se encuentran dentro del rango normal, la PTEC media la transferencia de los ésteres de colesterol hacia las HDL desde las partículas de LDL (37). En la lipemia alimentaria, la PTEC incrementa la transferencia de lípidos neutros (ésteres de colesterol y triglicéridos) entre las partículas de lipoproteína plasmática (38, 39), permitiendo la transformación de HDL enriquecido de ésteres de colesterol en HDL enriquecido de triglicéridos, los cuales son sustrato de la lipasa hepática (40, 41) generando aclaramiento rápido de la circulación (42), y por lo tanto una disminución de los niveles séricos de colesterol-HDL (43).

TRIGLICÉRIDOS EN HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR Y ATROSCLEROSIS

En condiciones normales los triglicéridos se almacenan en el citosol de las células del tejido hepático, tejido adiposo y tejido intestinal constituyendo la mayor reserva de energía del organismo (44). En el tejido hepático se almacenan pocos triglicéridos y la mayoría de estos se exportan empaquetados en lipoproteínas de muy baja densidad VLDL cuyo contenido en triglicéridos es aproximadamente del 60% (45). Una vez son secretadas desde las células hepáticas directamente hacia la circulación las VLDL se les denomina VLDL nacientes, las cuales interactúan con las lipoproteínas de alta densidad HDL. Las HDL aportan a las VLDL nacientes proteínas Apo CII y Apo E y de esta manera se transforman en VLDL maduras. La proteína Apo CII es indispensable en la activación de lipoproteinlipasa LPL, la cual hidroliza los

triglicéridos contenidos en las VLDL maduras en ácidos grasos y glicerol los cuales son interiorizados hacia los tejidos periféricos (46). De esta manera disminuye la composición de triglicéridos de las VLDL maduras y aumentan su densidad transformándose en remanentes VLDL, denominadas también lipoproteínas de densidad intermedia IDL y por otro lado otra proporción de VLDL sigue hidrolizando sus triglicéridos y pierde Apo E, transformándose en lipoproteína de baja densidad LDL (47). El componente proteico Apo E es indispensable para que las IDL sean llevadas al interior celular mediante endocitosis mediada por receptores, y generen aclaramiento en la circulación de los remanentes de VLDL (48). En trabajos de investigación realizados en ratones con HF autosómica recesiva se observó que el aclaramiento en la circulación de los remanentes de VLDL no se modifica, lo cual confirma que los R-LDL hepáticos aceptan como ligandos también a Apo E (49). La no modificación del aclaramiento de los remanentes de VLDL en estos ratones con HF autosómica recesiva contribuye a reducir la severidad clínica observada al compararlos con ratones que poseen R-LDL no funcionales (50). Otra de las lipoproteínas involucrada en el transporte de triglicéridos y colesterol, son los quilomicrones. Se diferencia de las VLDL en que se forman en el intestino, contienen Apo A1, Apo A2 y Apo B48 y el componente lipídico son triglicéridos, fosfolípidos y colesterol provenientes de la dieta.

Los quilomicrones se absorben por vía linfática y en circulación reciben Apo C y E provenientes de las HDL (51). En la pared vascular de los tejidos, especialmente adiposo y muscular, los quilomicrones son hidrolizados por la lipoproteinlipasa *periférica*, liberando ácidos grasos y glicerol. Estos son captados a nivel tisular, originándose partículas denominadas remanentes de quilomicrones, con un contenido menor de triglicéridos. Los remanentes de quilomicrones transfieren Apo C y Apo A1 a las HDL y son captados por los receptores hepáticos B48:E, en donde continúan su catabolismo.

Siendo los quilomicrones los responsables de la absorción y transporte de los lípidos provenientes de la dieta y siendo los triglicéridos las moléculas lipídicas más abundantes a transportar por estas lipoproteínas, la medida de los niveles de triglicéridos postprandial refleja de alguna manera el comportamiento de los quilomicrones (52). La lipemia postprandial en pacientes con HF ha sido investigada solo por unos pocos investigadores (53, 54), de tal manera, que el conocimiento patofisiológico de la hipertrigliciridemia postprandial en pacientes con HF no se ha definido aún con claridad, sin embargo, en recientes trabajos de investigación (55) se ha observado en pacientes con HF una prolongación en tiempo para el despeje de quilomicrones, debido a que estos son parcialmente fijados y endocitados por los R-LDL. La menor actividad de estos receptores en pacientes con HF puede llevar a incrementar la acumulación de remanentes de quilomicrones (56). En investigaciones realizadas con retinol en pacientes con HF se observaron dos retrasos en el aclaramiento del retinol desde el plasma en un rango de densidad que corresponde a las partículas remanentes, siendo idéntico el aclaramiento de triglicéridos y palmitato en la fracción de quilomicrones (57). Es probable, que las partículas de LDL compitan por las mismas vías de remoción de los quilomicrones y sus remanentes, de una manera similar a la competencia entre quilomicrones y VLDL (57). Otros trabajos apuntan que el proceso de aclaramiento de las lipoproteínas postprandiales (pequeñas y densas) y las lipoproteínas en estado de ayuno son mucho más lentas, en el proceso de aclaramiento en sujetos con HF que en sujetos normales (58). Por todo lo anterior, se puede evidenciar que el moderado o importante aumento de triglicéridos (150 a 800 mg/dl) puede tener valor aterogénico, ya que indica la presencia de un número excesivo de partículas remanentes de VLDL, que alteran la función de las HDL, de las LDL y, en sí mismas, colaborando con el proceso aterogénico (1). Por otro lado, debe tenerse en cuenta otra lipoproteína que tiene gran importancia en el metabolismo de

triglicéridos, las lipoproteínas de alta densidad (HDL), las cuales poseen comportamientos que protegen la pared vascular debido a que son fundamentales en el transporte reverso del colesterol desde los tejidos hacia el hígado en donde es excretado por vía biliar (59). Se sintetizan en el intestino y el hígado, su forma naciente (HDLn) es una bilamina de fosfolípidos y Apo A que interactúa con los sistemas transportadores transmembrana de colesterol (ATP Binding Cassette - ABCA1 y G1/G4) (60). El colesterol libre posicionado en la superficie de la molécula, es esterificado e internalizado por acción de la Lecitin-Colesterol-Acil Transferasa LCAT, dejando nuevos sitios para captar más colesterol, transformándose en partículas esféricas HDL3 y luego HDL2 (61). El colesterol captado por las HDL puede dirigirse hacia el hígado para su excreción por la bilis a través de dos vías principales: 1) por acción de la Proteína de Transferencia de Ésteres de Colesterilo (PTEC) se transfiere el colesterol esterificado hacia las VLDL y LDL que entregan así el colesterol a través de los receptores B100:E, y 2) por captación selectiva de colesterol a través del receptor scavenger SR-B1 (62). Los receptores SR-B1 se encuentran principalmente en hígado, suprarrenales, ovarios y testículos (63). Cuando existe un incremento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, la PTEC condiciona un flujo de triglicéridos de VLDL hacia HDL y se transfiere los ésteres de colesterilo desde las HDL hacia las VLDL y LDL. Se generan HDL pequeñas, ricas en triglicéridos, más afines a la lipoproteinlipasa hepática y que van preferentemente a catabolismo terminal y excreción de la Apo A1 por vía renal (64). Lo anterior, confirma los resultados de trabajos de investigación (65) que demostraron en pacientes HF con hipertrigliciridemia, que las partículas de HDL que se encuentran enriquecidas con triglicéridos, tienen un aclaramiento rápido desde la circulación (66), resultando en una disminución sérica de niveles de HDL, explicando la frecuente asociación observada en clínica, de triglicéridos altos y colesterol de HDL bajo. Este mismo fenómeno sucede con las LDL. Las LDL

enriquecidas en triglicéridos son catabolizadas en el hígado por la lipoproteinlipasa hepática y se hacen más densas y pequeñas, más oxidables y poco afines a los receptores fisiológicos de LDL y son mayormente captadas por los receptores de macrófagos SR-A que no regulan el colesterol intracelular (67). Los macrófagos acumulan colesterol y se transforman en células espumosas, características del daño vascular aterosclerótico, y aunque los triglicéridos no se encuentran en las placas ateromatosas (68), están involucrados en la aterosclerosis por algunos mecanismos como son:

1) Iniciación en el transporte de ésteres de colesterilo a través de las paredes de los vasos sanguíneos (69). 2) Inducción hacia la disfunción endotelial (70). 3) Oxidación de las pequeñas y densas LDL que acompañan la hipertrigliciridemia (71). 4) Disminución de las concentraciones de HDL (72). 5) Generación de pequeñas y densas HDL (73). Por lo anteriormente expuesto, los niveles elevados

de triglicéridos se asocian con un alto riesgo de enfermedad cardiaca coronaria prematura en pacientes con HF (74). El papel del incremento en los niveles de triglicéridos como un factor de riesgo para enfermedad cardiaca coronaria también se ha descrito en la enfermedad de Tangier (75), la cual es una patología en donde se disminuyen los niveles de HDL debido a la captación y degradación excesiva por parte de los macrófagos (76).

CONCLUSIÓN

Los niveles elevados de triglicéridos incluidos en la composición de lipoproteínas son considerados como factor de riesgo independiente para la enfermedad coronaria, su relación con este estado patológico se genera cuando se acompaña con niveles plasmáticos bajos de HDL y/o niveles plasmáticos elevados de LDL, como en el caso de los pacientes que sufren hipercolesterolemia familiar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. En: Scriver CR, Sly WS, Valle D, editores. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Nueva York: McGraw-Hill; 2001. p. 2863-913.
2. Millán J, Alegría E, Álvarez L. Abordaje de la dislipidemia. *Sociedad Española de arteriosclerosis. Clínica e investigación en arteriosclerosis*. 2011; 23(6):278-288.
3. Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2007*. Sociedad Española de Arteriosclerosis; 2007.
4. Björn L, Leren TP, Ose L, Hamsten A. A functional polymorphism in the promoter region of the microsomal triglyceride transfer protein (MTP -493G/T) influences lipoprotein phenotype in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20:1784-8.
5. Kolovou G, Daskalova D, Mastorakou I. Regression of Achilles tendon xanthomas evaluated by CT scan after hypolipidemic treatment with simvastatin. *Angiology*. 2004; 55:335-9.
6. Hopkins PN. Familial hypercholesterolemia—improving treatment and meeting guidelines. *Int J Cardiol*. 2003; 89:13-23.
7. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with non-fasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*. 2007; 298:309-6.
8. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007; 115:450-8.
9. Real JT, Martínez-Hervas S, Tormos MC, Domenech E, Pallardo FV, Saez-Tormo GI. Increased oxidative stress levels and normal antioxidant enzyme activity in circulating mononuclear cells from patients of familial hypercholesterolemia. *Metabolism*. 2010; 59:293-8.
10. Jansen AC, van Wissen S, Defesche JC. Phenotypic variability in familial hypercholesterolemia: an update. *Curr Opin Lipidol*. 2002; 13:165-71.
11. Aalst-Cohen ES, Jansen AC, de Jongh S. Clinical, diagnostic, and therapeutic aspects of familial hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med*. 2004; 4:31-41.
12. Kolovou G, Daskalova D, Anagnostopoulou K. Postprandial hypertriglyceridaemia in patients with Tangier disease. *J Clin Pathol*. 2003; 56:937-941.
13. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J*. 2007; 28:2375-414.
14. García-García AB, Real JT, Puig O, Cebolla E, Marín-García P, Martínez Ferrandis J. Molecular genetics of familial hypercholesterolemia in Spain: Ten novel LDLR mutations and population analysis. *Hum Mutat*. 2001; 18:458-9.
15. Chapman JM, Guerin M, Bruckert E. Role of anomalies of low density lipoproteins (LDL) in atherogenicity. *Bull Acad Natl Med*. 2001; 185:35-9.
16. Tan KC, Cooper MB, Ling KL. Fasting and postprandial determinants for the occurrence of small dense LDL species in non-insulin-dependent diabetic patients with and without hypertriglyceridaemia: the involvement of insulin, insulin precursor species and insulin resistance. *Atherosclerosis*. 2005; 113:273-87.
17. Leigh SEA, Foster AH, Whittall RA, Hubbard CS, Humphries SE. Update and Analysis of the University College London Low Density Lipoprotein Receptor Familial Hypercholesterolemia Database. *Ann Hum Genet*. 2008; 72:485-98.
18. Morrison A, Hokanson J. The independent relationship between triglycerides and coronary heart disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2009; 5:89-95.

19. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, Brewer Jr HB. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guide lines. *Circulation*. 2004; 110:227-39.
20. Chan DC, Watts GF, Barrett PH, O'Neill FH, Redgrave TG, Thompson GR. Relationships between cholesterol homeostasis and triacylglycerol-rich lipoprotein remnant metabolism in the metabolic syndrome. *Clin Sci*. 2003; 104:383-8.
21. Ayyobi AF, Brunzell JD. Lipoprotein distribution in the metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and familial combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol*. 2003; 92:J27-33.
22. McTaggart F, Jones P. Effects of statins on high - density lipoprotein: a potential contribution to cardiovascular benefit. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2008; 22:321-38.
23. Rodríguez-Mañas L, El-Assar M, Vallejo S, López-Dóriga P, Solís J, Petidier R. Endothelial dysfunction in aged humans is related with oxidative stress and vascular inflammation. *Aging Cell*. 2009; 8:226-38.
24. Schiffrin EL. Oxidative stress, nitric oxide synthase, and superoxide dismutase: a matter of imbalance underlies endothelial dysfunction in the human coronary circulation. *Hypertension*. 2008; 51:31-2.
25. Sharrett AR, Heiss G, Chambless LEI. Metabolic and lifestyle determinants of postprandial lipemia differ from those of fasting triglycerides: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21:275-81.
26. Herd SL, Kiens B, Boobis LH. Moderate exercise, postprandial lipemia, and skeletal muscle lipoprotein lipase activity. *Metabolism*. 2001; 50:756-62.
27. Gandotra P, Miller M. The role of triglycerides in cardiovascular risk. *Curr Cardiol Rep*. 2008; 10:505-11.
28. Gaddi A, Cicero AF, Odoo FO, Poli AA, Paoletti R. Atherosclerosis and Metabolic Diseases Study Group. Practical guidelines for familial combined hyperlipidemia diagnosis: an up-date. *Vasc Health Risk Manag*. 2007; 3:877-86.
29. Turley SD. Cholesterol metabolism and therapeutic targets: rationale for targeting multiple metabolic pathways. *Clin Cardiol*. 2004; 27(Suppl 3):III16-21.
30. Nasiff-Hadad A, Jiménez-Acosta SM. Modification of a National Diet and Lifestyle Toward Wild-Type Foods. The Cuban Experience in Promoting Health. In: Watson RR and DeMeester F. *Wild-Type Food in Health Promotion and Disease Prevention*. Totowa, NJ: Humana Press Inc.; 2008. p. 545-54.
31. Junyent M, Gilibert R, Zambón D, Pocoví M, Mallén M, Cofán M. Femoral atherosclerosis in heterozygous familial hypercholesterolemia: influence of the genetic defect. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28:580-6.
32. Young SG, Davies BS, Voss CV, Gin P, Weinstein MM, Tontonoz P. GPIHBP1, an endothelial cell transporter for lipoprotein lipase. *J Lipid Res*. 2011; 52:1869-84.
33. Gin P, Beigneux AP, Davies B, Young MF, Ryan RO, Bensadoun A. Normal binding of lipoprotein lipase, chylomicrons, and apo-AV to GPIHBP1 containing a G56R amino acid substitution. *Biochim Biophys Acta*. 2007; 1771:1464-8.
34. López-Ruiz A, Jarabo MM, Martínez-Triguero ML, Morales-Suárez-Varela M, Solá E, Bañuls C, et al. Small and dense LDL in familial combined hyperlipidemia and N291S polymorphism of the lipoprotein lipase gene. *Lipids Health Dis*. 2009; 8:12.
35. Barter J, Brewer Jr HB, Chapman MJ. Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23:160-7.
36. Abifadel M, Rabès JP, Devillers M, Munnich A, Erlich D, Junien C, et al. Mutations and polymorphism in the PCSK9 gene in cholesterol metabolism and disease. *Hum Mutat*. 2009; 30:520-9.
37. Guerin M, LeGoff W, Lassel TS. Atherogenic role of elevated CE transfer from HDL to VLDL(1) and dense LDL in type 2 diabetes: impact of the degree of triglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21:282-8.

38. Bennet AM, Di Angelantonio E, Ye Z, Wensley F, Dahlin A, Ahlbom A, et al. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. *JAMA*. 2007; 298:1300-11.
39. El-Gendi SS, Bakeet MY, El-Hamed EA, Ibrahim FK, Ahmed R. The value of lipoprotein (a), homocysteine, and Doppler of carotid and femoral arteries in assessment of atherosclerosis in asymptomatic cardiovascular risk patients. *J Cardiol*. 2008; 52:202-11.
40. Guerin M, Egger P, Soudant C. Cholesteryl ester flux from HDL to VLDL-1 is preferentially enhanced in type IIB hyperlipidemia in the postprandial state. *J Lipid Res*. 2002; 43:1652-60.
41. Medrano MJ, Boix R, Cerrato E, Ramírez M. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: revisión sistemática de la literatura. *Rev Esp Salud Pública*. 2006; 80:5-15.
42. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52:1769-81.
43. Ascaso JF, Fernández-Cruz A, González Santos P, Hernández Mijares A, Mangas Rojas A, Millán J, et al. Significance of high density lipoprotein-cholesterol in cardiovascular risk prevention: recommendations of the HDL forum. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2004; 4:299-314.
44. Brunzell MD. Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2007; 357:1009-17.
45. Ferns G, Keti V, Griffin B. Investigation and management of hypertriglyceridaemia. *Clin Pathol*. 2008; 61(11):1174-83.
46. Degrace P, Moindrot B, Mohamed I. Upregulation of liver VLDL receptor and FAT/CD36 expression in LDLR-/- apoB100/100 mice fed trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid. *J Lipid Res*. 2006; 47:2647-55.
47. Tremblay AJ, Lamarche B, Ruel IL. Increased production of VLDL apoB-100 in subjects with familial hypercholesterolemia carrying the same null LDL receptor gene mutation. *J Lipid Res*. 2004; 45:866-72.
48. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Kostakou PM, Bilianou H, Mikhailidis DP. Primary and secondary hypertriglyceridaemia. *Curr Drug Targets*. 2009; 10:336-43.
49. Jones C, Garuti R, Michaely P. Disruption of LDL but not VLDL clearance in autosomal recessive hypercholesterolemia. *J Clin Invest*. 2007; 117:165-74.
50. De Graaf JVG, Stalenhoef AF. Diagnostic criteria in relation to the pathogenesis of familial combined hiperlipidemias. *Semin Vasc Med*. 2004; 4:229-40.
51. Liao WT, Hui Y, Young SG. Blocking microsomal triglyceride transfer protein interferes with apoB secretion without causing retention or stress in the ER. *J Lipid Res*. 2003; 44:978-85.
52. Guía de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS). *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64:1168.e1-e60.
53. Martin SS, Metkus TS, Horne A, Blaha MJ, Hasan R, Campbell CY, et al. Waiting for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel IV Guidelines, and in the meantime, some challenges and recommendations. *Am J Cardiol*. 2012; 110(2):307-13.
54. Anagnostopoulou KK, Kolovou GD, Kostakou PM. Sex-associated effect of CETP and LPL polymorphisms on postprandial lipids in familial hypercholesterolaemia. *Lipids Health Dis*. 2009; 8:24.
55. Gaddi A, Cicero AF, Odofo FO, Poli AA, Paoletti R. Atherosclerosis and Metabolic Diseases Study Group. Practical guidelines for familial combined hyperlipidemia diagnosis: an up-date. *Vasc Health Risk Manag*. 2007; 3:877-86.
56. Carneiro MM, Miname MH, Gagliardi ACI. The removal from plasma of chylomicrons and remnants is reduced in heterozygous familial hypercholesterolemia subjects with identified LDL receptor mutations: study with artificial emulsions. *Atherosclerosis*. 2012; 221(1):268-74.

57. Smelt AH, de Beer F. Apolipoprotein E and familial dysbetalipoproteinemia: clinical, biochemical, and genetic aspects. *Semin Vasc Med.* 2004; 4:249-57.
58. Roldán C, Campo C, Segura J, Ruilope LM. Evaluación de riesgo cardiovascular y nuevos factores de riesgo de aterosclerosis. *Hipertensión.* 2005; 22:195-203.
59. Barona J, Fernandez ML. Dietary Cholesterol Affects Plasma Lipid Levels, the Intravascular Processing of Lipoproteins and Reverse Cholesterol Transport without Increasing the Risk for Heart Disease. *Nutrients.* 2012; 4(8):1015-25.
60. Eren E, Yilmaz N, Aydin O. High Density Lipoprotein and it's Dysfunction. *Open Biochem J.* 2012; 6:78-93.
61. Soran H, Hama S, Yadav R, Durrington PN. HDL functionality. *Curr Opin Lipidol.* 2012; 23(4):353-66.
62. Mineo C, Shaul PW. Functions of scavenger receptor class B, type I in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2012; 23(5):487-93.
63. Shinkai H. Cholesteryl ester transfer-protein modulator and inhibitors and their potential for the treatment of cardiovascular diseases. *Vasc Health Risk Manag.* 2012; 8:323-31.
64. Charles MA, Kane JP. New molecular insights into CETP structure and function: a review. *J Lipid Res.* 2012; 53(8):1451-8.
65. Ottestad IO, Halvorsen B, Balstad TR. Triglyceride-rich HDL3 from patients with familial hypercholesterolemia are less able to inhibit cytokine release or to promote cholesterol efflux. *J Nutr.* 2006; 136:877-81.
66. Baum SJ, Kris-Etherton PM, Willett WC, Lichtenstein AH, Rudel LL, Maki KC. Fatty acids in cardiovascular health and disease: a comprehensive update. *J Clin Lipidol.* 2012; 6(3):216-34.
67. Otocka-Kmiecik A, Mikhailidis DP, Nicholls SJ, Davidson M, Rysz J, Banach M. Dysfunctional HDL: A novel important diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease? *Prog Lipid Res.* 2012; 51(4):314-24.
68. Séculi E, Brugulat P, Medina A, Juncà S, Tresserras R, Salleras L. La detección de los factores de riesgo cardiovascular en la red reformada de atención primaria de Cataluña. Comparación entre los años 1995 y 2000. *Aten Primaria.* 2003; 31(3):156-62.
69. Ramos R, Solanas P, Cerdón F, Rohlfis I, Elosua R, Sala J, et al. Comparación de la función de Framingham original y la calibrada del REGICOR en la predicción del riesgo coronario poblacional. *Med Clin (Barc).* 2003; 121:521-6.
70. Bae JH, Bassenge E, Kim KB, et al. Postprandial hypertriglyceridemia impairs endothelial function by enhanced oxidant stress. *Atherosclerosis.* 2001; 155:517-23.
71. Malloy MJ, Kane JP. A risk factor for atherosclerosis: triglyceride-rich lipoproteins. *Adv Intern Med.* 2001; 47:111-36.
72. Miller M. Differentiating the effects of raising low levels of high density lipoprotein cholesterol versus lowering normal triglycerides: further insights from the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Am J Cardiol.* 2000; 86:23L-7L.
73. Funada J, Sekiya M, Hamada M. Postprandial elevation of remnant lipoprotein leads to endothelial dysfunction. *Circ J.* 2002; 66:127-32.
74. Wiegman A, Rodenburg J, de Jongh S. Family history and cardiovascular risk in familial hypercholesterolemia. Data in more than 1000 children. *Circulation.* 2003; 107:1473-8.
75. Puntoni M, Sbrana F, Bigazzi F, Sampietro T. Tangier disease: epidemiology, pathophysiology, and management. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2012; 12(5):303-11.
76. Role of ABC1 gene in cholesterol efflux and atheroprotection. *The Lancet.* 2012; 354:1401-1403.