



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA - UNIVERSITY OF VALENCIA
DEPARTAMENT D'EDUCACIÓ I INVESTIGACIÓ

INSTITUT D'INVESTIGACIÓ EN CIÈNCIES MÈDIQUES I ENFERMERES
I CIÈNCIES DE LA SALUT

AVENIDA DE MERCEDES, 146. VALÈNCIA

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

FACULTAT DE MEDICINA

RAFAEL CARMENA RODRIGUEZ, Catedràtic de Medicina del
Departament de Medicina de la Universitat de València

CERTIFICA: que D. CARLOS SANCHEZ JUAN, Licenciado
Medicina y Cirugía, ha realizado bajo su
dirección la Tesis Doctoral titulada "AL-
TERACIONES DE LAS LIPOPROTEINAS EN CONDI-
CIONES BASALES Y TRAS LA INGESTA EN SO-
BREVIVIENTES DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

ALTERACIONES DE LAS LIPOPROTEINAS EN CONDICIONES BASALES
Y TRAS LA INGESTA, EN SOBREVIVIENTES DE INFARTO AGUDO DE
MIOCARDIO SIN FACTORES DE RIESGO PREVIOS

Rafael Carmena

Valencia, 24 de Enero de 1.991.

Tesis Doctoral, presentada por
Carlos Sánchez Juan
Valencia, Enero, 1.991

R. 49.640

UMI Number: U607458

All rights reserved

INFORMATION TO ALL USERS

The quality of this reproduction is dependent upon the quality of the copy submitted.

In the unlikely event that the author did not send a complete manuscript and there are missing pages, these will be noted. Also, if material had to be removed, a note will indicate the deletion.



UMI U607458

Published by ProQuest LLC 2014. Copyright in the Dissertation held by the Author.
Microform Edition © ProQuest LLC.

All rights reserved. This work is protected against
unauthorized copying under Title 17, United States Code.



ProQuest LLC
789 East Eisenhower Parkway
P.O. Box 1346
Ann Arbor, MI 48106-1346

BID.T 4032

SERVICIOS ECONOMICO-ADMINISTRATIVOS
FACULTAD DE MEDICINA Y
DENTISTIA

FACULTAD MEDICINA
DEPARTAMENTO MEDICINA

Autor CARLOS SANCHEZ JUAN

Título completo de la tesis

ALTERACIONES DE LAS LIPOPROTEINAS EN CONDICIONES
BASALES Y TRAS LA INGESTA, EN SOBREVIVIENTES DE
INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO SIN FACTORES DE RIESGO
PREVIOS.

Calificación APTO CUM LAUDE

Fecha de lectura 14- MARZO- 1.991

Tribunal (Nombre y apellidos de los componentes)

PROF. DR. VICENTE LOPEZ MERINO

PROF. DR. CELESTINO REY-JOLY BARROSO

PROF. DR. JUAN VIÑA RIBES

PROF. DR. FRANCISCO-JAVIER TEBAR MASO

PROF. DR. JUAN-FCO. ASCASO GIMILIO

Director de la tesis

PROF. DR. RAFAEL CARMENA RODRIGUEZ

Dirección particular y teléf. del autor.

C/ CISCAR 57,5

46005 VALENCIA

Tel.: 374 14 10



FACULTAT DE MEDICINA - UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
DEPARTAMENTO MEDICINA

UNIDAD DOCENTE DE ENDOCRINOLOGIA,
NUTRICION Y ENFERMEDADES METABOLICAS

BLASCO IBAÑEZ, 17 - 46010 VALENCIA

RAFAEL CARMENA
Catedrático de Medicina
Director de la Unidad Docente

RAFAEL CARMENA RODRIGUEZ, Catedrático de Medicina del
Departament de Medicina de la Universitat de Valencia

CERTIFICA: que D. CARLOS SANCHEZ JUAN, Licenciado en
Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi
dirección la Tesis Doctoral titulada "AL-
TERACIONES DE LAS LIPOPROTEINAS EN CONDI-
CIONES BASALES Y TRAS LA INGESTA EN SO-
BREVIVIENTES DE INFARTO AGUDO DE MIOCAR-
DIO SIN FACTORES DE RIESGO PREVIOS", y
que a mi juicio reúne las condiciones pa-
ra optar al grado de Doctor en Medicina y
Cirugía.

R. Carmena

Valencia, 24 de Enero de 1.991.

La cardiopatía isquémica, originada por el estrechamiento de las arterias coronarias, es la principal causa de muerte en la edad adulta de la vida en los países desarrollados, aumentando en los últimos decenios la medida relativa de mortalidad.

En Estados Unidos, a finales de los años sesenta, la prevalencia de la enfermedad coronaria era del 10% en la población adulta, y el 25% en la población mayor de 65 años.

INTRODUCCION

En España, la prevalencia de la enfermedad coronaria en la población adulta es del 10% en la población adulta, y el 25% en la población mayor de 65 años. La mortalidad por enfermedad coronaria en España es del 10% en la población adulta, y el 25% en la población mayor de 65 años.

El estudio de la enfermedad coronaria ha demostrado que el diagnóstico precoz y el tratamiento temprano son fundamentales para reducir la mortalidad. En España, el diagnóstico precoz y el tratamiento temprano son fundamentales para reducir la mortalidad.

La cardiopatía isquémica, originada por la aterosclerosis de los vasos coronarios, es la principal causa de muerte, en la edad media de la vida, en los países desarrollados adquiriendo, en las últimas décadas, características de auténtica epidemia.

En Estados Unidos, a finales de los años sesenta, se producían 600.000 muertes anuales por cardiopatía isquémica, de las que 165.000 correspondían a personas por debajo de los 65 años (1). En España, según un informe del Ministerio de Sanidad, las tasas de mortalidad por cardiopatía isquémica estandarizadas según la edad son, para los varones entre 30 y 69 años de 104 por 100.000, y para las mujeres, 24 por 100.000, siendo la aterosclerosis una de las principales causas.

Hay que decir, sin embargo, que la experiencia acumulada en otros países occidentales ha demostrado que la arteriosclerosis puede prevenirse mediante la instauración de diversas medidas preventivas y que con ello se consigue una reducción de las tasas de mortalidad atribuibles a sus complicaciones (2). En España, aunque parece observarse el inicio de una disminución de la mortalidad por cardiopatía isquémica, la tendencia del periodo 1970-1983 ha sido de aumento (3).

Los esfuerzos que se vienen haciendo para hacer frente a tan grave situación se fundamentan en los resultados de la recogida de datos epidemiológicos a través de extensos estudios prospectivos que han permitido aislar una serie de factores de riesgo o índices que reflejan la susceptibilidad aumentada de grupos de individuos para padecer aterosclerosis coronaria.

Tras los estudios epidemiológicos longitudinales, iniciados por Keys en el estudio de los siete países (4), se han ido identificando una serie de características demostrables que se asocian con un riesgo a desarrollar cardiopatía isquémica en los años subsiguientes. Estas características son datos biológicos o hábitos adquiridos que convierten a los que los poseen en susceptibles al desarrollo de la aterosclerosis y se conocen con el término de "factores de riesgo". Sin embargo, al hablar de factores de riesgo no estamos juzgando su papel en relación con la causa de la enfermedad pero sí nos proporcionan los medios para seleccionar la población de alto riesgo.

Los tres principales factores de riesgo son la hipercolesterolemia y otras alteraciones del metabolismo lipídico, la hipertensión arterial y el hábito de fumar cigarrillos. Otros factores, no menos importantes pero

cuya evidencia epidemiológica de asociación a la arteriosclerosis no es tan consistente, son la edad, el sexo, la diabetes mellitus, la obesidad, el sedentarismo, los antecedentes familiares de enfermedad arteriosclerótica precoz, ciertas alteraciones de la coagulación y factores psicosociales más difícilmente tipificables. Algunos de ellos pueden modificarse mediante intervención (tabla 1).

En nuestro país, varios estudios prospectivos han revelado la alta prevalencia de factores de riesgo coronario en nuestra población (5,6,7). Asimismo, la comparación de los factores de riesgo cardiovascular en nuestra población y en la de otros países con mayor mortalidad por cardiopatía isquémica no es nada halagüeña para nosotros y parece ético advertir, al menos a los profesionales sanitarios, que de no modificarse la tendencia actual podría ocurrir un aumento de la mortalidad por cardiopatía isquémica a medio-largo plazo.

El cambio en el estilo de vida con el traslado progresivo desde las regiones agrícolas a la ciudad industrial ha propiciado, sin duda, un abandono de la alimentación tradicional española, que requiere mucho tiempo y dedicación, sustituyéndola por alimentos producidos industrialmente, precocinados y en definitiva, más cómodos de preparar pero con un mayor contenido en

TABLA 1

FACTORES DE RIESGO DE ARTERIOSCLEROSIS

MODIFICABLES	NO MODIFICABLES
= Hipercolesterolemia (aumento de cLDL)	= Sexo
= Niveles bajos de cHDL y otras anomalías del metabolismo lipídico	= Edad
= Hipertensión arterial	= Antecedentes familiares arteriosclerosis precoz
= Tabaquismo	
= Diabetes	
= Obesidad	
= Sedentarismo	
= Aumento del fibrinógeno y del factor VII	
= Factores psicosociales	

sal, grasas saturadas y colesterol. Esto se traduce en una elevación de la tensión arterial y del colesterol de la población.

Estos hechos, junto al aumento del hábito de fumar, demostrado por varios estudios epidemiológicos en población adulta y pediátrica, podría ser la causa, al menos en parte, de ese aumento de la mortalidad por cardiopatía isquémica (8,9).

Podemos concluir, por tanto, que la estrategia prioritaria para el control de la cardiopatía isquémica en la población consiste en la prevención de esos factores de riesgo, especialmente el tabaquismo, las alteraciones lipídicas y la elevación de la presión arterial. Todos ellos han sido ampliamente documentados (10,11); centrémonos en los factores de riesgo lipídicos.

1.- FACTORES DE RIESGO LIPIDICOS:

Como hemos citado, uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la aterosclerosis coronaria es la alteración de los lípidos y lipoproteínas plasmáticas. Numerosos estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que el nivel de colesterolemia tiene

capacidad predictiva de la morbilidad y mortalidad futuras por cardiopatía isquémica. Esta asociación existe a todos los niveles de colesterolemia (12,13). En España, estudios epidemiológicos longitudinales han confirmado también esta asociación (14). Es interesante citar, asimismo, que no se conoce ninguna población con incidencia elevada de cardiopatía isquémica en la que los niveles medios de colesterolemia sean bajos.

Además del aumento del colesterol plasmático y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), es conocido cómo el descenso de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se relaciona con un aumento del riesgo de padecer aterosclerosis coronaria.

Hagamos, previamente, un recuerdo del metabolismo lipídico para establecer posteriormente posibles mecanismos patogénicos entre las alteraciones lipídicas y el desarrollo de la aterosclerosis.

1.1- METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEINAS PLASMATICAS:

Mediante diversos métodos de separación (ultracentrifugación, filtración en gel, electroforesis, etc.) se han aislado hasta ahora cinco clases diferentes de lipoproteínas:

- 1.- Quilomicrones.
- 2.- Lipoproteínas de muy baja densidad o VLDL.
- 3.- Lipoproteínas de densidad intermedia o IDL.
- 4.- Lipoproteínas de baja densidad o LDL.
- 5.- Lipoproteínas de alta densidad o HDL.

Las propiedades fisicoquímicas de cada una vienen expuestas en la tabla 2.

Es importante, sin embargo, tener en cuenta que estas diferentes fracciones se hayan en el plasma en un equilibrio dinámico, sufriendo modificaciones desde su síntesis y existiendo transferencia de lípidos y apoproteínas entre ellas que alteran su composición. Estos cambios se hacen más evidentes cuando se modifican las necesidades de colesterol del organismo.

En todos estos mecanismos juega un papel decisivo la presencia de tres tipos diferentes de receptores celulares de las lipoproteínas:

. los receptores Apo-E hepáticos que captan partículas remanentes y partículas con apo-E (HDL).

. los receptores Apo B:E hepáticos y extrahepáticos que captan partículas que contengan apo-B100 o apo-E.

TABLA 2

PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DE LAS LIPOPROTEINAS

LIPOPROTEINA	MOVILIDAD ELECTROFORETICA	PESO MOLECULAR $\times 10^{-6}$	DIAMETRO \AA	DENSIDAD g/ml	TAMAÑO mm
QUILOMICRON	No emigra	$10^2 - 10^4$	800 - 5.000	0,93	75 - 1.200
VLDL	Prebeta	5 - 50	300 - 800	0,95-1008	30 - 80
IDL	Prebeta	-	250 - 350	1008-1019	25 - 35
LDL	Beta	2,2	175 - 250	1019-1063	18 - 25
Lp(a)	Alfa - 1	0,2	300	1055-1085	-
HDL ₂	Alfa - 1	0,2	85 - 100	1063-1125	9 - 12
HDL ₃	Alfa - 1	0,2	70 - 90	1125-1210	5 - 9

los receptores de las HDL que captan partículas con apo-A1 (HDL).

1.2.- ETIOFATOGENIA DE LA ATEROGENESIS MEDIADA POR LOS LIPIDOS Y LIPOPROTEINAS PLASMATICOS:

A) Colesterol y partículas ricas en colesterol:

Los diferentes estudios epidemiológicos han permitido establecer una asociación fuertemente predictiva e independiente entre estas lipoproteínas y el desarrollo de la cardiopatía isquémica. Así, las concentraciones de LDL-colesterol están directamente relacionadas y son predictivas para el riesgo de aterosclerosis coronaria (15), mientras que las concentraciones de HDL-colesterol presentan una relación inversa (16) teniendo, por tanto, un fuerte efecto protector al desarrollo de la aterosclerosis debido a su capacidad para extraer colesterol de los tejidos.

Estas asociaciones han inducido amplias investigaciones sobre las vías por las cuales las lipoproteínas pueden interferir en uno y otro sentido en el proceso aterosclerótico.

La homeostasis del colesterol en los tejidos periféricos está modulada por la acción antagónica de las LDL y HDL. Las primeras aportan colesterol al ser captadas por endocitosis por las células; este proceso está mediado por los receptores y regulado por las demandas celulares de colesterol (17).

Por otro lado, las HDL extraen el colesterol y median el transporte de éste al hígado que es el órgano de su catabolismo y excreción (18).

B) Triglicéridos y partículas ricas en triglicéridos:

Existe un gran controversia sobre si la elevación de los triglicéridos plasmáticos representa un factor de riesgo coronario independiente o si, por el contrario, sólo son un marcador de alguna otra anomalía metabólica que se asocia con la cardiopatía isquémica.

El valor de los triglicéridos como factor de riesgo coronario fue reconocido a principios de los años setenta. Existen algunos soportes independientes sobre el papel de los mismos como un factor de riesgo significativo en sujetos con bajos niveles de colesterol (19). Sin embargo, cuando los valores de HDL-colesterol y la obesidad fueron tenidos en cuenta mediante análisis

multivariado, se descartó que los triglicéridos pudieran ser considerados como factor de riesgo independiente para la cardiopatía isquémica.

Los análisis de los datos de Framingham (20) indican que los triglicéridos plasmáticos son independientemente predictivos de la incidencia de cardiopatía isquémica en sujetos con bajos niveles de HDL-colesterol (< 35 mg/dl en varones, < 40 mg/dl en hembras) pero no en sujetos con niveles más altos.

La hipertrigliceridemia puede predisponer a la cardiopatía isquémica debido a la aterogenicidad de las lipoproteínas remanentes, tanto de origen dietético (quilomicrones remanentes) como endógeno (remanentes de VLDL). La hiperlipoproteinemia tipo III es claramente una alteración de estas partículas remanentes y se asocia a arteriosclerosis precoz y cardiopatía isquémica. Sin embargo, las placas ateroscleróticas no acumulan triglicéridos, mientras que el contenido en colesterol se correlaciona con el grado de bloqueo arterial.

El aumento de los triglicéridos plasmáticos puede también incrementar el riesgo de cardiopatía isquémica al favorecer la aparición de partículas LDL enriquecidas en apoB, más densas y pequeñas. Así, estas pequeñas partículas LDL enriquecidas en apoB se generarían por medio de la triglicérido lipasa hepática a partir de

lipoproteínas ricas en triglicéridos. La mayor aterogenicidad de las mismas se cree muy posible pero no está totalmente demostrada.

Simultáneamente han aparecido estudios que encuentran asociaciones significativas entre el contenido en apoB de las IDL y la cardiopatía isquémica y entre ésta y el contenido de triglicéridos de las mismas IDL (21).

Los estudios sobre los posibles mecanismos etiopatogénicos de los lípidos y lipoproteínas plasmáticas en la aterogénesis coronaria han sido amplios y numerosos en los últimos años, permitiéndonos un mejor entendimiento de la relación entre ellos y el desarrollo de cardiopatía isquémica.

Sin embargo, aunque la mayor parte de la vida transcurre en el periodo postprandial, es decir, entre la ingesta alimenticia y las 6-8 horas posteriores, la mayoría de estos estudios sobre el metabolismo lipídico han sido llevados a cabo en el estado postabsortivo (ayunas).

Zilversmit (22) fue el primer autor en postular que las partículas remanentes, que desaparecen rápidamente del plasma tras la ingesta, eran aterogénicas ya que podrían ser internalizadas por las células de la íntima

arterial y liberar en su interior una cantidad importante de ácidos grasos con la consiguiente toxicidad para la célula. Si, como él decía, los quilomicrones y las partículas remanentes son aterogénicas, debería centrarse el estudio del metabolismo lipídico en el estado postprandial.

2.- LIPEMIA POSTPRANDIAL:

Durante la situación de ayunas, el sistema de transporte lipídico de un sujeto se encuentra en estado de equilibrio. Pero existen variables individuales en cuanto al mantenimiento de la homeostasis del mismo. Así, cuando este sistema es sometido a un cambio fisiológico, tal como la ingesta de una comida rica en grasas, en un sujeto normolipidémico, la magnitud de la lipemia postprandial obtenida varía ampliamente entre unos y otros (23) reflejando, por tanto, capacidades variables en el metabolismo de la grasa dietética.

Además, la aparición de quilomicrones de nueva formación y que constituyen la lipemia postprandial, provoca cambios significativos en las otras lipoproteínas con las que mantiene, como hemos dicho, un equilibrio dinámico.

Así pues, la lipemia postprandial podría ser un factor importante en el desarrollo de la aterosclerosis, bien directamente mediante lipoproteínas y partículas remanentes ricas en triglicéridos que aparecen en el periodo postprandial, y/o vía el efecto de la misma sobre otras lipoproteínas capaces de desarrollar el proceso aterosclerótico.

2.1.- DIGESTION Y ABSORCION DE GRASAS:

La cantidad de grasa ingerida en la dieta habitual de la civilización occidental oscila entre 50 y 100 gramos al día. La mayoría lo hace en forma de triglicéridos, siendo pequeña la cantidad en forma de ésteres del colesterol (0,5-1 gramos al día) y fosfolípidos. Los triglicéridos contienen ácidos grasos, con una longitud de cadena habitual de más de 14 átomos de carbono, y pueden ser saturados (tales como el palmítico y esteárico) e insaturados (tales como el oleico y linoleico). Los ésteres de colesterol dietético son mezclados con una cantidad similar de colesterol endógeno procedente de la saliva, secreciones gástricas, bilis y células del epitelio intestinal. Los triglicéridos ingeridos con la dieta se absorben en más del 95 %

mientras que el colesterol lo hace sólo en una proporción de 20-50 %.

La emulsificación de los lípidos empieza en el estómago por medios mecánicos a la vez que un inicio limitado de la digestión. La mayor parte de la actividad lipolítica del contenido gástrico es debida a la lipasa secretada desde las células de la parte dorsal de la lengua. Esta lipasa lingual (24) que resiste el pH bajo (25) y la proteólisis de la pepsina (26) es más activa sobre los triglicéridos de cadena media y corta produciendo diglicerolos y ácidos grasos fundamentalmente. La leche materna contiene dos lipasas; una es la lipoprotein-lipasa liberada de las células endoteliales de la glándula mamaria y que no juega probablemente ningún papel en la digestión lipídica; la segunda es una lipasa estimulada por las sales biliares (27). Una lipasa adicional puede secretarse en el estómago (28). Las lipasas extrapancreáticas son de particular importancia en la digestión de la grasa de la leche en el neonato (29).

La emulsificación de los lípidos ingeridos continúa en la porción proximal del intestino. Conforme el quimo va entrando en el duodeno, la hormona enterogastrona es liberada con lo que se reduce la movilidad intestinal y regula el aflujo de quimo según la disponibilidad de las secreciones pancreáticas. La entrada de grasa en el

duodeno junto con la presencia de ácido produce la liberación de la secretina y la colecistoquinina-pancreocimina desde las células de la mucosa intestinal hacia el torrente sanguíneo, alcanzando la vesícula biliar y el páncreas. Esto, en definitiva, hace que se liberen bilis y jugo pancreático que se mezclan con la emulsión duodenal preexistente. Los principales enzimas pancreáticos implicados en la digestión grasa son la lipasa pancreática, la colesterol esterasa y la fosfolipasa. La hormona que regula la secreción de estas enzimas es la colecistoquinina-pancreocimina. Los triglicéridos son hidrolizados progresivamente por la lipasa pancreática formando diglicéridos y posteriormente sn-2-monoglicéridos. Menos del 5 % del total de la grasa ingerida permanece como di o triglicéridos y aproximadamente una cuarta parte es completamente hidrolizada hasta glicerol y ácidos grasos. La hidrólisis de los sn-2-monoglicéridos sólo ocurre probablemente después de la isomerización del ácido graso a la posición sn-1.

La mayor parte del colesterol dietético se encuentra en forma de ésteres de colesterol que son hidrolizados en la luz intestinal por la colesterol esterasa pancreática para formar colesterol y ácidos grasos. Algunos de los fosfolípidos son hidrolizados por

las fosfolipasas. Los productos finales de la hidrólisis lipídica previos a la absorción son los ácidos grasos, monoglicéridos, algunos di y triglicéridos, colesterol y fosfolípidos, fundamentalmente lisolectina (30). Estos productos finales, sin embargo, son muy poco solubles en agua y necesitan la solubilización micelar por medio de los ácidos biliares para que ésta pueda realizarse. Así es como se permite su transporte hacia las células de la mucosa intestinal.

Los lípidos entran en las células intestinales por difusión pasiva (31) y son rápidamente esterificados dentro de las mismas, manteniendo así un gradiente de concentración favorable entre el lumen intestinal y el interior de éstas (32). A diferencia de lo que ocurre en la mucosa ileal, la cantidad de sales biliares captadas por la mucosa yeyunal es baja y regresan a la luz intestinal para la formación de nuevas micelas.

Un proceso mediado por una proteína puede estar implicado en el transporte de ácidos grasos a través de las microvellosidades de las células intestinales. Una proteína transportadora de ácidos grasos se ha aislado y parcialmente caracterizado en las microvellosidades de la membrana yeyunal y en membranas de hepatocitos de rata (33,34). También ha sido propuesta una molécula específica transportadora del colesterol (35).

Una vez dentro del enterocito, el destino siguiente de los ácidos grasos depende de la longitud de su cadena. Los que contienen menos de 10-12 átomos de carbono pasan directamente desde las células de la mucosa intestinal -sin reesterificación- a la circulación portal. Ahí, se unen a la albúmina y son transportados como ácidos grasos libres al hígado y otros tejidos. El glicerol libre resultante de la hidrólisis lipídica, que se hace rápidamente soluble en agua, es también transportado por la circulación portal. Los ácidos grasos que contienen más de 12 átomos de carbono son reesterificados a triglicéridos en las células de la mucosa intestinal. La mayoría del colesterol absorbido es también esterificado en las propias células epiteliales.

2.2.- PRODUCCION DE QUILOMICRONES:

Dentro de las células del epitelio intestinal, los triglicéridos y colesterol absorbidos son reesterificados y "empaquetados" en monocapas de fosfolípidos y apoproteínas para formar las lipoproteínas de mayor tamaño, los quilomicrones.

Una vez han cruzado la membrana del enterocito, los ácidos grasos libres se unen a una

proteína que enlaza a los mismos y que tiene una gran afinidad por los ácidos grasos de cadena larga (36). Esta, facilita el transporte de los ácidos grasos desde el borde en cepillo de la membrana, a través del citosol (37), hasta el retículo endoplásmico liso para su esterificación a triglicéridos, ésteres de colesterol y glicerofosfolípidos. De esta manera, esta proteína transportadora previene la acumulación de ácidos grasos libres en el citoplasma a niveles potencialmente tóxicos para la célula.

Para que se produzca la síntesis de triglicéridos, el ácido graso debe ser activado a su derivado CoA por medio del enzima ácido graso de cadena larga:CoA ligasa que se encuentra en el retículo endoplásmico al igual que el resto de los enzimas que catalizan las siguientes reacciones. El segundo paso en la síntesis de los triglicéridos es la esterificación de los acyl-CoA y utiliza dos vías alternativas: la del glicerol-3-fosfato y la de los monoglicéridos, cuantitativamente más importante. Por medio de ésta, los sn-2-monoglicéridos, principales productos de la acción de la lipasa pancreática en el lumen intestinal que pasan a los enterocitos, son acetilados a sn-1,2-diglicéridos (38) o sn-2,3-diglicéridos y eventualmente a triglicéridos.

Los enzimas necesarios para la biosíntesis de los triglicéridos, ácido graso de cadena larga:CoA ligasa, monoglicerol transferasa y triglicerol transferasa, están localizadas en la membrana interior del retículo endoplásmico liso y son particularmente abundantes en los enterocitos que se encuentran cerca de las crestas vellosas, mientras que su actividad está claramente disminuida en aquellos enterocitos que constituyen las criptas (39).

La fosfatidilcolina (lecitina) es el principal fosfolípido de los quilomicrones, formando aproximadamente un 50 % de la monocapa superficial de los mismos (40). Los grupos acilos de la fosfatidilcolina de los quilomicrones no reflejan la composición de los ácidos grasos de la dieta como ocurre con los triglicéridos (41). Tanto la fosfatidilcolina de la dieta como la biliar y la plasmática contribuyen potencialmente a la síntesis final de fosfatidilcolina que formará parte de los quilomicrones.

Los ésteres de colesterol y el colesterol provienen de la síntesis de novo en el enterocito o del colesterol absorbido desde la luz intestinal. La HMG-CoA reductasa, el enzima limitante para la formación de novo de colesterol dentro del enterocito, fue demostrada tanto en los microsomas como en las mitocondrias (42). La

actividad de este enzima es mayor en los enterocitos de las criptas del ileon (43).

La fracción de colesterol relacionada con la lipemia postprandial es la que deriva de la ingesta dietética y de las fuentes endógenas del mismo tales como la bilis. Este colesterol es en gran parte reesterificado dentro del enterocito. Sin embargo las características de esta reacción de esterificación son confusas. Algunos investigadores sugieren que el mecanismo de reesterificación es simplemente el inverso de la hidrólisis de los ésteres de colesterol que cataliza la esterasa de colesterol del jugo pancreático. El enzima que se encuentra en las células mucosas presenta unas propiedades semejantes a la colesterol esterasa pancreática. Esta, hidroliza los ésteres de colesterol en el pH neutro o básico que se encuentra en el duodeno, pero a pH 5-6 cataliza la reesterificación (44) lo cual sugeriría que este enzima juega un papel fundamental en la esterificación del colesterol en la mucosa intestinal (45). Sin embargo, no se han podido demostrar aumentos en los requerimientos de ATP y CoA, ni que la separación pancreática causara una disminución en la esterificación intestinal de colesterol ni un cambio en el cociente colelesterol libre a esterificado en la linfa mesentérica

(46). La colesterol esterasa encontrada en las preparaciones de enterocitos ha sido incluso considerada como un contaminante inespecífico de origen luminal (47). Otro enzima que esterifica el colesterol, la acil-CoA:colesterol acil transferasa (ACAT) está presente en la fracción microsómica de las células de la mucosa intestinal. Su acción es CoA dependiente y ha sido demostrada en varias especies animales (48) incluyendo el hombre (49). La actividad de la ACAT está concentrada fundamentalmente en los enterocitos de las crestas vellosas del yeyuno e ileon proximal y puede ser modificada por cambios dietéticos (50). El pH óptimo para la ACAT es de aproximadamente 7.0 y el oleoil-CoA es el sustrato preferido para la reacción de acilación. Algunos estudios sugieren que la ACAT esterifica la mayoría del colesterol dietético (51) y determina, asimismo, la cantidad de colesterol que se absorbe (52). Se ha propuesto que la absorción de colesterol requiere a la colesterol esterasa pancreática y a la ACAT; la primera actuaría principalmente en la hidrólisis intraluminal de los ésteres de colesterol y en la entrada de éste a través de la membrana del enterocito; la segunda produciría la esterificación del colesterol dentro del enterocito (53). Sin embargo no deja de ser una hipótesis ya que recientemente se ha observado que la inhibición selectiva

de la ACAT, manteniendo la actividad de la colesterol esterasa, no causa una reducción en la absorción de colesterol ni en su esterificación (54).

2.3.- SINTESIS DE APOPROTEINAS EN EL ENTEROCITO:

La mayoría de las apoproteínas de los quilomicrones son sintetizadas por el enterocito en donde son combinadas con los lípidos intestinales para formar los quilomicrones. La inhibición de la síntesis de proteínas hace disminuir la absorción de lípidos y la formación de quilomicrones.

La principal apoproteína de los quilomicrones es la apo B (B-48). Esta es sintetizada en los microsomas del enterocito y glucosilada en el aparato de Golgi. Cualquiera que sea el estado de absorción siempre existe una cierta concentración de apo B dentro del enterocito. Parece ser que la apo B es sintetizada en el retículo endoplásmico rugoso, transferida al liso e incorporada a los quilomicrones nacientes. Estos pasarían a las cisternas de Golgi desde donde atravesarían por exocitosis la membrana plasmática mediante vesículas (55).

La importancia de la síntesis de apo B para la absorción lipídica y la formación de quilomicrones puede demostrarse al estudiar la abetalipoproteinemia,

entidad autosómica recesiva. En este caso, los quilomicrones, VLDL y LDL están completamente ausentes. Los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos están muy disminuidos y existe malabsorción de lípidos, deficiencia de vitamina E, alteraciones neurológicas y acantocitosis (56). Partículas de HDL grandes, ricas en apo E asumen la función de las LDL regulando la homeostasis del colesterol vía el receptor LDL (57,58). La apo B está ausente del enterocito tanto en el estado postabsortivo como el postprandial (59). La parte apical de los enterocitos está cargada de gotas de lípidos. En la abetalipoproteinemia no sólo falta la apo B en el enterocito sino también la apo A-I, tanto en el estado postabsortivo como postprandial. Por contra, la apo A-IV sí que está presente y se incrementa en el estado postprandial (59), lo cual sugiere que la síntesis intestinal de apo A-I y apo A-IV están sujetas a diferentes mecanismos de regulación.

En la deficiencia de apo B-100, síndrome más recientemente descrito, también existe una importante reducción plasmática de LDL y colesterol. Sin embargo, la absorción intestinal de lípidos, la formación de quilomicrones y la síntesis de apo B-48 no está alterada (60,61). Esta entidad sugiere que existen diferentes controles genéticos para la apo B-100 y la apo B-48.

Podrían ser productos de diferentes genes o diferentes productos postranscripcionales de un mismo gen (62).

La apo A-I ha sido encontrada tanto en los enterocitos de rata como en los humanos por medio de técnicas de inmunofluorescencia. Se ha demostrado que la misma se sintetiza en el intestino y no deriva de la circulación. Durante la absorción grasa, la síntesis de la misma en los enterocitos del yeyuno no parece mostrar grandes cambios (63). Cambios prolongados en el flujo transmucoso de triglicéridos tampoco tienen efectos sobre la síntesis de apo A-I (64). No se ha descrito por el momento la deficiencia de la misma y no se sabe tampoco si un defecto en su síntesis produciría una malabsorción lipídica. En la enfermedad de Tangier, en la que la deficiencia plasmática de HDL se debe a un rápido catabolismo de la apo A-I, la mucosa intestinal sí contiene apo A-I (65).

La apo A-II también ha sido encontrada en las células intestinales y los aminoácidos marcados radiactivamente son incorporados a la misma en el enterocito humano (66).

La apo A-IV es la tercera apoproteína en importancia de los quilomicrones, originada en el intestino. Consta de 391 residuos de aminoácidos. En

humanos, ha sido demostrada en los quilomicrones plasmáticos que siguen a una sobrecarga grasa por vía oral, así como en los quilomicrones de sujetos hipertriglicéridémicos (67). Los niveles de apo A-IV aumentan tras la ingesta lipídica desde 40 a 50 mg dl⁻¹ con un 75 % de la misma en la fracción de densidad >1,21 g ml⁻¹ y el resto asociado a las HDL (68). Durante la absorción lipídica, el mRNA para la apo A-IV aumenta (69). La distribución de la misma que entra en el compartimento plasmático con los quilomicrones parece ser dependiente de la lipólisis de éstos. Así, la apo A-IV se transfiere desde los quilomicrones recientemente formados a las HDL mediante la lipólisis de los primeros (70).

La apoproteína-E es fundamentalmente sintetizada en el hígado y una pequeña proporción en el intestino. Su principal misión es la de hacer que los quilomicrones remanentes sean reconocidos por su receptor. En su paso de la linfa al plasma, la proporción de la misma aumenta desde el 4 % del contenido proteico del quilomicron hasta el 20-30 % (71) debido a la transferencia desde otras lipoproteínas circulantes (72). La apo E se produce también en tejidos extrahepáticos tales como el cerebro, músculo, ovarios, riñón, bazo y glándulas adrenales (73). Como se ha comentado, es la encargada del metabolismo de las partículas remanentes en

el hígado al hacer que éstas sean reconocidas por su receptor específico (66).

Las apolipoproteínas C-I, C-II y C-III constituyen entre un 25 y 50 % de las proteínas de los quilomicrones postprandiales del plasma humano (74). Se cree que el intestino produce menos de un 10 % de las apo C, siendo el hígado el lugar principal de su síntesis (75). Las apo C se transfieren rápidamente desde otras lipoproteínas tales como las HDL a los quilomicrones. La apo (a) parece asociarse así mismo con los quilomicrones (76).

La absorción grasa y la formación de quilomicrones tiene lugar fundamentalmente en el yeyuno. En los enterocitos, la grasa de la dieta absorbida entra a formar parte de los quilomicrones que contienen una parte interna con triglicéridos y ésteres de colesterol y una capa superficial con fosfolípidos, colesterol libre y apoproteínas. Los quilomicrones pasan desde el aparato de Golgi al espacio intracelular desde donde alcanzan la linfa intestinal, pasan por el conducto torácico y entran en la circulación general a través de la vena subclavia para desencadenar la lipemia postprandial. Son las lipoproteínas más grandes con un diámetro entre 30 y 500 nm, una densidad $< 0,96 \text{ g ml}^{-1}$, y un índice de flotación

(S_r) > 400-40.000. El tamaño y composición de los mismos depende del contenido graso de la comida ingerida. La ingestión de pequeñas cantidades de grasa o fosfolípidos resulta en la producción de quilomicrones pequeños similares a los observados en ayunas (77).

2.4.- LIPOLISIS DE LOS QUILOMICRONES Y FORMACION DE LAS PARTICULAS REMANENTES:

Los quilomicrones empiezan a aparecer en el plasma dentro de la primera hora tras la ingesta y normalmente desaparecen del compartimento plasmático 5-8 horas después de la última comida. El catabolismo de los quilomicrones se produce en dos etapas. La primera está relacionada con la acción de la lipoprotein-lipasa que se encuentra en los tejidos extrahepáticos y que conduce a la formación de partículas depleccionadas de triglicéridos denominadas "remanentes". La segunda etapa consiste en la captación de los remanentes de quilomicrones por medio de un receptor que se localiza fundamentalmente en el hígado.

Una vez formados, los quilomicrones sufren una rápida modificación perdiendo algunos de sus componentes y uniendo otros a su estructura. La apo B-48 permanece como parte integral de la partícula, mientras que las apoproteínas A-I, A-II y A-IV dejan el quilomión

para entrar en las HDL. Las apolipoproteínas C-I, C-II, C-III y E son transferidas a los quilomicrones desde las VLDL y HDL (78). Los triglicéridos de los quilomicrones son hidrolizados por la lipoprotein-lipasa, una enzima extrahepática activada por moléculas relacionadas con el heparan-sulfato, que se encuentra en la superficie endotelial de los tejidos extrahepáticos (79). Los ácidos grasos libres resultantes y el glicerol desaparecen rápidamente del plasma. La lipólisis de estos quilomicrones es inhibida en su totalidad en ausencia de lipoprotein-lipasa (80). La apo-C actúa como un activador específico de este enzima.

Los principales lugares de acción de la lipoprotein-lipasa en el ser humano son el tejido adiposo, músculo esquelético, miocardio y glándula mamaria. Se sabe que estos tejidos captan los triglicéridos con vistas a almacenarlos (tejido adiposo), oxidarlos (muscular) o segregarlos (mamario). La cantidad de ácidos grasos liberados depende del estado nutricional. En animales bien alimentados los ácidos grasos son principalmente almacenados en el tejido adiposo; en el estado de ayunas, la mayor parte de éstos son rápidamente oxidados. La apoproteína C-III parece tener un papel regulador en el aclaramiento de las partículas remanentes ya que puede

inhibir la acción activadora de la apo C-II (81), inhibir a la lipoprotein-lipasa (82,83) y a la lipasa hepática, y retrasar la captación hepática mediada por receptor de los quilomicrones remanentes (84,85). Así pues, el enlace de los quilomicrones remanentes a los receptores hepáticos parece requerir la previa disociación de la apo C-III. Sólo la apo B-48 y la apo E no se disocian desde la partícula de quilomicrón original y permanecen en ella durante su catabolismo hasta los remanentes y posterior captación por el hígado. La apo A-I, A-II, A-IV y C son transferidas durante su catabolismo, principalmente a las HDL. Es decir, cuando el quilomicrón naciente se transforma en una partícula remanente, la acción de la lipoprotein-lipasa produce la hidrólisis de los triglicéridos y por la disociación de diversos componentes de la superficie del mismo, la partícula de quilomicrón pierde alrededor del 95 % de su masa original.

Un segundo enzima relacionado potencialmente con el catabolismo de los quilomicrones es la lipasa hepática, también denominada triglicérido-lipasa hepática (79). Mientras que su papel en el catabolismo de las HDL está claramente determinado, su acción en el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos es menos conocido (79). Existen muchos datos que sugieren que la lipasa hepática está relacionada con el metabolismo de

los remanentes de las VLDL (86,87,88,89,90). Podría ocurrir que la lipasa hepática catalizase la metabolización de los triglicéridos y/o fosfolípidos producidos por la acción de la lipoprotein-lipasa para permitir su interacción con los receptores hepáticos. En este sentido, se ha comprobado que la inhibición de la lipasa hepática hace que aparezca la apo B-48 en las LDL, lo cual sugeriría un retraso en la metabolización de las lipoproteínas de origen intestinal (91).

2.5.- ACLARAMIENTO DE LOS REMANENTES DE QUILOMICRONES POR EL HIGADO:

El hígado capta los quilomicrones circulantes por un proceso mediado fundamentalmente por un receptor de alta afinidad. Normalmente, la captación de las lipoproteínas ricas en colesterol, remanentes de quilomicrones, de VLDL y LDL, se realiza a través de dos tipos independientes de receptores. El primero sería el receptor para los remanentes de los quilomicrones, cuyo ligando sería la apoproteína E (74). El segundo es el receptor de las LDL que enlaza a la apo B y apo E (92). La actividad del receptor LDL es suprimida cuando aumenta el contenido hepático de colesterol tras ingesta del mismo (93), cuando se ingieren triglicéridos saturados (94) o

tras la administración de ácidos biliares (95). Sin embargo, la actividad del receptor aumenta cuando disminuye el contenido hepático de colesterol tras administración de agentes que inhiben la síntesis hepática del mismo (96), por incremento de la eliminación de ácidos biliares por "by-pass" biliar o administración de secuestrantes de ácidos biliares (95). El receptor de los remanentes de los quilomicrones no parece verse regulado de la misma forma.

La apoproteína E parece ser el principal ligando para la captación de los remanentes de quilomicrones y VLDL (97). Los remanentes de quilomicrones sin apo E son captados por el hígado en una cantidad tres veces inferior que las partículas nativas (98).

El aclaramiento de los remanentes de quilomicrones parece ser independiente de la cantidad de los mismos formados ya que la heparina, que activa la lipoprotein-lipasa y la lipasa hepática, no produce un incremento en el aclaramiento de los mismos (98). Usando la misma metodología pudo observarse que el aclaramiento de los remanentes de quilomicrones era estimulado por el estradiol (99).

Además de los hepatocitos, otras células distintas del parénquima hepático pueden captar remanentes de quilomicrones en una cantidad variable (95) que puede

llegar a ser significativa (100). Sin embargo, la mayor contribución en este sentido parece venir de las células parenquimatosas hepáticas.

2.6.- EFECTO DEL CATABOLISMO DE LOS QUILOMICRONES SOBRE LAS OTRAS LIPOPROTEINAS:

La aparición de los quilomicrones en la circulación y su catabolismo tienen un gran impacto sobre el resto del sistema de transporte lipídico. Se estima que los quilomicrones transportan un 50 % de la apo A-I y 30 % de la apo A-II totales plasmáticas (101) y podrían contribuir en su totalidad al pool plasmático de los fosfolípidos de las HDL (102). Estos componentes de superficie no son únicamente importantes como fuente de la masa de HDL sino que también pueden influir en la propia estructura de las HDL. Los fosfolípidos de los quilomicrones son transferidos a la HDL₂ y HDL₃, disminuyendo de esta manera su densidad (103,104). Aunque hay un aumento de apo A-I y apo A-II en la fracción HDL, el contenido total de estas apolipoproteínas permanece invariable a lo largo de toda la lipemia lo cual sugiere que existiría una interconversión desde especies de HDL preexistentes o formación de nuevas partículas con el mismo contenido de apo A-I y apo A-II que las partículas

preexistentes (103). La transferencia de fosfolípidos y apo C desde los quilomicrones a las HDL₃ preexistentes se cree que inicia la conversión de las mismas hacia HDL₂ (105). Las HDL₃ enriquecidas en fosfolípidos son ávidas aceptoras de colesterol procedente de otras lipoproteínas y probablemente de las membranas celulares siendo el principal sustrato para la acción de la lecitin-colesterol-aciltransferasa (LCAT), debido a la existencia de lecitina y colesterol en las mismas. La actividad de la LCAT está aumentada durante la lipemia postprandial (106) y la formación de ésteres de colesterol en las HDL₃ sería la que conduciría a la formación de las HDL₂. El aumento en la actividad postprandial de la LCAT podría ser debido al incremento de su sustrato en las HDL. Sin embargo, se sabe que la LCAT actúa directamente sobre otras lipoproteínas distintas de la HDL (107) y podría actuar directamente sobre los quilomicrones.

Un segundo mecanismo importante por el que los quilomicrones pueden alterar la estructura y la distribución de las subfracciones de las HDL estaría en relación con el cambio de lípidos neutrales y la lipasa hepática (108). Así, los triglicéridos de los quilomicrones entrarían a formar parte de la estructura de las HDL con una pérdida concomitante de ésteres de colesterol que pasarían desde las HDL a los quilomicrones;

ambas acciones estarían catalizadas por la acción de proteínas de transferencia lipídica (108). Cuanto mayor sea la lipemia postprandial mayor será el enriquecimiento en triglicéridos de las HDL₂ a expensas de los ésteres de colesterol (104). Estas HDL₂ enriquecidas en triglicéridos son convertidas "in vitro" a HDL₃ por acción de la lipasa hepática. Los individuos con una pronunciada lipemia alimentaria tendrían además, a las 12-15 horas tras la ingesta, un descenso en las HDL₂ y un incremento en las HDL₃ (104).

En resumen, el metabolismo de los quilomicrones puede interferir con los niveles de HDL₂ de dos maneras: (a) la lipólisis de los quilomicrones, aportando fosfolípidos y apolipoproteínas solubles, puede conducir a la formación de HDL₂; y (b) el acúmulo en el torrente circulatorio de quilomicrones sería una fuente de triglicéridos para ser transferidos a las HDL₂, produciéndose la pérdida de las mismas por medio de la acción de la lipasa hepática.

2.7.- DETERMINANTES DE LA LIPEMIA POSTPRANDIAL:

En los sujetos normolipidémicos, la magnitud de la lipemia postprandial muestra las

variaciones interindividuales más grandes del transporte lipídico igualada tan sólo por los niveles en ayunas de HDL₂ (23,109). La lipemia postprandial se relaciona directamente con el nivel basal de triglicéridos (110,23,109) que, en suma, se relaciona inversamente con la proporción del metabolismo de los quilomicrones (110). Esto conduce a la especulación de que la alteración en el aclaramiento de los triglicéridos de los quilomicrones refleje un mecanismo de competición de los mismos con las VLDL ya que ambos competirían por la acción de la lipoprotein-lipasa. Además, la magnitud de la lipemia postprandial tendría una relación inversa con la actividad de la lipoprotein-lipasa en el plasma postheparínico (109,111). La lipoprotein-lipasa es la enzima limitante en el catabolismo de las VLDL en los humanos (89,112,113).

Durante la lipemia alimentaria, las partículas con $S_r > 400$ y $S_r < 400$ circulan en cantidad aumentada en el plasma (114,115). No se conoce con seguridad si este espectro continuo contiene quilomicrones en diferentes estadios de delipidación. Esta mezcla de partículas contiene también VLDL cuya secreción hepática es estimulada debido al aumento de ácidos grasos procedentes de la lipólisis de los quilomicrones. Es posible que obtengamos más información referente a la cuantificación de la contribución intestinal y hepática a

este proceso en la medida en que se vaya conociendo la distribución de la apo B-48 en la fase postprandial. Todas estas partículas compiten, sin embargo, para ser hidrolizadas por la lipoprotein-lipasa y posiblemente, en alguna medida, por la lipasa hepática.

La lipemia postprandial se relaciona también directamente con los niveles en ayunas de la apo B (23) y existe asimismo una fuerte relación directa con los niveles basales de apo E. Esto sugiere que la lipemia postprandial puede ser influida por diferentes factores según el sujeto.

Es interesante observar que la proporción en que las lipoproteínas ricas en triglicéridos son aclaradas en el estado postprandial parece no afectar la velocidad de aclaramiento de los remanentes de quilomicrones (98).

El ejercicio físico puede, así mismo, alterar la magnitud de la lipemia postprandial. En dos sujetos seguidos durante tres años, la lipemia postprandial disminuyó o se incrementó en respuesta al ejercicio, en relación con cambios recíprocos en los niveles basales de HDL₂ (23).

2.8.- LIPEMIA POSTPRANDIAL Y ATEROGENESIS:

La lipemia postprandial puede contribuir de una manera importante al desarrollo de la aterogénesis. La mayor parte de la vida se pasa en el estado postprandial, periodo de tiempo comprendido entre la ingestión alimenticia y las 6-8 horas posteriores. La lipemia postprandial puede afectar directamente el proceso aterogénico mediante la aparición de lipoproteínas propias del estado postprandial o indirectamente, mediante su efecto sobre otras lipoproteínas causantes del proceso aterogénico tales como las LDL y las HDL. Se citan además otros posibles mecanismos: por ejemplo, la lipemia postprandial produciría cambios en la función de las plaquetas que favorecería la trombosis vascular (115).

Si la lipemia postprandial tiene un papel directo en la aterosclerosis, la siguiente cuestión sería saber qué lipoproteínas serían las causantes de la misma, los quilomicrones, los quilomicrones parcialmente hidrolizados o los remanentes de quilomicrones depleccionados de triglicéridos. Los quilomicrones intactos, no hidrolizados, no parecen ser aterogénicos. Como se demuestra en la deficiencia familiar de lipoprotein-lipasa que cursa con elevación importante de

los quilomicrones y no parece tener un aumento de la incidencia de aterosclerosis. El endotelio vascular no es permeable a los quilomicrones y éstos permanecen únicamente en el compartimento plasmático. La lipoproteinlipasa ha sido detectada en las capas íntima y media de la aorta (117), siendo las células musculares lisas su mayor fuente dentro de la pared arterial (118). Con la hidrólisis de los triglicéridos, los ésteres de colesterol de los quilomicrones, aterogénicos, pueden ser liberados en la pared arterial (117,119). Las arterias coronarias de corazones de rata perfundidos son capaces de aclarar e hidrolizar ésteres de colesterol de los quilomicrones (120). Las células del endotelio vascular bovino enlazan los quilomicrones a través de un receptor específico de membrana. Como resultado de este enlace, los lípidos, pero no las apolipoproteínas, son internalizados e hidrolizados (121). En el conejo alimentado con colesterol, sin embargo, el paso directo de los ésteres de colesterol desde los quilomicrones a la aorta es despreciable cuando se compara con el derivado de otras lipoproteínas (122), siendo las partículas más pequeñas las causantes del máximo aflujo (123). Es, sin embargo, posible que la hipercolesterolemia importante en estos animales produzca la supresión de la actividad del receptor celular de superficie.

La lipemia postprandial podría ser también aterogénica de una manera indirecta mediante la modificación de otras lipoproteínas relacionadas con la aterosclerosis tales como las LDL y las HDL. La magnitud de la misma se relaciona directamente con los niveles plasmáticos de apo B (23) reflejando probablemente que un sujeto con una tolerancia grasa deficiente tendería a hiperproducir lipoproteínas que contienen apo B. En individuos normolipidémicos, los niveles de HDL₂ y la magnitud de la lipemia postprandial muestran, entre todos los parámetros del transporte lipídico, la variabilidad más grande entre individuos (109), teniendo además una fuerte relación inversa entre ambos (23). Se ha demostrado un mecanismo mediante el cual se produce la pérdida de HDL₂ como resultado de una pronunciada lipemia postprandial (104). Los niveles de HDL₂ tienen una relación inversa con la enfermedad coronaria al menos de una forma tan importante como otros factores de riesgo coronario conocidos (124). Si estas partículas HDL₂ no fuesen protectoras "per se", sí que serían un indicador de una capacidad individual para aclarar del plasma lipoproteínas postprandiales potencialmente aterogénicas.

2.9.- PRUEBAS DE TOLERANCIA GRASA:

Para cuantificar la lipemia postprandial se han descrito varias pruebas de tolerancia a la grasa. Una de ellas (23) utiliza una comida consistente en 350 ml de un batido de crema (39,5 % de grasa), 2 cucharadas soperas de jarabe con sabor de chocolate, 1 cucharada de azúcar y otra de leche desnatada, con un total de 1400 kilocalorias, distribuidas en un 3 % de proteínas (9,5 g), 14 % de hidratos de carbono (48 g) y 83 % de grasas (130 g); el contenido en colesterol es de 480 mg y la relación de ácidos grasos poliinsaturados/saturados de 0.06. Esta comida de prueba se suele administrar por la mañana, después de 14 horas de ayuno desde la última cena del día anterior. No se ingiere etanol durante el día anterior a la misma. Se extrae una muestra de sangre en ayunas (0 horas) e inmediatamente se ingiere la comida de prueba en aproximadamente 5 minutos, extrayéndose nuevas muestras sanguíneas a las 2, 4, 6, y 8 horas. Durante todas estas horas sólo se puede ingerir agua. Normalmente la comida es bien tolerada y no suelen aparecer náuseas, vómitos, diarrea o signos de esteatorrea. La magnitud de la lipemia postprandial se cuantifica como el área bajo la curva

dependiente del nivel de triglicéridos, normalizada para las 0 horas según la siguiente fórmula:

$$\text{Lipemia postprandial} = 2(n_2 + n_4 + n_6) + n_8 - 7 n_0,$$

donde la lipemia postprandial se expresa en mg dl^{-1} de plasma, 8-h del área de triglicéridos, y $n_0 - n_8$ son los valores plasmáticos de triglicéridos obtenidos en las diferentes horas tras la ingesta de la comida (23). Existe, como ya se ha expresado anteriormente, una gran variabilidad entre los diferentes sujetos considerados como normolipidémicos en el estado postabsortivo (ayunas).

La vitamina A también ha sido utilizada para estudiar el metabolismo de los quilomicrones y la capacidad de aclaramiento de los lípidos postprandiales (124,111). En la mucosa intestinal, el retinol absorbido es inicialmente esterificado con ácido palmítico y se incorpora a los quilomicrones (125). Una vez los quilomicrones remanentes son aclarados por el hígado, los ésteres de retinol son transferidos al retículo endoplásmico (126) y allí son almacenados o ressegregados como retinol no esterificado que se une a una proteína transportadora del retinol (125). Así, a diferencia de los ésteres de colesterol de los quilomicrones, la vitamina A no es ressegregada junto con las VLDL. Sin embargo, durante

la circulación de los quilomicrones, los ésteres de retinol son, al igual que los triglicéridos y los ésteres de colesterol, sometidos a una transferencia, mediada por una proteína, a otras lipoproteínas. Doce horas después de la ingesta, un 10-15 % del palmitato de retinol se encuentra en otras lipoproteínas distintas de los quilomicrones en sujetos normolipidémicos (128,129). Existe una mayor transferencia en individuos con lipemia pronunciada y niveles muy disminuidos de HDL (104,109). El intercambio de lípidos durante la lipemia postprandial se cree que debe ser particularmente activo ya que la lipólisis mejora la actividad de las proteínas de intercambio de lípidos neutros (130,131). Tanto las pruebas de sobrecarga grasa para los triglicéridos como los que utilizan la vitamina A, llevados a cabo durante un periodo de aproximadamente 8 horas, son altamente reproducibles y nos dan datos comparables (23,111).

La apo B-48, un constituyente no intercambiable derivado de las partículas intestinales, parece que puede ser un trazador muy útil de las partículas lipoproteicas derivadas del intestino (132). De esta manera pudo observarse que una subfracción de las β -VLDL, de procedencia intestinal, era muy eficaz en el aporte de colesterol a los macrófagos (133). Asimismo,

servió también para demostrar el papel de la lipasa hepática en el catabolismo de las lipoproteínas de origen intestinal (91).

HIPOTESIS DE TRABAJO

La aterosclerosis coronaria es la causa más importante de cardiopatía isquémica, entidad responsable de la principal tasa de mortalidad en los países industrializados. En España, existe evidencia de que la mortalidad por cardiopatía isquémica ha aumentado progresivamente en los últimos años (133). La prevención de la misma está considerada actualmente como un objetivo prioritario en los programas de salud pública de los Estados Unidos y numerosos países europeos (134,135). Evidentemente, la puesta en marcha y el desarrollo de todos estos programas pasa por una prevención de la aterosclerosis coronaria.

Clásicamente se reconocen una serie de factores de riesgo: edad, sexo masculino, hipercolesterolemia (aumento del colesterol transportado por las LDL), hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes mellitus, bajo nivel de HDL-colesterol, obesidad, falta de ejercicio físico, personalidad de tipo A, hiperuricemia, hiperfibrinogenemia, etc. La puesta en marcha de programas de prevención de la cardiopatía isquémica modificando o anulando los factores mencionados ha proporcionado ya en algunos países un significativo descenso de la morbilidad y mortalidad atribuible a este proceso (136).

Sin embargo, a pesar de los notables avances realizados en este campo, con los factores de riesgo actualmente conocidos puede explicarse, aproximadamente, sólo la mitad de todos los casos de cardiopatía isquémica que se diagnostican (137). Quedan, por tanto, junto con una evidente predisposición genética, otros muchos factores aún mal identificados y pendientes de estudio.

En este sentido, comienzan a desvelarse varios factores relacionados, unos con la coagulación sanguínea y otros con nuevos aspectos del metabolismo lipídico, tales como la caracterización de nuevos subgrupos de lipoproteínas, cuantificación de algunas apoproteínas, aislamiento y purificación de lipoproteínas alteradas o químicamente modificadas, etc. El valor predictivo para el riesgo coronario de las apoproteínas A-I y A-II ha sido demostrado por investigadores de la Clínica Mayo (138,139), haciendo notar su superioridad a las clásicas determinaciones de lípidos. En otro estudio, Fager y cols. (140) llegaron a la conclusión de que la Apo A-II y los niveles de triglicéridos identificaban, mejor que cualquier otro parámetro, a los pacientes con aterosclerosis coronaria. El polimorfismo de la Apo E ha sido objeto de numerosos estudios (141), demostrando la capacidad aterógena de algunas isoformas de esta

apoproteína presentes en las partículas de densidad intermedia (IDL), cuya elevación en sangre es otro factor de riesgo coronario recientemente identificado. Por otra parte, Sniderman y cols. (142) han podido demostrar, en pacientes con aterosclerosis coronaria y niveles normales de colesterolemia, una concentración elevada de Apo B en las lipoproteínas de baja densidad. Otros autores (143) han puesto igualmente de manifiesto que, en sujetos normocolesterolémicos, la hiperproducción de la Apo B se asocia con aterosclerosis y aparición de xantomas tendinosos. Es decir, con un estudio rutinario de los lípidos plasmáticos se habrían obtenido resultados normales y no hubiera sido posible identificar el aumento aislado de Apo B cuyo poder aterógeno es bien conocido.

Como acabamos de señalar, diversos grupos de investigadores están estudiando las variaciones de HDL, Apo A-I, A-II y Apo B en las LDL, variaciones de la Apo E, etc., en sujetos con valores plasmáticos de colesterol total y triglicéridos considerados dentro de los límites normales, detectándose en muchos casos anomalías significativas de las fracciones mencionadas. Se piensa que dichas anomalías contribuyen a elevar el riesgo coronario ya que facilitan la progresión del proceso ateroscleroso. La concreción de estos nuevos factores de

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL

El estudio se llevó a cabo en varones y hembras sobrevivientes a infarto de miocardio (IM), con edades comprendidas entre 40 y 70 años, sin antecedentes familiares de dislipemias y en los que no se encontró factores de riesgo coronario conocidos (tensión arterial < 160/95, glucemia basal < 120 mg/dl, colesterol < 240 mg/dl, triglicéridos < 250 mg/dl, HDL-C > 35 mg/dl, fumadores < 10 cigarrillos/día, índice de masa corporal < 30 kg/m²).

Para ello, se revisaron en el archivo central de historias clínicas del Hospital Clínico Universitario de Valencia 1.987 episodios clínicos acaecidos entre los años 1.982 y 1.986, en los cuales existía el diagnóstico de IM tras revisión de la historia clínica, signos electrocardiográficos y datos bioquímicos.

De éstos, se seleccionaron 50 sujetos que no tenían evidencia, a la vista de la historia clínica y análisis bioquímicos incluidos en la misma, de ningún factor de riesgo coronario.

Estas 50 personas fueron visitadas en la policlínica de Endocrinología de dicho centro hospitalario donde se

sometieron a un protocolo clínico-analítico para descartar aquéllos factores de riesgo existentes y que no hubiesen sido reflejados en su historia clínica. Las determinaciones analíticas se realizaron después de los tres meses del IM para evitar la alteración lipídica que acontece en el momento agudo del infarto y unos meses después, ya que se ha demostrado, entre otras circunstancias, un descenso de las HDL-C durante los tres meses siguientes al mismo (145).

Según este protocolo, pudimos seleccionar a 10 sujetos (8 varones y 2 hembras) que cumplieran todos los requisitos establecidos anteriormente. Estas diez personas tenían además evidencia coronariográfica de una obstrucción mínima del 75 % de un vaso coronario principal por lo menos.

Por otra parte, se estudiaron 10 sujetos sanos (6 varones y 4 hembras), con edades similares a las del grupo de sobrevivientes a IM, clínicamente sanos, con exploración física normal y cuyas determinaciones analíticas fueron asimismo normales.

Todos los sujetos seleccionados fueron sometidos a una prueba de tolerancia grasa.

- PRUEBA DE TOLERANCIA GRASA:

Para determinar la magnitud de la lipemia postprandial y la variación de los parámetros lipídicos tras una ingesta grasa entre ambos grupos de sujetos, se les sometió a un desayuno de prueba de 1.041 kcal. compuesto de:

= 93 gramos de grasa, repartidos entre alimentos con alto contenido lipídico (mantequilla, nata, huevo y leche entera).

= 38 gramos de carbohidratos.

= 18 gramos de proteínas.

Este desayuno se administraba por la mañana, después de 12 horas de ayuno nocturno posterior a una cena ligera. No se permitió la ingesta de etanol el día anterior a la misma. Asimismo, se suspendió o modificó cualquier fármaco que pudiera alterar las determinaciones lipídicas, por lo menos un mes antes de la prueba.

= Obtención de las muestras: a cada uno de los individuos se les realizó una primera extracción de sangre por venopunción de aproximadamente 10 ml. Tras ésta, ingerían el desayuno de prueba en un tiempo inferior a los 10 minutos, para realizar nuevas extracciones sanguíneas

de aproximadamente 10 ml a la hora, 2, 4, 6 y 8 horas de concluir el mismo.

La sangre se dejaba coagular a temperatura ambiente y, una vez separado el plasma en una centrifuga refrigerada, se añadía una solución conservadora para almacenarla a 4 grados hasta el momento de su utilización (146); esta solución se compone en diversas proporciones de cloranfenicol, EDTA Na_4 , azida sódica, sulfato de gentamicina y como excipiente, agua destilada para llevar la misma a un pH de 7,4. En cualquier caso, el tiempo transcurrido hasta su procesamiento no era superior a los 3-4 días.

METODOS

a) Separación de lipoproteínas:

- Partículas "remnant": la separación de estas partículas se realizó mediante una ultracentrifugación sin ajuste de densidades con un rotor basculante SW 60, en una ultracentrifuga L8-80 (ambos de Beckman Instruments), durante 30 minutos a 15.000 rpm.

- Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL): la separación de las VLDL se realizó mediante un procedimiento de Ultracentrifugación Secuencial (147). Colocamos 2 ml de plasma en tubos de policarbonato de 6,5 ml y añadimos 1,2 ml de solución de densidad 1006, procurando que ambas no se mezclen. Mediante un rotor de ángulo fijo 50.3 Ti se ultracentrifugaron a 40.000 rpm y 15°, durante 18 horas. Tras esto, en el sobrenadante quedaban las VLDL y en el infranadante las LDL y HDL.

- Lipoproteínas de baja densidad (LDL) y alta densidad (HDL): ambas lipoproteínas se separaron mediante una sola centrifugación, al superponer al plasma que las contenía un gradiente de densidades de KBr (densidades 1.063 y 1.21) y centrifugación en un rotor de ángulo basculante Sw 60 a 36.000 rpm y 15° durante 22 horas.

- HDL3 y HDL2: para separar las subfracciones de las HDL utilizamos el método de precipitación con polietilenglicol (PEG): 15 % de PEG 20.000 en 0,1 mol/L de tampón Na-fosfato a pH 7,5 (148). Así, precipitan, además de las LDL y VLDL, las HDL2, quedando en el sobrenadante sólo las HDL3. Las HDL2 se hallan por diferencia entre las HDL y las HDL3.

b) Determinación de lípidos: en las fracciones separadas previamente y en el plasma total se determinaron:

- Colesterol total: la determinación del mismo se llevó a cabo por un método enzimático colorimétrico (149) basado en lo siguiente: la oxidación del colesterol, catalizada por la enzima colesterol oxidasa, genera peróxido de hidrógeno que participa en la reacción llevada a cabo entre el p-clorofenol y el 4-aminoantipirina que, en presencia de una peroxidasa, da lugar a un producto que es una quinona con un pigmento rojo. La variación en la absorbancia de este color es lo que nos da la cantidad total de colesterol presente al medirlo en un espectrofotómetro.

- Triglicéridos: la determinación de éstos también fue llevada a cabo por un método enzimático colorimétrico (150). Los triglicéridos, en presencia de

agua, generan glicerol que, por la acción de la glicerol quinasa y en presencia de ATP, produce glicerol-3-fosfato. Este último compuesto reacciona con el oxígeno a través de una oxidasa y también da lugar a peróxido de hidrógeno que, como en el caso anterior, participa en una reacción donde se genera una quinona de pigmento rojo que también es medida por absorbancia.

- Fosfolípidos: también fueron determinados por un método enzimático colorimétrico. Los fosfolípidos del suero -lecitina, lisolecitina y esfingomielina- son hidrolizados a colina por la fosfolipasa D; la colina liberada es posteriormente oxidada a betaina por la colina oxidasa produciéndose simultáneamente peróxido de hidrógeno. Este, participa oxidando, en una reacción entre la 4-aminoantipirina y el fenol, produciéndose un cromógeno que puede ser medido cuantitativamente por absorbancia.

- Colesterol libre: en el suero es oxidado por la colesterol oxidasa a 4-colestenona produciéndose simultáneamente peróxido de hidrógeno. Este, participa en una reacción, entre la 4-aminoantipirina y el fenol, con lo que se produce un pigmento rojo que es medido por absorbancia en el espectrofotómetro.

- Colesterol esterificado: se determina por diferencia entre el colesterol total y el colesterol libre determinado.

c) Determinación de apoproteínas:

Las apoproteínas A₁, A₂ y B fueron determinadas por inmunodifusión radial (151,152). Se deposita una muestra de plasma en unos pocillos realizados al efecto en unas placas que contienen anti Apo AI, anti Apo AII y anti Apo B específicos humanos en un gel de agarosa. La reacción entre el antígeno y el anticuerpo produce un anillo de precipitación claramente visible transcurridas 45 horas de la preparación de las placas. Este anillo es proporcional a la concentración del antígeno y la medición de su diámetro mayor nos proporciona el valor de las distintas apoproteínas.

- MAGNITUD DE LA LIPEMIA POSTPRANDIAL:

La magnitud de la lipemia postprandial ha sido cuantificada como el área bajo la curva dependiente del nivel de triglicéridos normalizada para el tiempo cero. Basados en la fórmula de Patsch (23) e introduciendo el valor de triglicéridos a la hora del desayuno de prueba, ésta queda como sigue:

Lipemia postprandial = $n_6 + 2n_6 + 2n_4 + 3/2n_2 + n_1 - 15/2n_0$,

donde la lipemia postprandial se expresa en mg dl^{-1} de plasma y $n_6 - n_0$ son los valores plasmáticos de triglicéridos obtenidos durante las respectivas horas después del desayuno de prueba.

- APARATOS UTILIZADOS:

- 1.- Espectrofotómetro Shimadzu C1-720.
- 2.- Centrifuga refrigerada Minifuge 2 heraeus.
- 3.- Ultracentrifuga L8-80 (Beckman Instruments) usando rotores de ángulo fijo (50.3 Ti) y basculante (Sw 60).

- VARIACIONES INTRA E INTERENSAYO:

= Colesterol total: 1,5 % (intraensayo) y 2,1 % (interensayo).

= Triglicéridos: 1,5 % (intraensayo) y 3,2 % (interensayo).

= Fosfolípidos: 1,7 % (intraensayo) y 2,9 % (interensayo).

= Colesterol libre: 1,4 % (intraensayo) y 2,0 % (interensayo).

= HDL-C: 4,5 % (intraensayo) y 5,7 % (interensayo).

= Apoproteína B: 2,2 % (intraensayo) y 3,2 % (interensayo).

= Apoproteína AI: 1,5 % (intraensayo) y 1,9 % (interensayo).

= Apoproteína AII: 3,6 % (intraensayo) y 5,1 % (interensayo).

- ANALISIS ESTADISTICO:

El cálculo estadístico ha consistido en un análisis de la varianza para la comparación entre ambos grupos. Se ha realizado el cálculo del coeficiente de correlación para valorar la interrelación de los parámetros obtenidos. El nivel de significación estadística se ha considerado para valores de $p < 0,05$ (153).

RESULTADOS

1.- Comparación de los valores de lípidos y apoproteínas de las distintas fracciones lipoproteicas plasmáticas entre sobrevivientes a infarto de miocardio (IAM) sin factores clásicos de riesgo coronario y una población control:

Los valores de lípidos y apoproteínas de las distintas fracciones lipoproteicas en los 10 pacientes sobrevivientes a IAM (8 varones y 2 hembras) y en los 10 sujetos control (6 varones y 4 hembras) quedan reflejados en las tablas 3-22.

La edad media de ambos grupos fue similar ($59,1 \pm 6,2$ años en el grupo control y $60,6 \pm 5,0$ años en el de sobrevivientes), no existiendo significación estadística.

Cuando comparamos los valores lipídicos obtenidos en los sobrevivientes a IAM con los de una población control encontramos los siguientes resultados (tablas 23-29):

1.1.- COLESTEROL:

El colesterol total, pese a hallarlo en niveles considerados como normales ($219,4 \pm 19,5$ mg/dl para los sujetos sobrevivientes a IAM y $195,9 \pm 29,2$ mg/dl para el

grupo control), estaba significativamente aumentado en los primeros ($p < 0,05$).

El colesterol contenido en las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) presentaba valores, así mismo considerados normales, de $123,9 \pm 16,3$ y $105,6 \pm 26,7$ mg/dl en los pacientes con IAM y sujetos control respectivamente ($p < 0,05$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el contenido en colesterol de las demás fracciones lipoproteicas entre los dos grupos estudiados.

1.2.- TRIGLICERIDOS:

Tanto el nivel total de triglicéridos como el contenido en las partículas residuales (RES-TG), partículas de muy baja densidad (VLDL-TG), baja densidad (LDL-TG) y alta densidad (HDL-TG), no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Los triglicéridos contenidos en las HDL-3 (HDL-3-TG) estaban significativamente aumentados ($p < 0,02$) en los sobrevivientes a IAM ($12,9 \pm 4,3$ mg/dl) con respecto a los sujetos control ($8,4 \pm 4,7$ mg/dl). Por contra, el contenido en triglicéridos de las HDL-2 (HDL-2-TG) era superior en el grupo control ($7,1 \pm 3,5$ mg/dl frente a $5,2$

$\pm 2,6$ mg/dl), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

1.3.- COLESTEROL ESTERIFICADO:

El colesterol esterificado total fue superior en el grupo de sobrevivientes ($155,7 \pm 14,7$ mg/dl) que en el grupo control ($130,6 \pm 28,4$ mg/dl), diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,02$).

Así mismo, el colesterol esterificado contenido en las lipoproteínas de baja densidad (LDL-CE) fue estadísticamente superior ($p < 0,02$) en el grupo de sobrevivientes ($90,0 \pm 15,0$ mg/dl) que en el grupo control ($68,5 \pm 26,3$ mg/dl).

El contenido en colesterol esterificado del resto de lipoproteínas plasmáticas no demostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

1.4.- FOSFOLIPIDOS:

Sólo se apreciaron diferencias significativas ($p < 0,05$) en el nivel de fosfolípidos contenidos en las lipoproteínas de baja densidad (LDL-FL), con un valor de

76,5 ± 12,3 mg/dl en el grupo de sobrevivientes y 61,7 ± 18,1 mg/dl en el grupo control.

El nivel total de fosfolípidos y el contenido en el resto de lipoproteínas plasmáticas no mostró diferencias estadísticas entre ambos grupos.

1.5.- APOPROTEINA B:

La apoproteína B total fue similar en ambos grupos: 92,7 ± 12,6 mg/dl en el de sobrevivientes y 89,5 ± 18,5 mg/dl en el control, diferencia no significativa.

Tampoco fue estadísticamente significativa la diferencia observada en el nivel de apoproteína B contenida en las partículas residuales (RES-ApoB) y en las lipoproteínas de baja densidad (LDL-ApoB).

Sin embargo, sí que existió una diferencia significativa ($p < 0,05$) en el valor de la apoproteína B contenida en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-ApoB) que fue de 5,5 ± 1,8 mg/dl en el grupo de sobrevivientes y 4,2 ± 1,4 mg/dl en el grupo control.

1.6.- APOPROTEINAS AI y AII:

Las apoproteínas AI y AII totales y las contenidas en las HDL, HDL-3 y HDL-2 no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

2.- Estudio comparativo de la lipemia postprandial y variaciones de las diferentes fracciones lipídicas en el periodo postprandial tras una sobrecarga grasa, entre sobrevivientes a infarto agudo de miocardio (IAM) sin factores clásicos de riesgo coronario y una población control:

2.1.- LIPEMIA POSTPRANDIAL:

El valor de la lipemia postprandial, entendiendo como tal el área bajo la curva dependiente del nivel de triglicéridos normalizada para el tiempo 0, ha sido inferior en el grupo de sobrevivientes ($221,05 \pm 114,38$ mg/dl) que en el grupo control ($441,35 \pm 341,76$ mg/dl),

diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (figura 1).

La correlación entre la lipemia postprandial y el nivel basal de triglicéridos ha sido positiva y significativa en los dos grupos estudiados ($r = 0,79$; $p < 0,01$). Ha sido negativa, aunque no ha alcanzado significación estadística, con los niveles basales de HDL ($r = -0,34$ en controles y $-0,39$ en sobrevivientes), HDL-2 ($r = -0,02$ y $-0,35$, respectivamente), triglicéridos de las HDL ($r = -0,48$ y $-0,02$) y triglicéridos de las HDL-2 ($r = -0,61$ y $-0,18$). Con respecto a la correlación entre la magnitud de la lipemia postprandial y el nivel basal de apoproteína B, ésta ha sido también positiva ($r = 0,56$ en controles y $r = 0,07$ en sobrevivientes) pero sin llegar a alcanzar valor estadístico.

2.2.- VARIACIONES EN LAS FRACCIONES LIPIDICAS TRAS LA SOBRECARGA GRASA:

- Colesterol total: teniendo presente que los sobrevivientes a IAM presentaban un aumento significativo en la determinación basal de colesterol, se siguieron observando unos valores más elevados en dicho grupo en todas las determinaciones, siendo las diferencias con

respecto al grupo control estadísticamente significativas a las 6 y 8 horas: $223,8 \pm 20,9$ y $224,5 \pm 16,8$ mg/dl a las 6 y 8 horas respectivamente en el grupo de sobrevivientes y $199,8 \pm 31,8$ mg/dl a las 6 horas y $200,1 \pm 27,7$ mg/dl a las 8 horas, en el grupo control ($p < 0,05$ a las 6 horas y $p < 0,02$ a las 8 horas). (Figura 2).

Así mismo, el colesterol contenido en las LDL (LDL-C), que también estaba aumentado significativamente en el grupo de sobrevivientes en el tiempo 0, fue mayor en éstos en todos los puntos tras la sobrecarga grasa, siendo esta elevación significativa en el valor obtenido a la hora ($125,3 \pm 19,1$ mg/dl en el grupo de sobrevivientes y $106,3 \pm 28,9$ mg/dl en el control, con $p < 0,05$) y a las 8 horas ($129,7 \pm 16,5$ y $108,1 \pm 28,7$, respectivamente, con $p < 0,05$) (figura 3).

No se aprecian diferencias significativas entre ambos grupos en las determinaciones del colesterol contenido en las partículas residuales, VLDL, HDL, HDL-3 y HDL-2, tras la sobrecarga grasa (figuras 4-8).

- Triglicéridos: no se aprecian diferencias significativas entre ambos grupos en las sucesivas determinaciones realizadas tras la sobrecarga grasa, tanto en el nivel total de triglicéridos como en el contenido en

las partículas residuales (RES-TG), VLDL (VLDL-TG), LDL (LDL-TG) y HDL (HDL-TG) (figuras 9-13).

El nivel de triglicéridos en las partículas HDL-3 (HDL-3-TG), que ya estaba elevado significativamente en el grupo de sobrevivientes en la determinación basal, siguió aumentado en éstos tras la sobrecarga grasa siendo este aumento significativo a la hora ($p < 0,05$) y a las 8 horas ($p < 0,05$): $13,7 \pm 6,4$ y $8,8 \pm 5,4$ mg/dl a la hora, en el grupo de sobrevivientes y control respectivamente; $13,9 \pm 5,4$ y $9,3 \pm 4,6$ mg/dl a las 8 horas, en sobrevivientes y control respectivamente (figura 14).

El contenido en triglicéridos de las partículas HDL-2 (HDL-2-TG) ha sido inferior en el grupo de sobrevivientes que en el grupo control y este descenso es significativo a la hora ($5,2 \pm 2,3$ mg/dl frente a $9,1 \pm 5,7$ mg/dl, con $p < 0,05$), 2 horas ($4,9 \pm 2,2$ frente a $8,7 \pm 4,6$ mg/dl, con $p < 0,02$), 4 horas ($5,3 \pm 2,6$ frente a $9,4 \pm 4,6$ mg/dl, con $p < 0,02$) y 8 horas ($4,4 \pm 2,5$ frente a $8,6 \pm 4,9$ mg/dl, con $p < 0,02$) (figura 15).

- Colesterol esterificado: el colesterol esterificado total (CE), que ya estaba elevado en los sobrevivientes en la determinación basal, permaneció elevado en éstos tras la sobrecarga grasa en todas las

determinaciones, siendo éstas estadísticamente significativas: a la hora, $156,4 \pm 17,4$ y $132,7 \pm 30,3$ mg/dl, en el grupo de sobrevivientes y controles respectivamente ($p < 0,05$); a las 2 horas, $158,0 \pm 17,1$ y $134,9 \pm 34,2$ mg/dl ($p < 0,05$); a las 4 horas, $160,3 \pm 21,7$ y $135,4 \pm 3,7$ mg/dl ($p < 0,05$); a las 6 horas, $160,4 \pm 17,9$ y $132,7 \pm 31,1$ mg/dl ($p < 0,02$); a las 8 horas, $161,5 \pm 18,7$ y $131,7 \pm 27,3$ mg/dl ($p < 0,001$) (figura 16).

El colesterol esterificado contenido en las LDL, que también estaba aumentado en el grupo de sobrevivientes en el tiempo 0, permaneció aumentado en éstos tras la ingesta grasa, con diferencia significativa a la hora ($91,3 \pm 18,3$ frente a $71,1 \pm 27,1$ mg/dl, con $p < 0,05$), 6 horas ($92,4 \pm 19,3$ frente a $72,7 \pm 28,0$ mg/dl, con $p < 0,05$) y 8 horas ($94,4 \pm 17,6$ frente a $73,8 \pm 25,1$ mg/dl, con $p < 0,05$) (figura 17).

El colesterol esterificado de las partículas residuales, VLDL, HDL y HDL-3 no mostró diferencias significativas entre ambos grupos tras la sobrecarga grasa (figuras 18-21).

El colesterol esterificado de las partículas HDL-2 fue superior en todas las determinaciones en el grupo de sobrevivientes siendo esta elevación significativa a las 6 horas: $18,5 \pm 8,7$ en los

sobrevivientes y $10,7 \pm 8,8$ mg/dl en el grupo control ($p < 0,05$) (figura 22).

- Fosfolípidos: sólo se apreciaron diferencias en el contenido en fosfolípidos de las LDL, que ya estaban elevadas en la determinación basal en el grupo de sobrevivientes. Esta elevación persistió tras la sobrecarga en todas las determinaciones, siendo significativa sólo a la hora de la misma: $78,6 \pm 13,9$ mg/dl en sobrevivientes y $62,6 \pm 19,7$ mg/dl en controles ($p < 0,05$) (figuras 23-29).

- Apoproteína B: tanto en su valor total como en el contenido de la misma en las partículas residuales no fue significativamente diferente entre ambos grupos (figuras 30-31).

El valor de la apo B de las VLDL, ya aumentado en los sobrevivientes en la determinación basal, permaneció aumentado en éstos durante la sobrecarga, siendo significativo a la hora ($5,5 \pm 1,8$ frente a $4,0 \pm 1,9$ mg/dl, con $p < 0,05$) y a las 6 horas ($5,8 \pm 1,8$ frente a $4,1 \pm 1,9$ mg/dl, con $p < 0,05$) (figura 32).

En las LDL, también se apreció un aumento en el grupo de sobrevivientes -no significativo en el tiempo 0- en todas las determinaciones; éste es significativo a la

hora ($85,4 \pm 13,0$ y $74,1 \pm 13,2$ mg/dl, con $p < 0,05$), 6 horas ($88,2 \pm 14,7$ y $71,8 \pm 15,5$ mg/dl, con $p < 0,02$) y 8 horas ($88,7 \pm 15,0$ y $73,8 \pm 13,2$ mg/dl, con $p < 0,02$) (figura 33).

- **Apoproteínas AI y AII:** no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos al realizar las determinaciones tras la sobrecarga grasa (figuras 34-41).

3.- Índices lipídicos:

Con el fin de profundizar en las alteraciones en la composición lipídica de las distintas fracciones lipoproteicas plasmáticas y observar si éstas podrían justificar el proceso aterógeno en los sobrevivientes a un IAM, hemos determinado una serie de índices lipídicos que relacionan el contenido en lípidos de una determinada lipoproteína y lo hemos comparado entre éste grupo de sujetos y un grupo control.

3.1.- Índice CE/TG de las partículas residuales: tanto en la determinación basal ($0,50 \pm 0,26$ en el grupo de sobrevivientes y $0,51 \pm 0,24$ en el grupo control), como

tras la sobrecarga grasa, no se aprecian diferencias significativas entre ambos grupos.

3.2.- Índice CE/Apoproteína B de las partículas residuales: tampoco en este caso observamos diferencias significativas entre ambos grupos, tanto en la situación basal ($2,08 \pm 1,06$ en los sobrevivientes y $2,03 \pm 1,38$ en el grupo control), como postprandial.

3.3.- Índice CE/TG de las VLDL: este índice es mayor en el grupo de sobrevivientes que en el grupo control, aunque esta diferencia sólo es significativa en la determinación realizada a las 6 horas de la sobrecarga grasa: $0,27 \pm 0,17$ en los sobrevivientes y $0,15 \pm 0,08$ en el grupo control ($p < 0,05$).

3.4.- Índice CE/Apoproteína B de las VLDL: aunque es mayor en los sujetos del grupo control que en el grupo de sobrevivientes en todas las determinaciones, esta diferencia no es en ningún punto significativa.

3.5.- Índice CE/TG de las LDL: este índice resulta mayor en el grupo de sujetos sobrevivientes siendo la diferencia significativa en la determinación basal

(4,24 \pm 1,19 en sobrevivientes frente a 3,08 \pm 1,18 en el grupo control, con $p < 0,05$), a la hora (4,23 \pm 1,11 frente a 3,26 \pm 1,35, con $p < 0,05$) y a las 2 horas (4,48 \pm 1,92 frente a 3,10 \pm 1,40, con $p < 0,05$).

3.6.- Índice CE/Apoproteína B de las LDL: fue ligeramente superior en el grupo de sobrevivientes que en el grupo control, pero las diferencias no alcanzaron en ningún momento significación estadística.

3.7.- Índice CE/TG de las HDL-3: este índice fue superior en todas las determinaciones en el grupo control, con significación estadística ($p < 0,05$) en la determinación basal (2,60 \pm 1,76 en sobrevivientes y 4,77 \pm 3,67 en el grupo control), a las 6 horas (2,55 \pm 1,76 en sobrevivientes y 4,57 \pm 3,26 en el grupo control) y a las 8 horas (2,75 \pm 2,02 en sobrevivientes y 4,76 \pm 3,92 en el grupo control).

3.8.- Índice CE/TG de las HDL-2: este índice, sin embargo, fue superior en el grupo de sobrevivientes que en el grupo control. En la determinación basal: 3,97 \pm 1,95 en sobrevivientes y 2,40 \pm 1,37 en controles ($p < 0,05$). A la hora: 4,10 \pm 3,26 en sobrevivientes y 2,04 \pm

1,35 en controles ($p < 0,05$). A las 2 horas: $3,60 \pm 1,92$ en sobrevivientes y $1,77 \pm 1,54$ en controles ($p < 0,02$). A las 4 horas: $3,63 \pm 1,59$ en sobrevivientes y $1,63 \pm 0,93$ en controles ($p < 0,001$). A las 6 horas: $3,18 \pm 1,62$ en sobrevivientes y $1,69 \pm 1,51$ en controles ($p < 0,02$). A las 8 horas: $4,35 \pm 2,68$ en sobrevivientes y $1,84 \pm 1,64$ en controles ($p < 0,02$).

3.9.- Índice CE/Apoproteína AI de las HDL-3: no se aprecian diferencias entre ambos grupos en ninguna de las determinaciones realizadas.

3.10.- Índice CE/Apoproteína AI de las HDL-2: se observa un índice mayor en el grupo de sobrevivientes, alcanzando significación estadística ($p < 0,05$) a las 4 horas ($0,55 \pm 0,28$ en sobrevivientes y $0,35 \pm 0,24$ en controles) y a las 8 horas ($0,54 \pm 0,32$ en sobrevivientes y $0,32 \pm 0,23$ en controles).

TABLA 3

	CT	CE	TG	FL	APOB	APOA1	APOA2
TOTAL	151	106	77	149	90	164	55
RES	2,8	1,9	5,9	2,7	2		
VLDL	5	3,9	22	4,7	4		
LDL	70	29,7	12	30,4	82		
HDL	59	50,6	14	73		104	45
HDL-3	47	45	5	60		90	40
HDL-2	12	6,6	9	13		14	5

LIPIDOS Y APOPROTEINAS BASALES. CONTROL 1.

TABLA 4

	CT	CE	TG	FL	APOB	APOA1	APOA2
TOTAL	190	140	141	164	137	133	54
RES	5	2	27	5,2	3		
VLDL	19	12	52	17,2	6		
LDL	107	79	26,6	50,5	92,2		
HDL	39	30	14	53		99	41
HDL-3	21	18	3,3	32		84	34
HDL-2	18	12	11	21		15	7

LIPIDOS Y APOPROTEINAS BASALES. CONTROL 2.

TABLA 5

	CT	CE	TG	FL	APOB	APOA1	APOA2
TOTAL	184	132	106	177	86	118	47
RES	8,3	7	15,2	9	2		
VLDL	15,5	7	35,2	18	3		
LDL	96	71	24	52	76		
HDL	50,4	43	14	66		101	43
HDL-3	28	23	6	60		84	37
HDL-2	22	20	8	6		17	6

LIPIDOS Y APOPROTEINAS BASALES. CONTROL 3.

TABLA 6

	CT	CE	TG	FL	APOB	APOA1	APOA2
TOTAL	186	135	52	147	77	84	45
RES	4	2,5	4,3	3	4		
VLDL	8	5,8	17,5	9	1,5		
LDL	116	74	19	56	53		
HDL	46	38	5	55		82	30
HDL-3	33	26	2	28		69	28
HDL-2	13	12	3	27		13	2

LIPIDOS Y APOPROTEINAS BASALES. CONTROL 4.

TABLA 7

	CT	CE	TG	FL	APOB	APOA1	APOA2
TOTAL	238	172	104	219	86	140	45
RES	8	7	10	9	3		
VLDL	19	15	40	20	4		
LDL	146	109	21	80	73		
HDL	58	43	22	79		130	44
HDL-3	45	33,3	15	36		72	36
HDL-2	13	9,7	7	43		58	8

LIPIDOS Y APOPROTEINAS BASALES. CONTROL 5.

TABLA 8

	CT	CE	TG	FL	APOB	APOA1	APOA2
TOTAL	237	165	80	253	100	150	50
RES	6	4	5	6	1		
VLDL	11	6	29	11	6		
LDL	149	106	24	85	93		
HDL	60	46	10	112		148	47
HDL-3	45	37	7	63		99	45
HDL-2	15	9	3	49		49	2

LIPIDOS Y APOPROTEINAS BASALES. CONTROL 6.

TABLA 9

	CT	CE	TG	FL	APOB	APOA1	APOA2
TOTAL	210	156	98	232	85	150	48
RES	9	6	8	6	2		
VLDL	24	16	27	13	4,4		
LDL	96	71	25	64	53		
HDL	72	57	23	113		148	40
HDL-3	38	25	9	84		75	38
HDL-2	34	32	14	29		73	2

LIPIDOS Y APOPROTEINAS BASALES. CONTROL 7.

TABLA 10

	CT	CE	TG	FL	APOB	APOA1	APOA2
TOTAL	157	94	146	169	79	149	49
RES	9	7	14	7	2		
VLDL	10	2	50	24	5		
LDL	76	43	43	46	72		
HDL	54	39	21	62		145	49
HDL-3	38	28	16	42		123	39
HDL-2	16	11	5	20		22	10

LIPIDOS Y APOPROTEINAS BASALES. CONTROL 8.

TABLA 11

	CT	CE	TG	FL	APOB	APOA1	APOA2
TOTAL	210	112	65	273	85	195	59
RES	7	5	7	11	4		
VLDL	11	6	11	19	5		
LDL	114	62	21	85	76		
HDL	68	38	16	117		195	59
HDL-3	51	30	11	86		148	50
HDL-2	17	8	5	31		47	9

LIPIDOS Y APOPROTEINAS BASALES. CONTROL 9.

TABLA 12

	CT	CE	TG	FL	APOB	APOA1	APOA2
TOTAL	196	94	58	260	70	220	83
RES	4	1	4	5	2		
VLDL	7	4	14	9	3		
LDL	86	40	16	68	65		
HDL	91	47	16	151		220	82
HDL-3	48	16	10	100		117	60
HDL-2	43	31	6	51		103	22

LIPIDOS Y APOPROTEINAS BASALES. CONTROL 10.

TABLA 13

	CT	CE	TG	FL	APOB	APOA1	APOA2
TOTAL	207	157	154	195	86	104	48
RES	11	8	19	16	6		
VLDL	35	21	71	31	9		
LDL	102	77	20	54	70		
HDL	54	46	26	57		88	45
HDL-3	30	22,9	18	31		69	36
HDL-2	24	23,1	8	26		19	9

LIPIDOS Y APOPROTEINAS BASALES. IAM 1.

TABLA 14

	CT	CE	TG	FL	APOB	APOA1	APOA2
TOTAL	237	168	118	205	103	118	44
RES	9	8	9	7	2		
VLDL	17	10	33	13	4		
LDL	139	93	30	94	93		
HDL	51	40	22	68		108	37
HDL-3	31	23,5	15	54		75	27
HDL-2	20	16,5	7	14		33	10

LIPIDOS Y APOPROTEINAS BASALES. IAM 2.

TABLA 15

	CT	CE	TG	FL	APOB	APOA 1	APOA2
TOTAL	210	153	106	213	105	150	50
RES	9	7	12	8	2		
VLDL	17	10	39	19	5		
LDL	100	72	20	82	95		
HDL	67	54	22	78		120	46
HDL-3	33	21	12	54		63	33
HDL-2	43	42	10	24		57	13

LIPIDOS Y APOPROTEINAS BASALES. IAM 3.

TABLA 16

	CT	CE	TG	FL	APOB	APOA1	APOA2
TOTAL	235	164	93	217	75	140	40
RES	10	4	5	7	2		
VLDL	35	24	23	20	5		
LDL	121	89	14	72	68		
HDL	59	45	21	80		110	35
HDL-3	28	16	16	50		78	33
HDL-2	31	29	5	30		32	2

LIPIDOS Y APOPROTEINAS BASALES. IAM 4.

TABLA 17

	CT	CE	TG	FL	APOB	APOA1	APOA2
TOTAL	227	147	71	215	87	156	44
RES	7	4	9	4	2		
VLDL	13	8	15	13	8		
LDL	129	89	16	65	76		
HDL	72	45	13	115		136	38
HDL-3	51	44	10	99		86	27
HDL-2	2	1	3	16		50	11

LIPIDOS Y APOPROTEINAS BASALES. IAM 5.

TABLA 18

	CT	CE	TG	FL	APOB	APOA1	APOA2
TOTAL	244	179	75	256	107	192	58
RES	4	3	4	4	1		
VLDL	5	1	26	8	3		
LDL	152	116	21	84	103		
HDL	72	56	14	133		171	52
HDL-3	45	36	8	81		123	50
HDL-2	27	20	6	52		48	2

LIPIDOS Y APOPROTEINAS BASALES. IAM 6.

TABLA 19

	CT	CE	TG	FL	APOB	APOA1	APOA2
TOTAL	182	138	108	159	90	109	33
RES	5	3	10	3	2		
VLDL	16	11	38	9	4		
LDL	115	91	30	68	84		
HDL	38	31	20	45		101	33
HDL-3	25	19	18	28		63	27
HDL-2	13	12	2	17		3	6

LIPIDOS Y APOPROTEINAS BASALES. IAM 7.

TABLA 20

	CT	CE	TG	FL	APOB	APOA1	APOA2
TOTAL	227	171	124	196	100	136	47
RES	8	3	18	8	3		
VLDL	16	8	44	17	6		
LDL	135	113	32	90	91		
HDL	58	44	20	61		135	46
HDL-3	34	25	15	42		84	42
HDL-2	24	19	5	19		51	4

LIPIDOS Y APOPROTEINAS BASALES. IAM 8.

TABLA 21

	CT	CE	TG	FL	APOB	APOA1	APOA2
TOTAL	227	135	117	217	102	148	59
RES	6	2	14	6	2		
VLDL	22	12	68	20	5		
LDL	130	72	22	83	95		
HDL	58	44	7	74		147	58
HDL-3	42	30	5	60		120	54
HDL-2	16	14	2	14		27	4

LIPIDOS Y APOPROTEINAS BASALES. IAM 9.

TABLA 22

	CT	CE	TG	FL	APOB	APOA1	APOA2
TOTAL	198	146	64	198	72	154	49
RES	5	3	6	5	2		
VLDL	7	3	20	10	6		
LDL	116	88	19	73	64		
HDL	60	50	16	83		153	47
HDL-3	40	34	12	57		138	42
HDL-2	20	16	4	26		15	5

LIPIDOS Y APOPROTEINAS BASALES. IAM 10.

TABLA 23

COMPARACION DE NIVELES BASALES DE LIPIDOS

Colesterol Total		IAM N= 10	CONTROL N= 10
COL - TOTAL	X	219,4	195,9
	DS	19,5	29,2
		p < 0,05	
RES - COL	X	7,4	6,3
	DS	2,4	2,3
		NS	
VLDL - COL	X	18,3	12,9
	DS	10,1	6,2
		NS	
LDL - COL	X	123,9	105,6
	DS	16,3	26,7
		p < 0,05	
HDL - COL	X	58,9	59,7
	DS	10,2	14,7
		NS	
HDL3 - COL	X	35,9	39,4
	DS	8,3	9,7
		NS	
HDL2 - COL	X	23,9	20,3
	DS	8,5	10,2
		NS	

TABLA 24

COMPARACION DE NIVELES BASALES DE LIPIDOS

Triglicéridos		IAM N= 10	CONTROL N= 10
TG - TOTAL	X	103,0	92,7
	DS	27,7	32,6
			NS
RES - TG	X	10,6	10,0
	DS	5,2	7,1
			NS
VLDL - TG	X	37,7	29,8
	DS	19,1	14,4
			NS
LDL - TG	X	22,4	23,4
	DS	6,2	8,0
			NS
HDL - TG	X	18,1	15,5
	DS	5,6	5,5
			NS
HDL3 - TG	X	12,9	8,4
	DS	4,3	4,7
			p < 0,02
HDL2 - TG	X	5,2	7,1
	DS	2,6	3,5
			NS

TABLA 25

COMPARACION DE NIVELES BASALES DE LIPIDOS

Fosfolípidos		IAM N = 10	CONTROL N = 10
FL - TOTAL	X	207,1	204,3
	DS	24,4	48,5 NS
RES - FL	X	6,8	6,4
	DS	3,7	2,7 NS
VLDL - FL	X	16,0	14,5
	DS	6,9	6,1 NS
LDL - FL	X	76,5	61,7
	DS	12,3	18,1 p < 0,05
HDL - FL	X	79,4	88,1
	DS	26,5	33,0 NS
HDL3 - FL	X	55,6	59,1
	DS	21,4	24,9 NS
HDL2 - FL	X	23,8	29,0
	DS	11,4	15,0 NS

TABLA 26

COMPARACION DE NIVELES BASALES DE LIPIDOS

Colesterol esterificado

		IAM N=10	CONTROL N=10
CE-TOTAL	X	155,7	130,6
	DS	14,7	28,4
		p < 0.02	
RES-CE	X	4,5	4,3
	DS	2,3	2,4
		NS	
VLDL-CE	X	10,8	7,8
	DS	7,1	4,8
		NS	
LDL-CE	X	90,0	68,5
	DS	15,0	26,3
		p < 0,02	
HDL-CE	X	45,5	43,2
	DS	7,1	7,6
		NS	
HDL3-CE	X	27,1	28,1
	DS	8,7	8,7
		NS	
HDL2-CE	X	19,3	15,1
	DS	10,8	9,4
		NS	

TABLA 27

COMPARACION DE NIVELES BASALES DE LIPIDOS

Apoproteína B		IAM N = 10	CONTROL N = 10
APOB - TOTAL	X	92,7	89,5
	DS	12,6	18,5
		NS	
RES - APOB	X	2,4	2,5
	DS	1,3	1,0
		NS	
VLDL - APOB	X	5,5	4,2
	DS	1,8	1,4
		p < 0,05	
LDL - APOB	X	83,9	75,5
	DS	13,5	15,6
		NS	

TABLA 28

COMPARACION DE NIVELES BASALES DE LIPIDOS

Apoproteína A1

		IAM N = 10	CONTROL N = 10
APOA1 - TOTAL	X	140,7	150,3
	DS	26,0	37,8
			NS
HDL - APOA1	X	126,9	137,8
	DS	25,9	44,0
			NS
HDL3 - APOA1	X	89,9	96,1
	DS	27,1	25,7
			NS
HDL2 - APOA1	X	37,0	41,1
	DS	14,3	30,5
			NS

TABLA 29

COMPARACION DE NIVELES BASALES DE LIPIDOS

Apoproteína A2

		IAM N= 10	CONTROL N= 10
APOA2 - TOTAL	X	48,2	53,5
	DS	8,7	11,3
		NS	
HDL - APOA2	X	43,7	48,0
	DS	7,9	14,0
		NS	
HDL3 - APOA2	X	37,1	40,7
	DS	9,7	9,0
		NS	
HDL2 - APOA2	X	6,6	7,3
	DS	3,9	5,9
		NS	

FIGURA 1

LIPEMIA POSTPRANDIAL

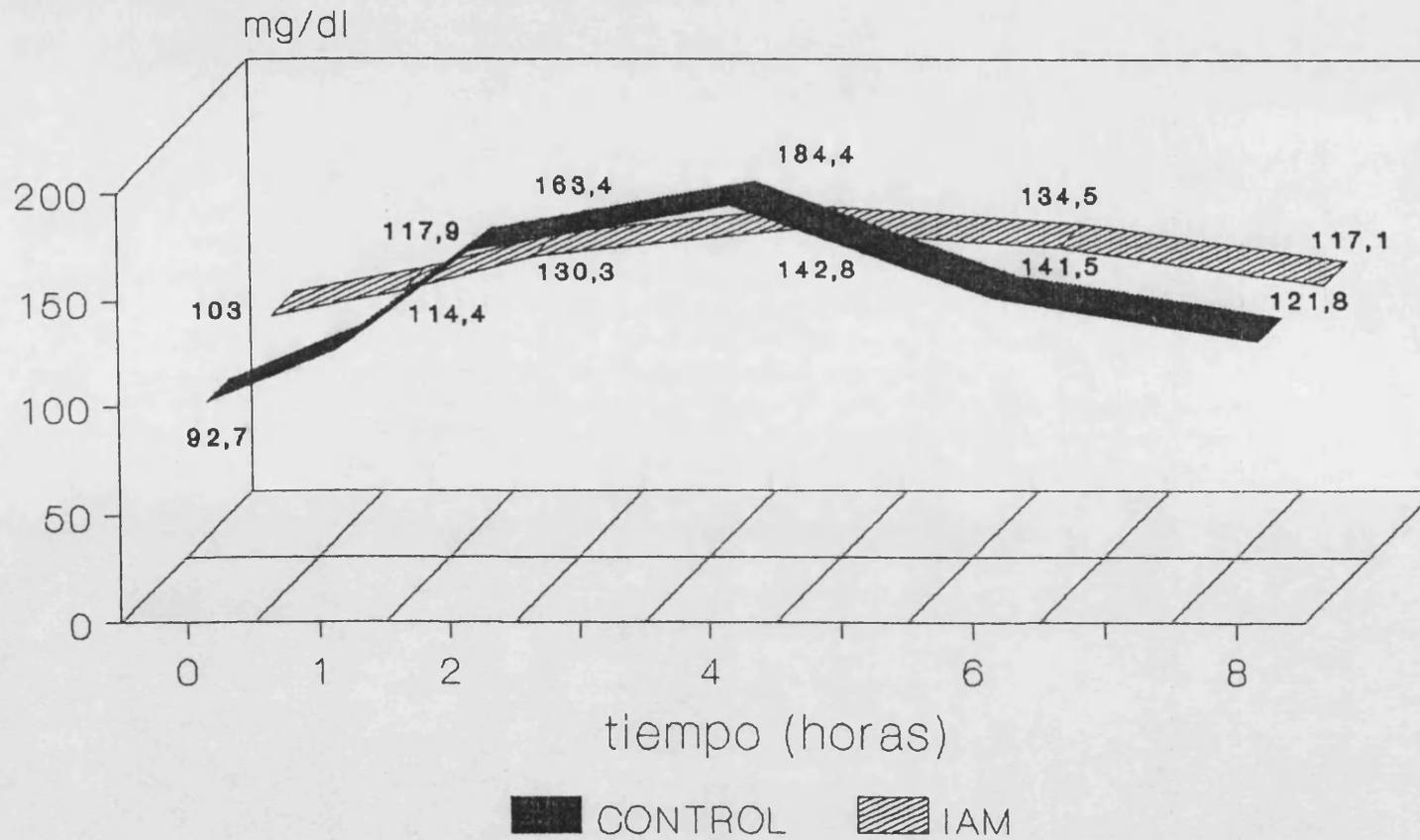


FIGURA 2

Colesterol Total

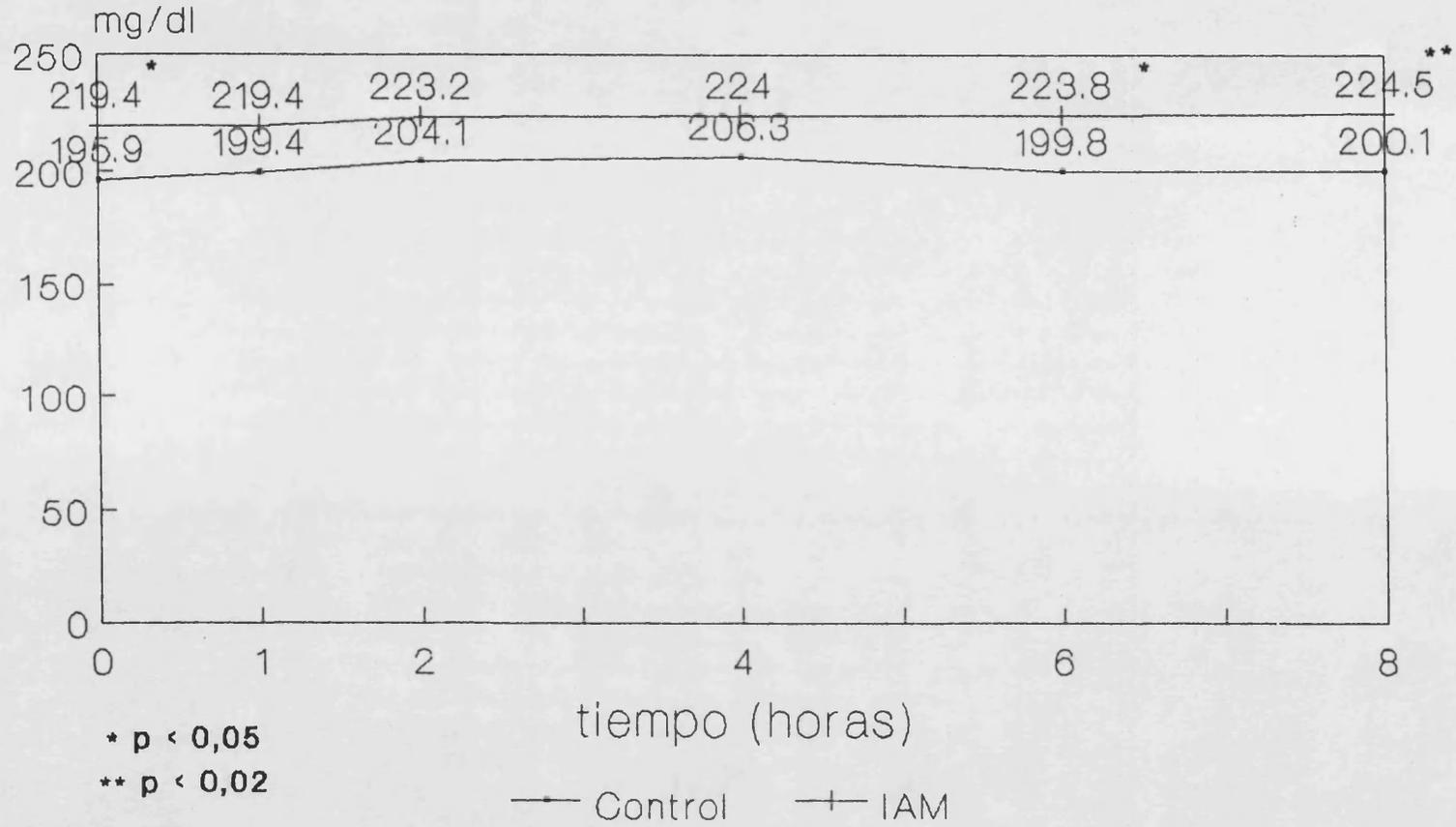


FIGURA 3

LDL-CT

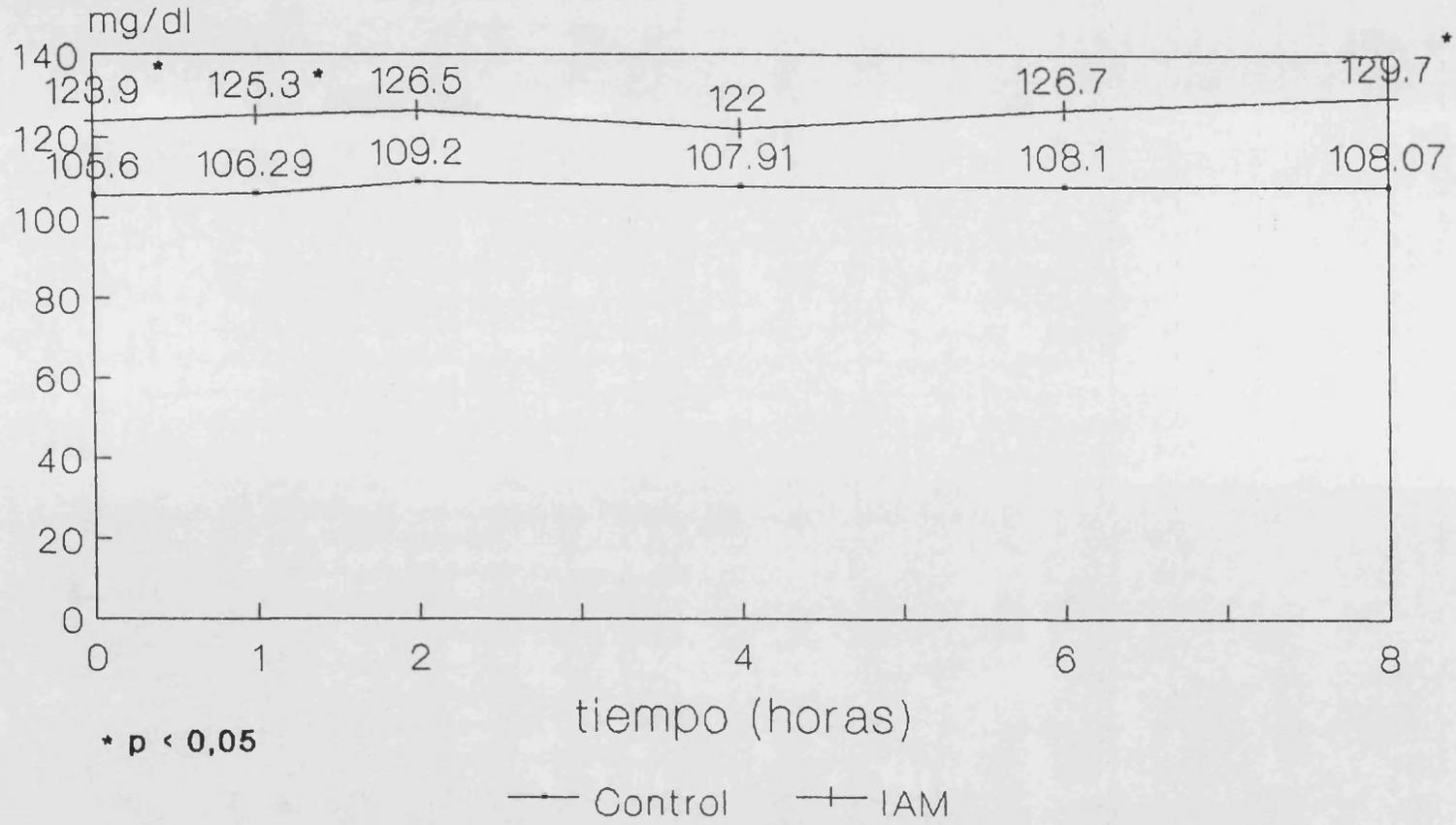


FIGURA 4

RES-CT

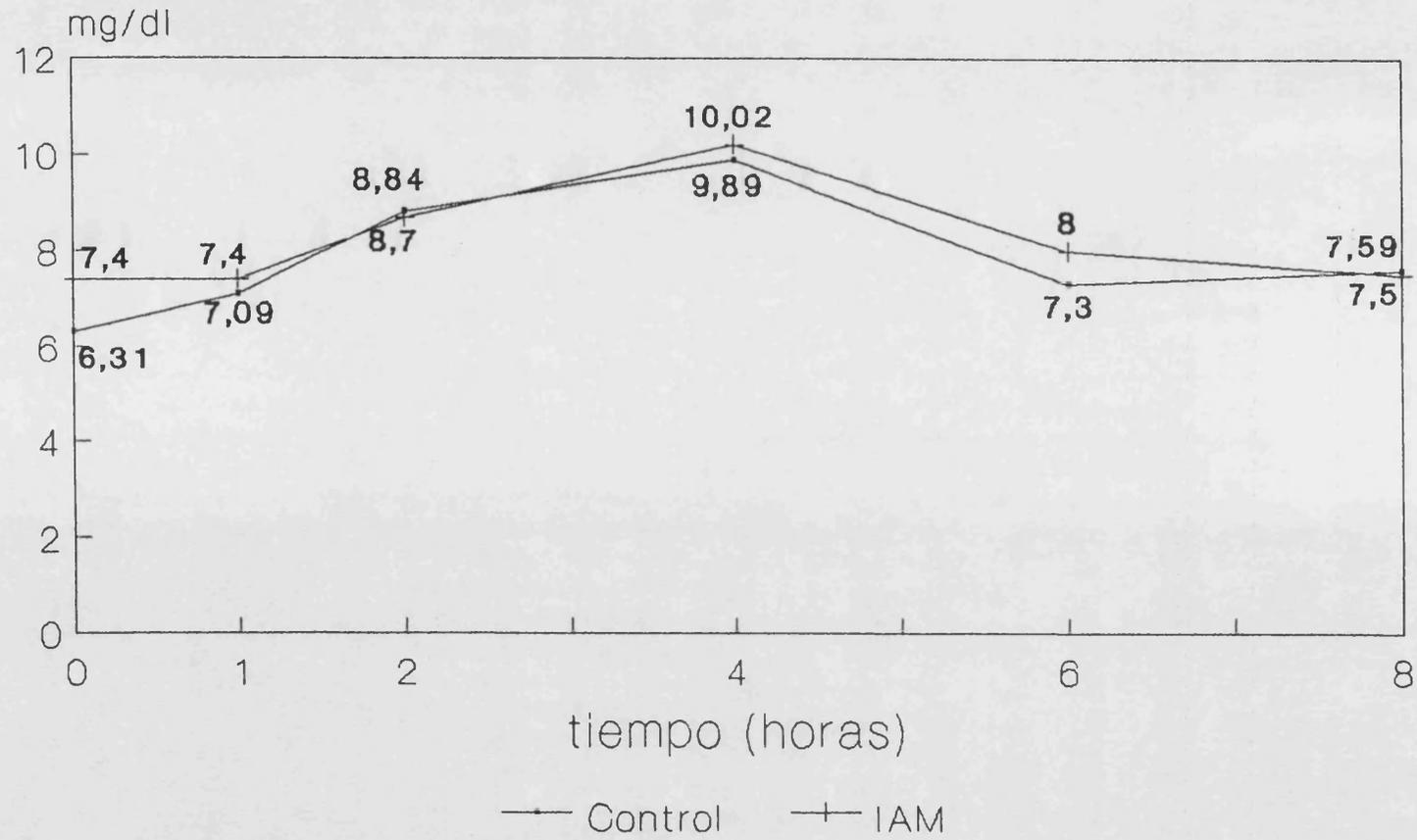


FIGURA 5

VLDL-CT

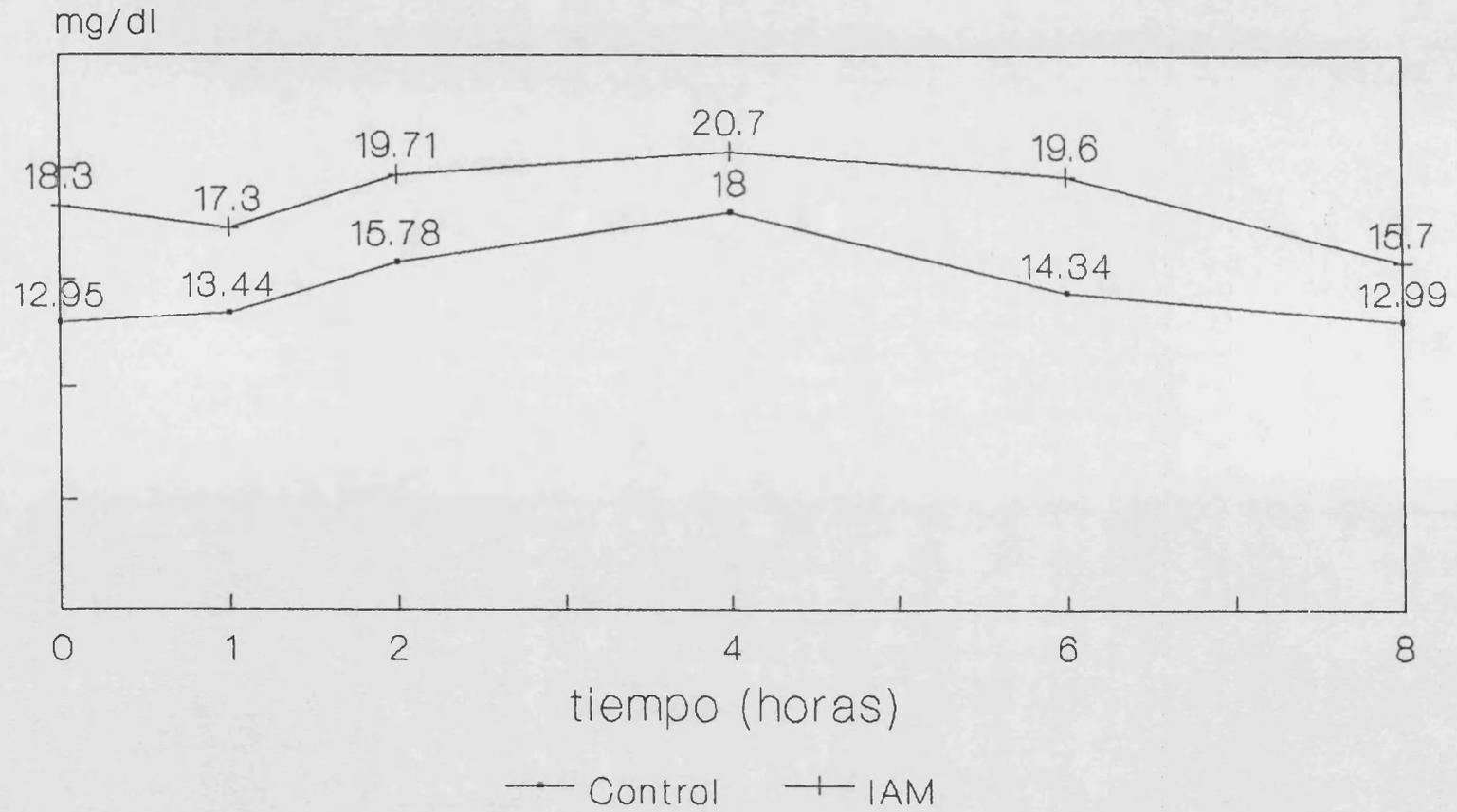


FIGURA 6

HDL-CT

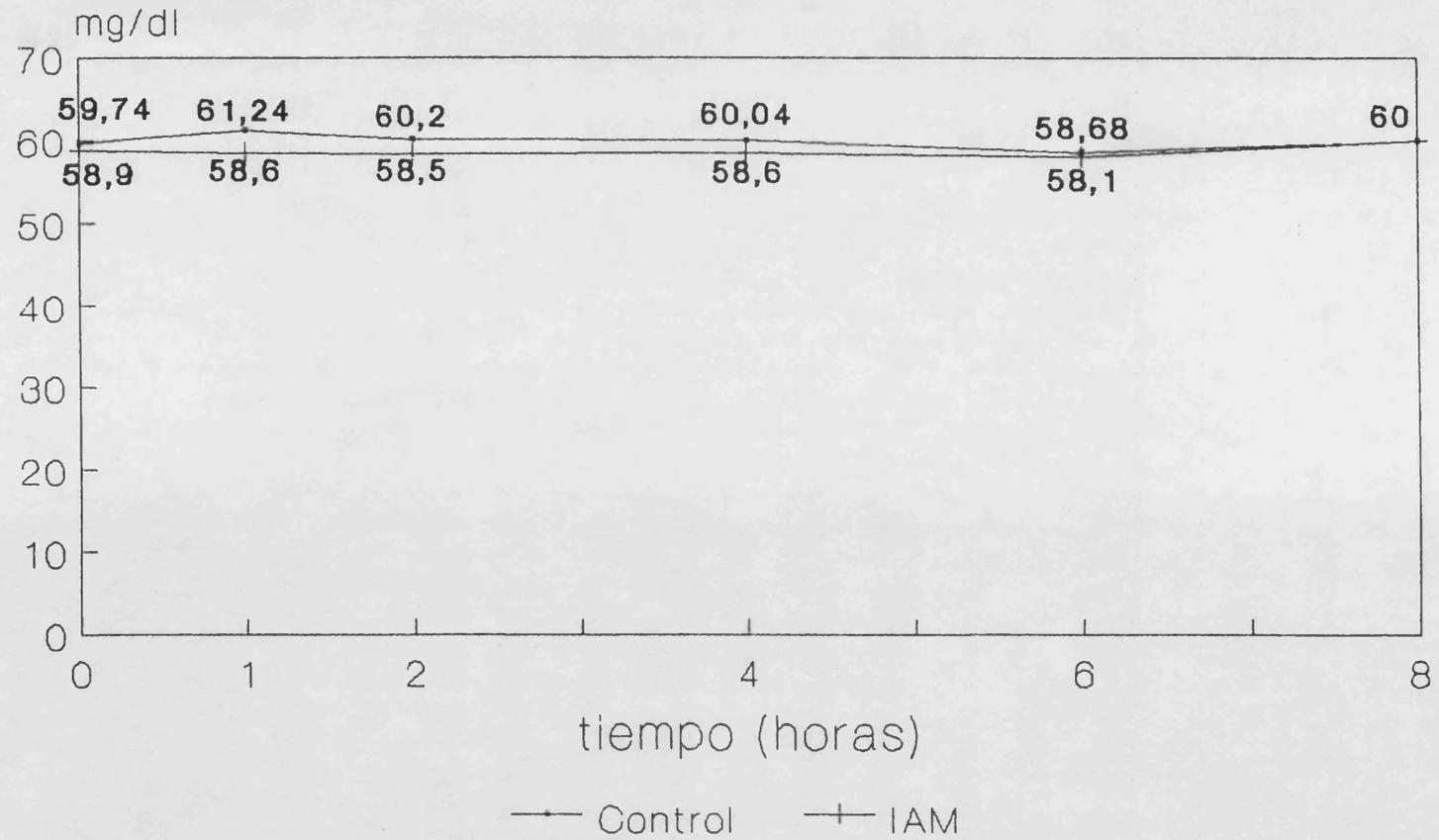


FIGURA 7

HDL3-CT

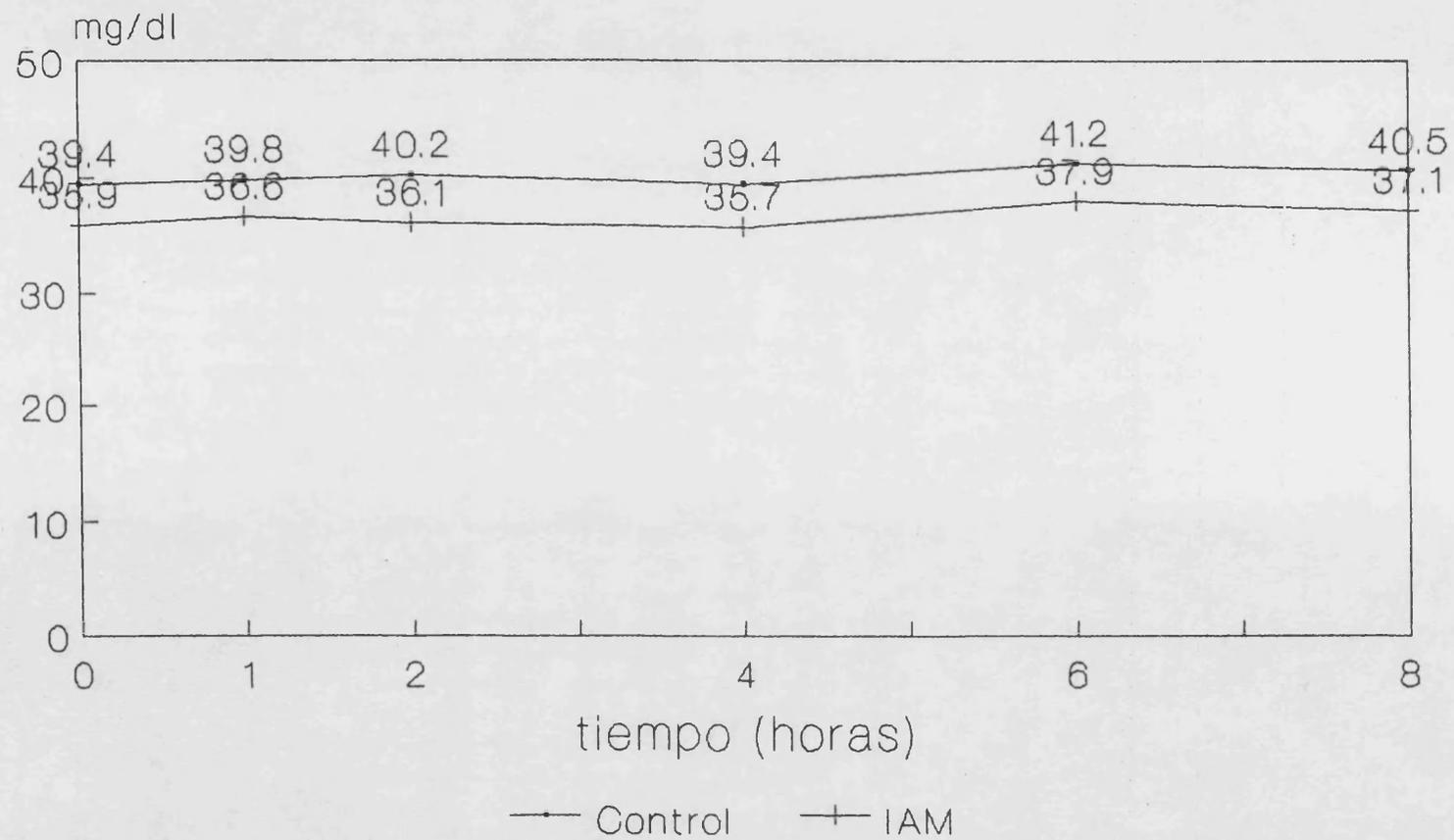
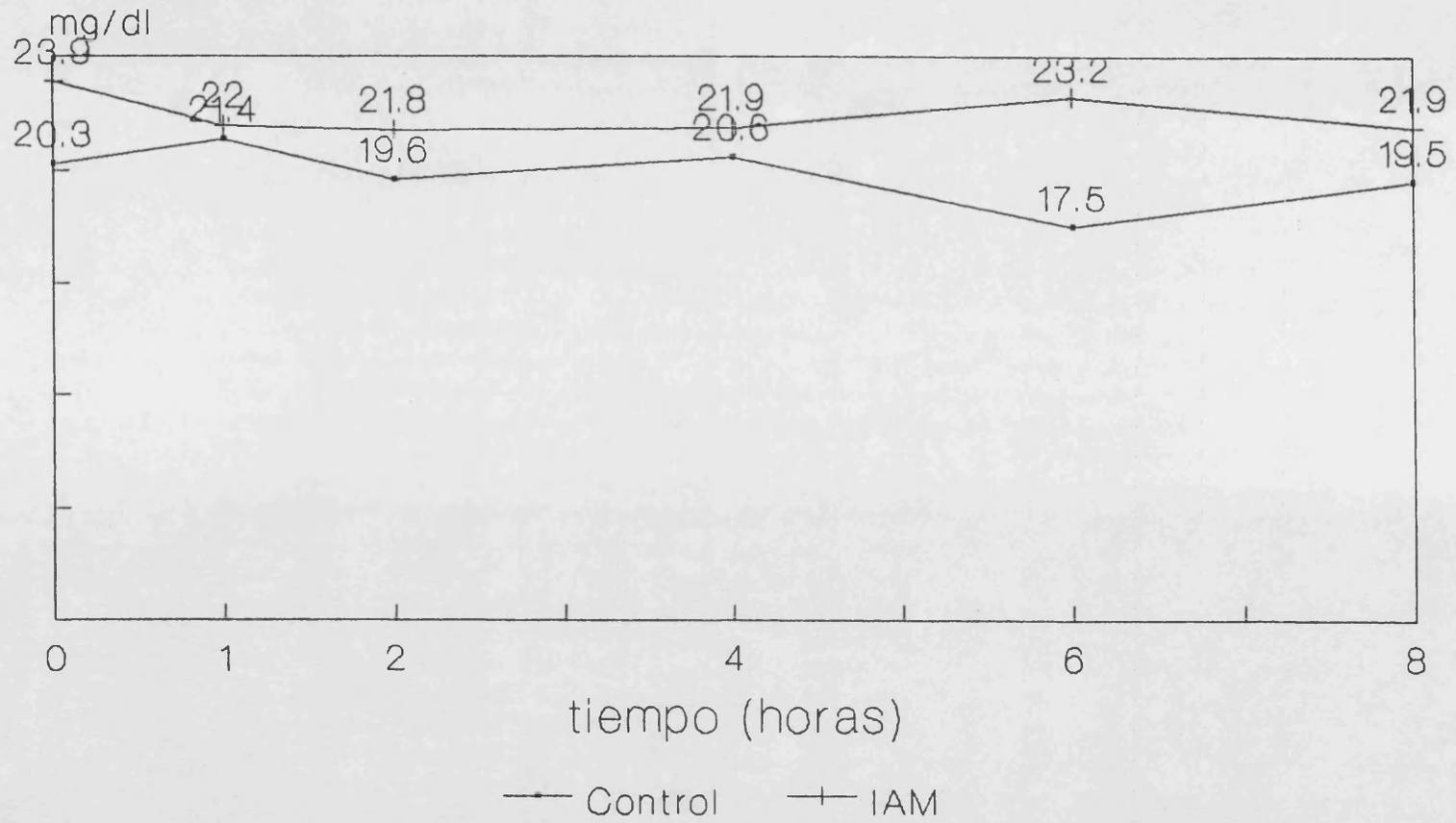
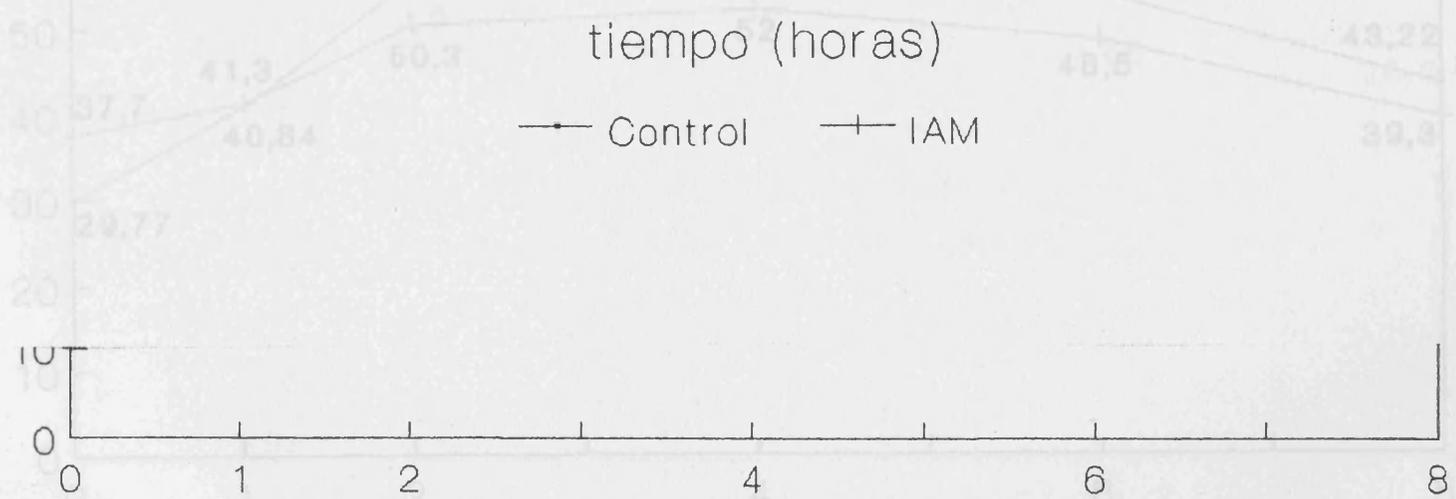
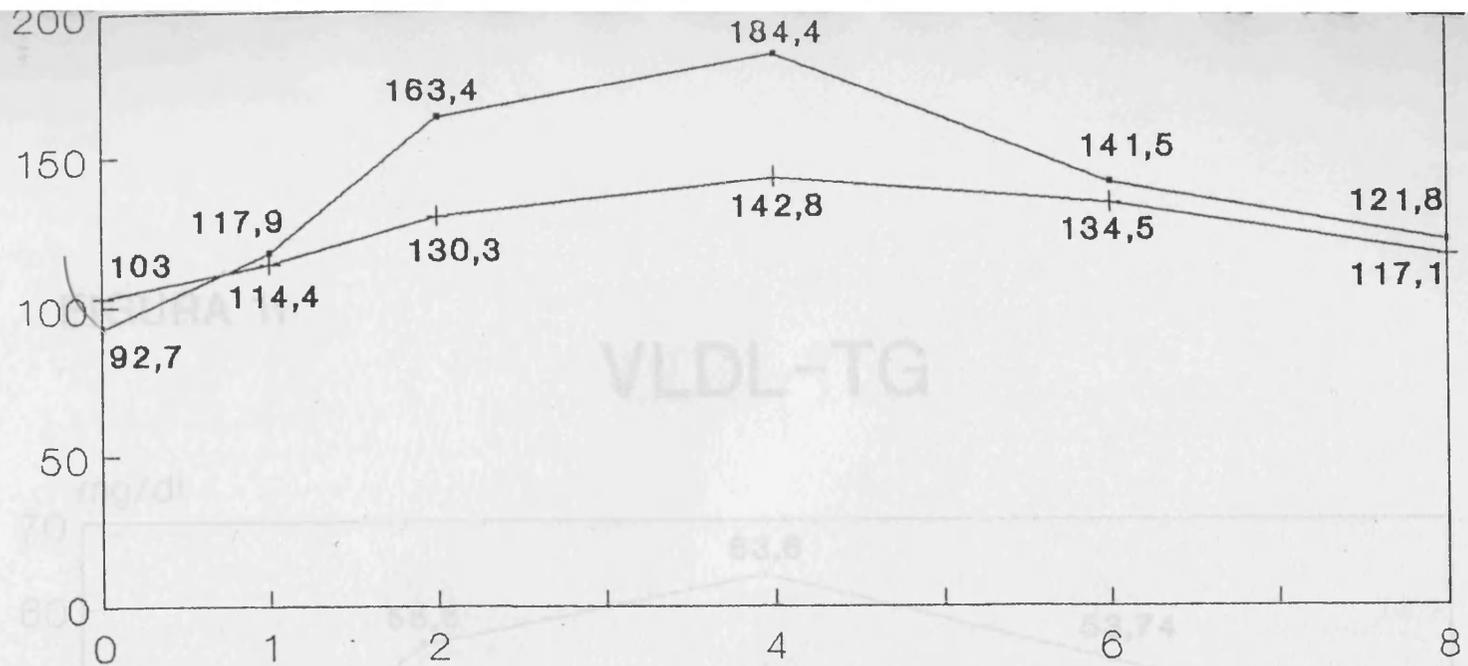


FIGURA 8

HDL2-CT





tiempo (horas)

—●— Control —+— IAM

FIGURA 11

VLDL-TG

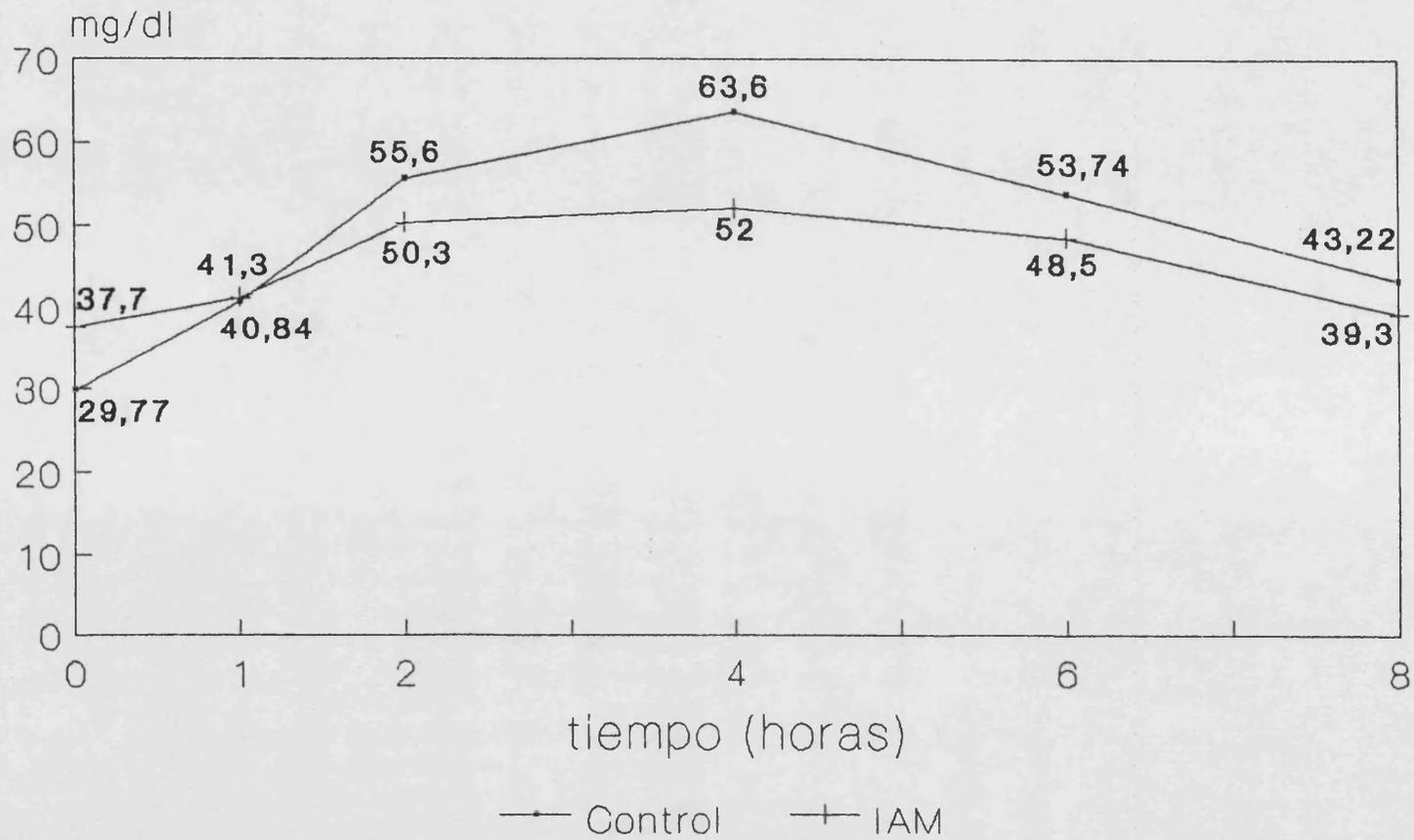


FIGURA 12

LDL-TG

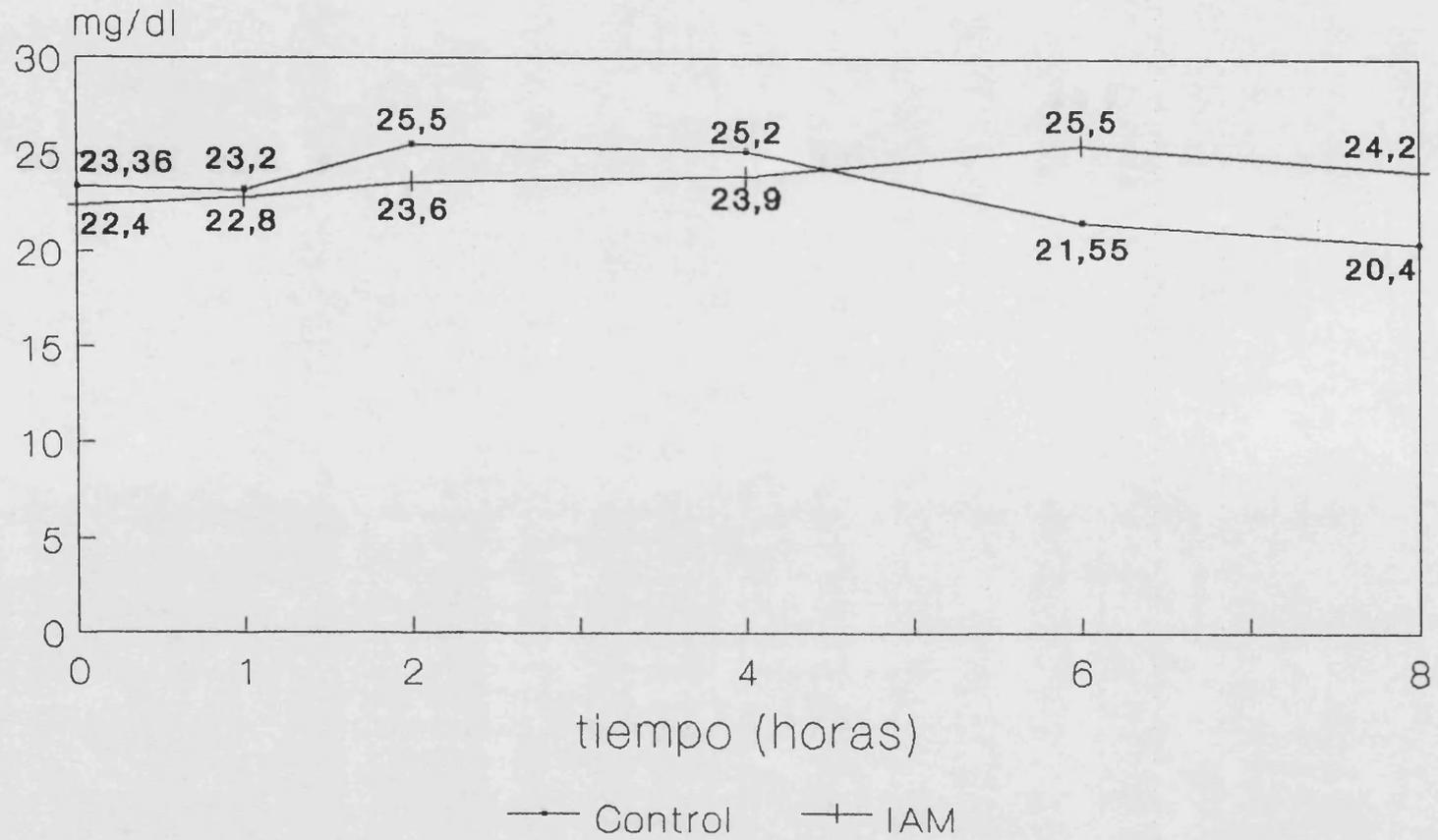


FIGURA 13

HDL-TG

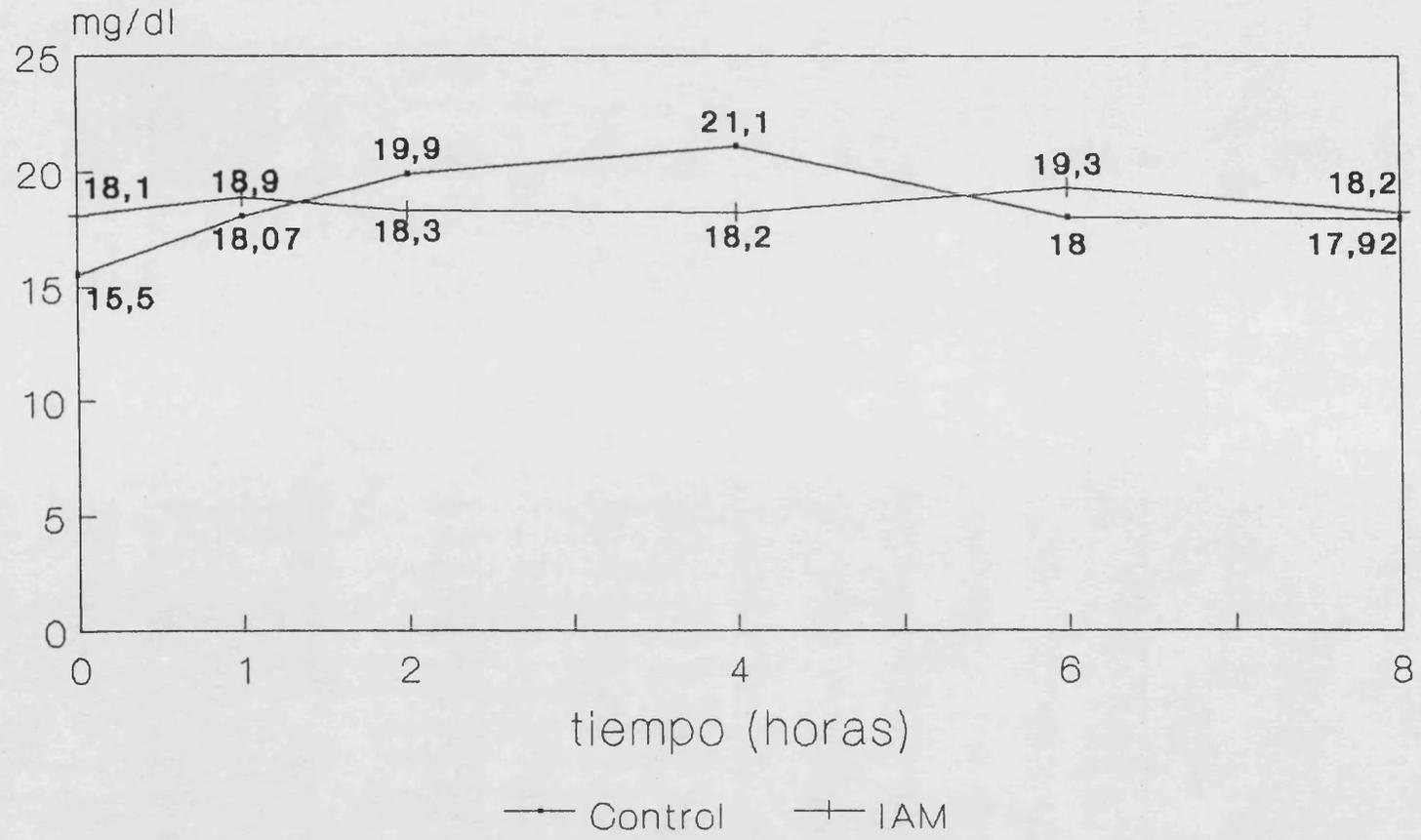


FIGURA 14

HDL3-TG

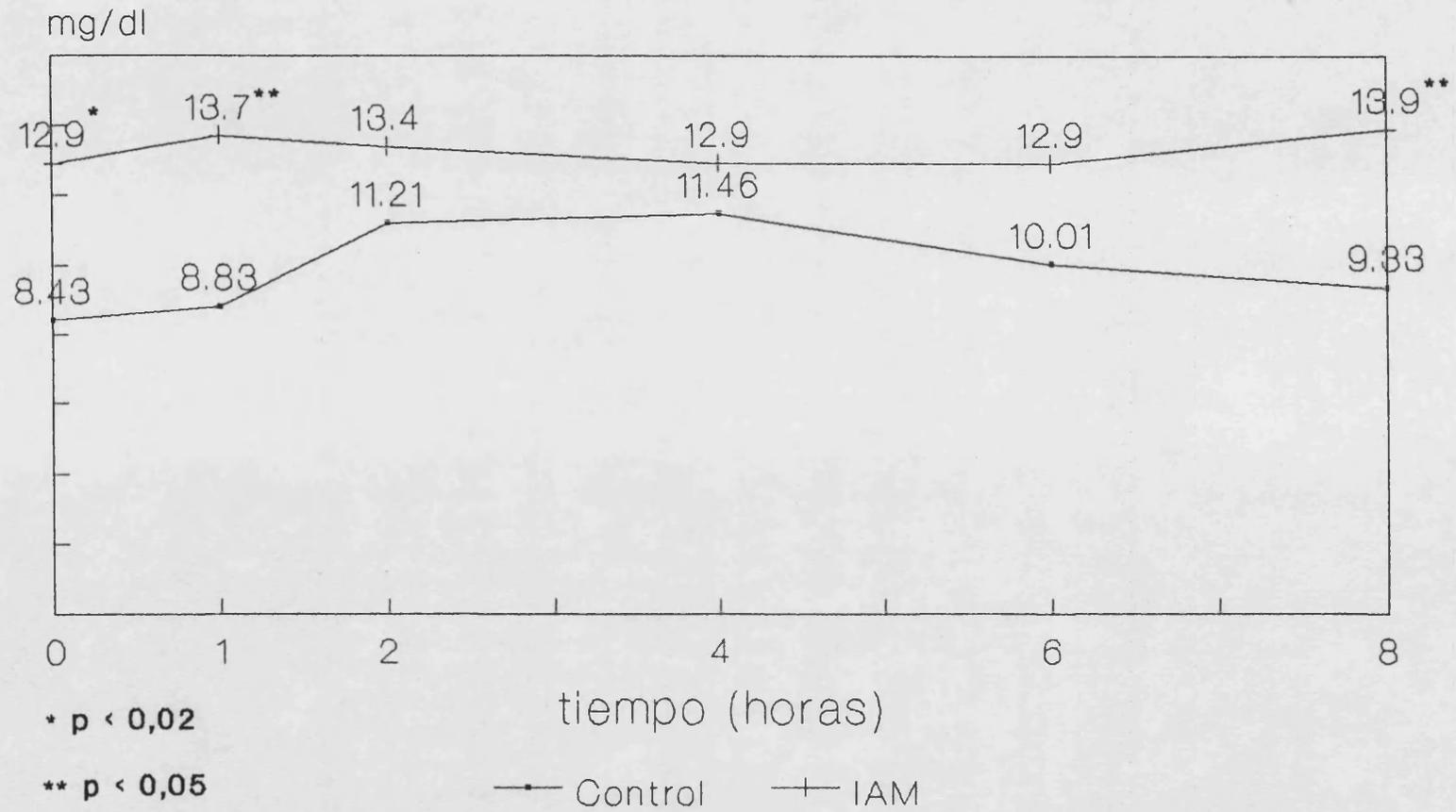


FIGURA 15

HDL2-TG

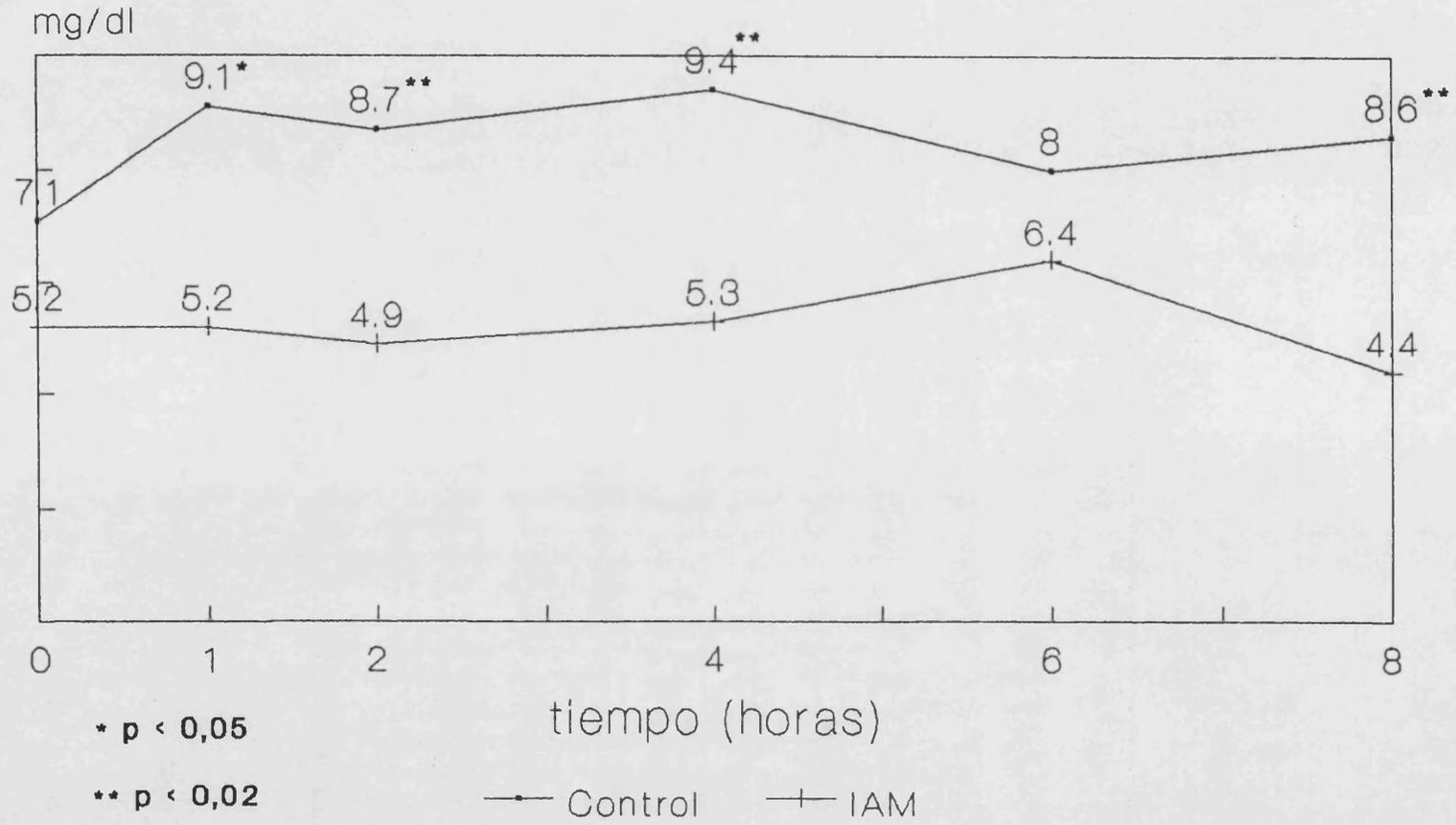


FIGURA 16

Colesterol Esterificado

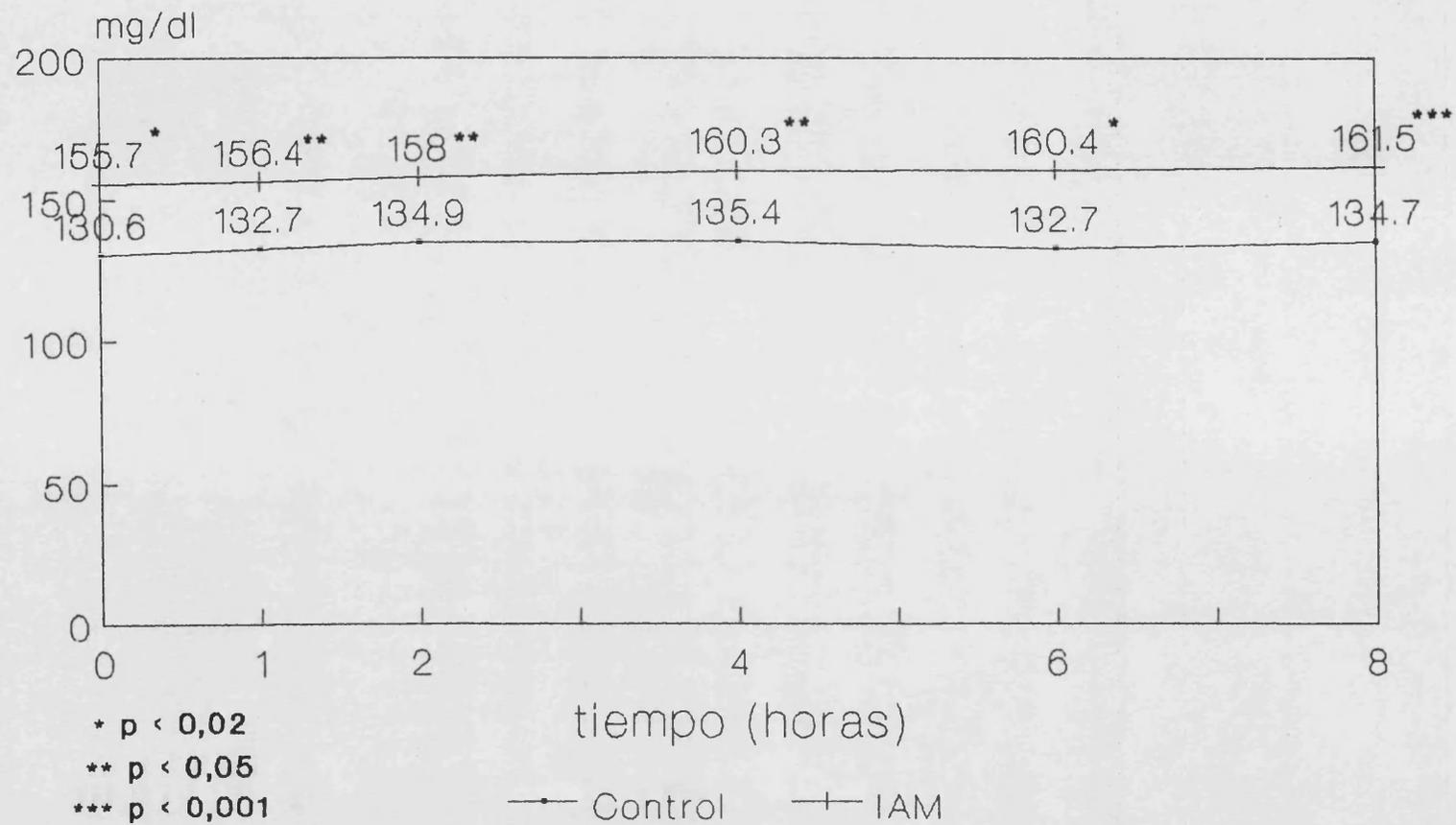


FIGURA 17

LDL-CE

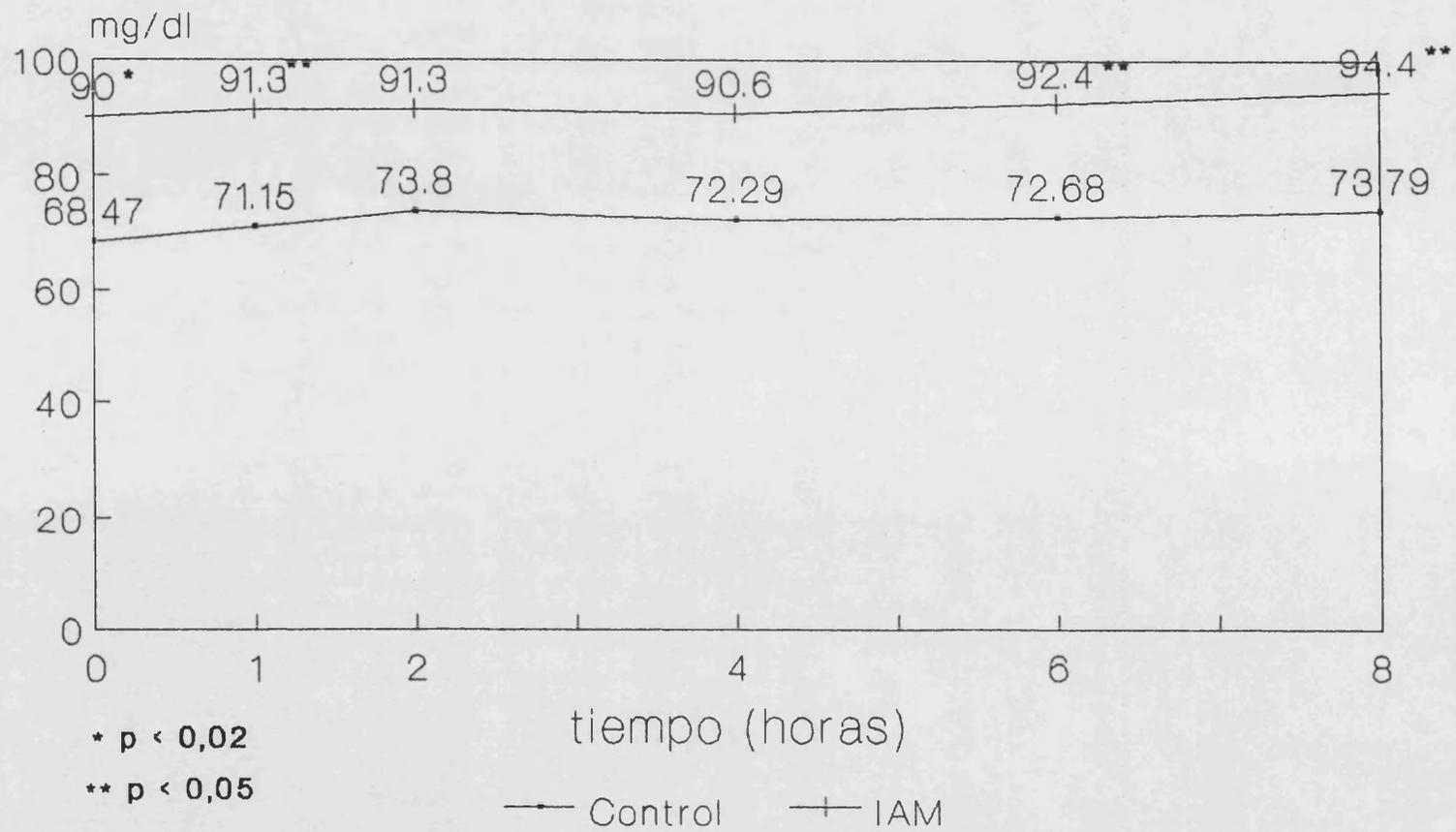


FIGURA 18

RES-CE

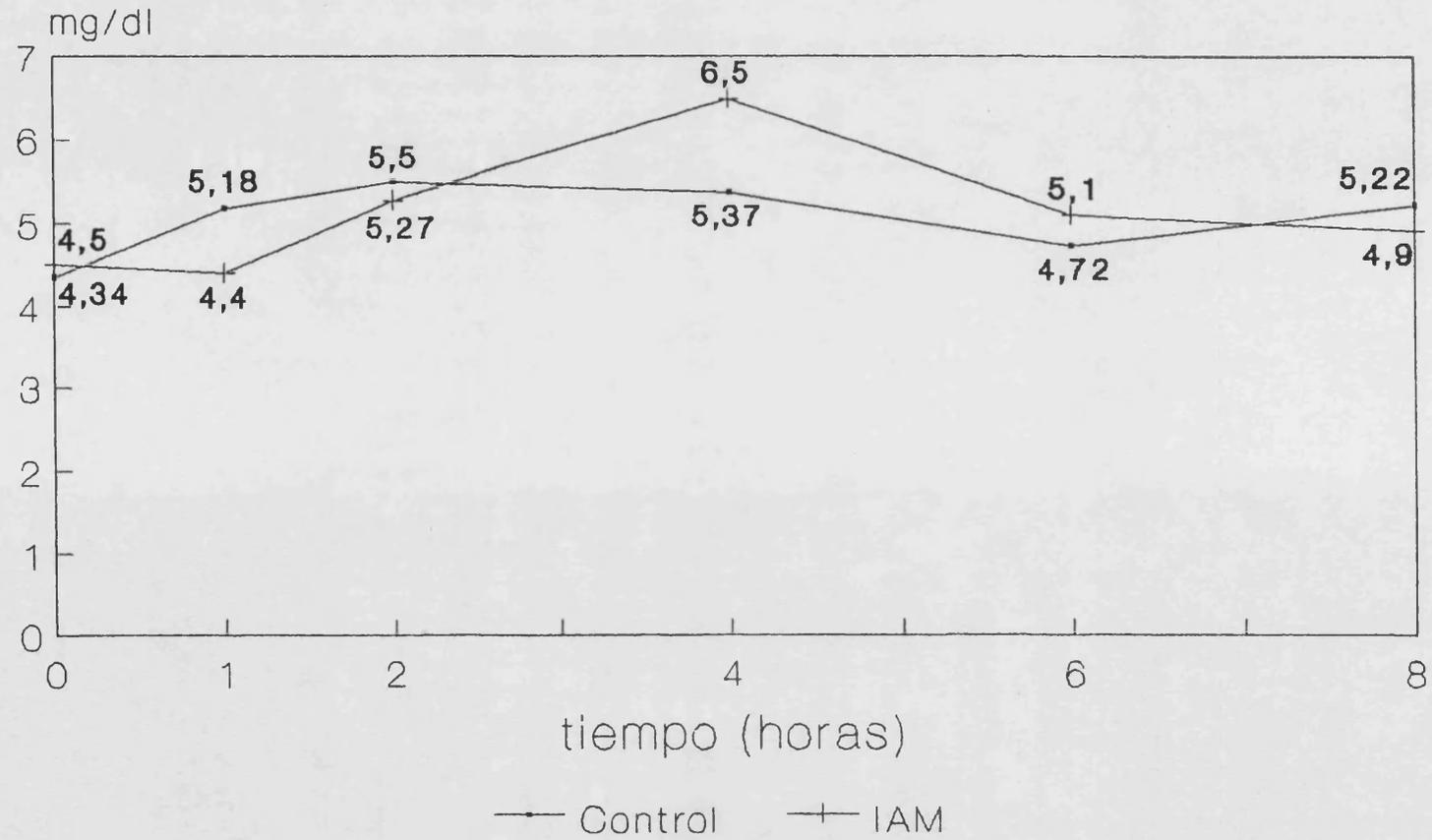


FIGURA 19

VLDL-CE

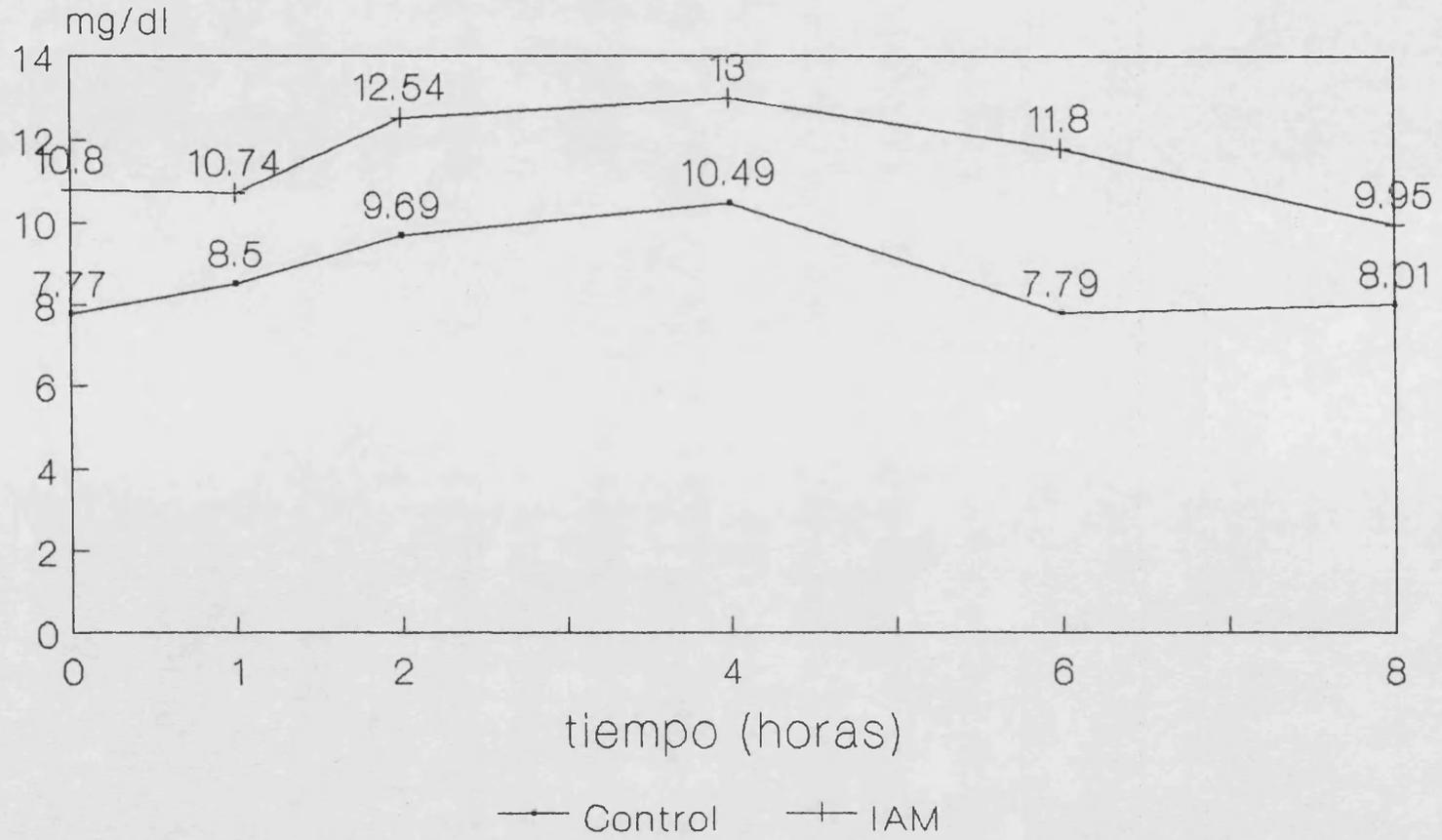


FIGURA 20

HDL-CE

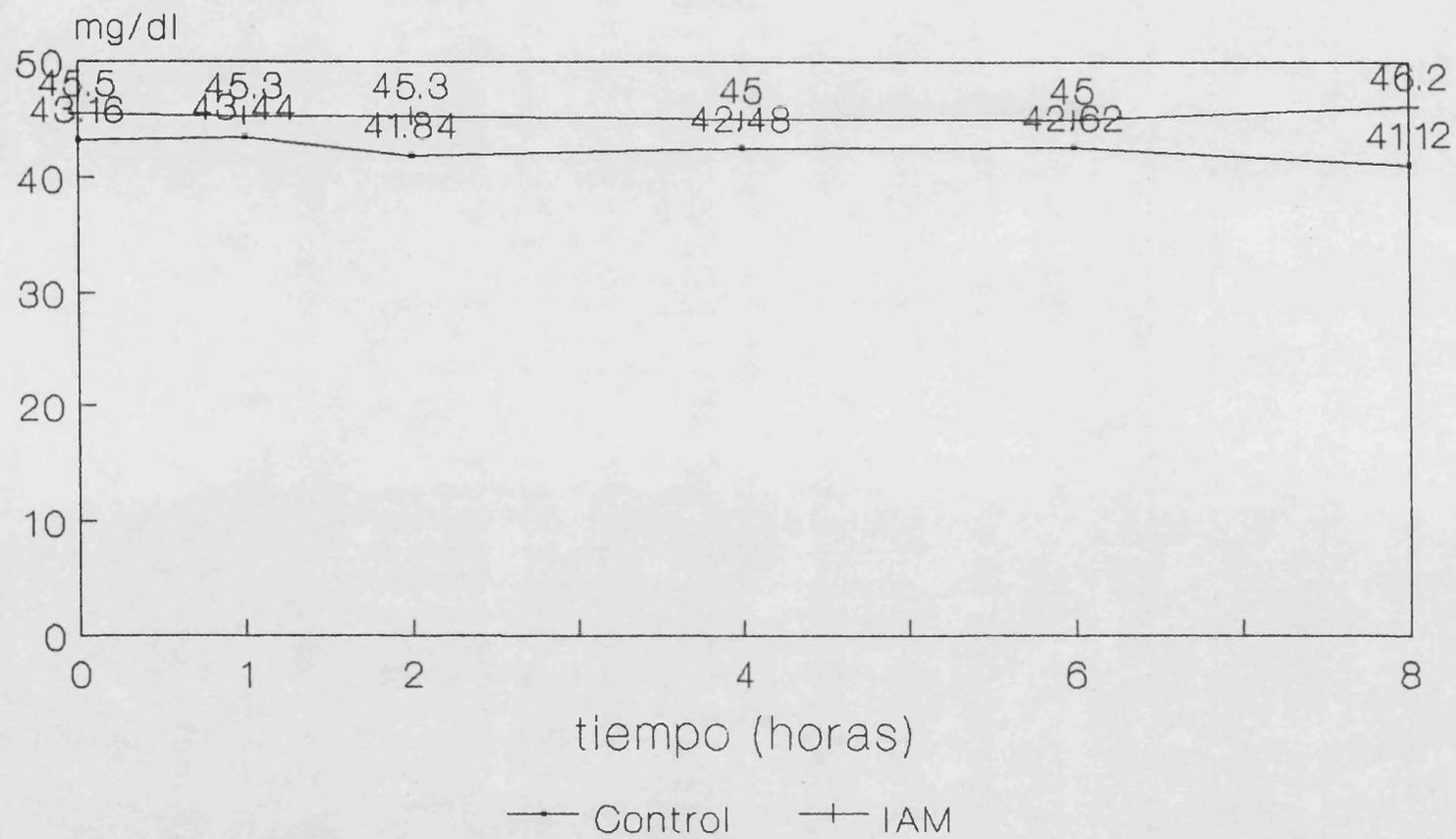


FIGURA 21

HDL3-CE

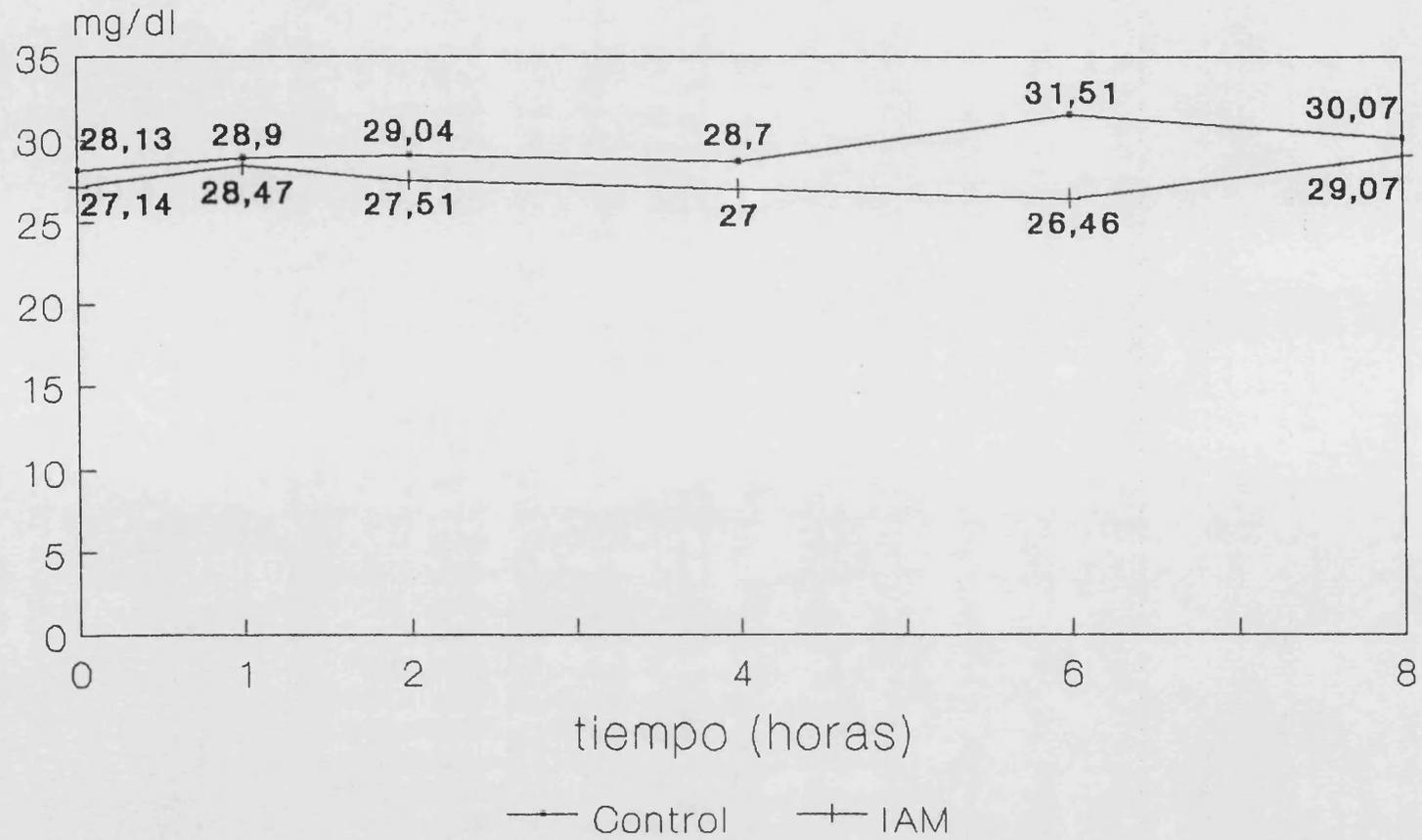


FIGURA 22

HDL2-CE

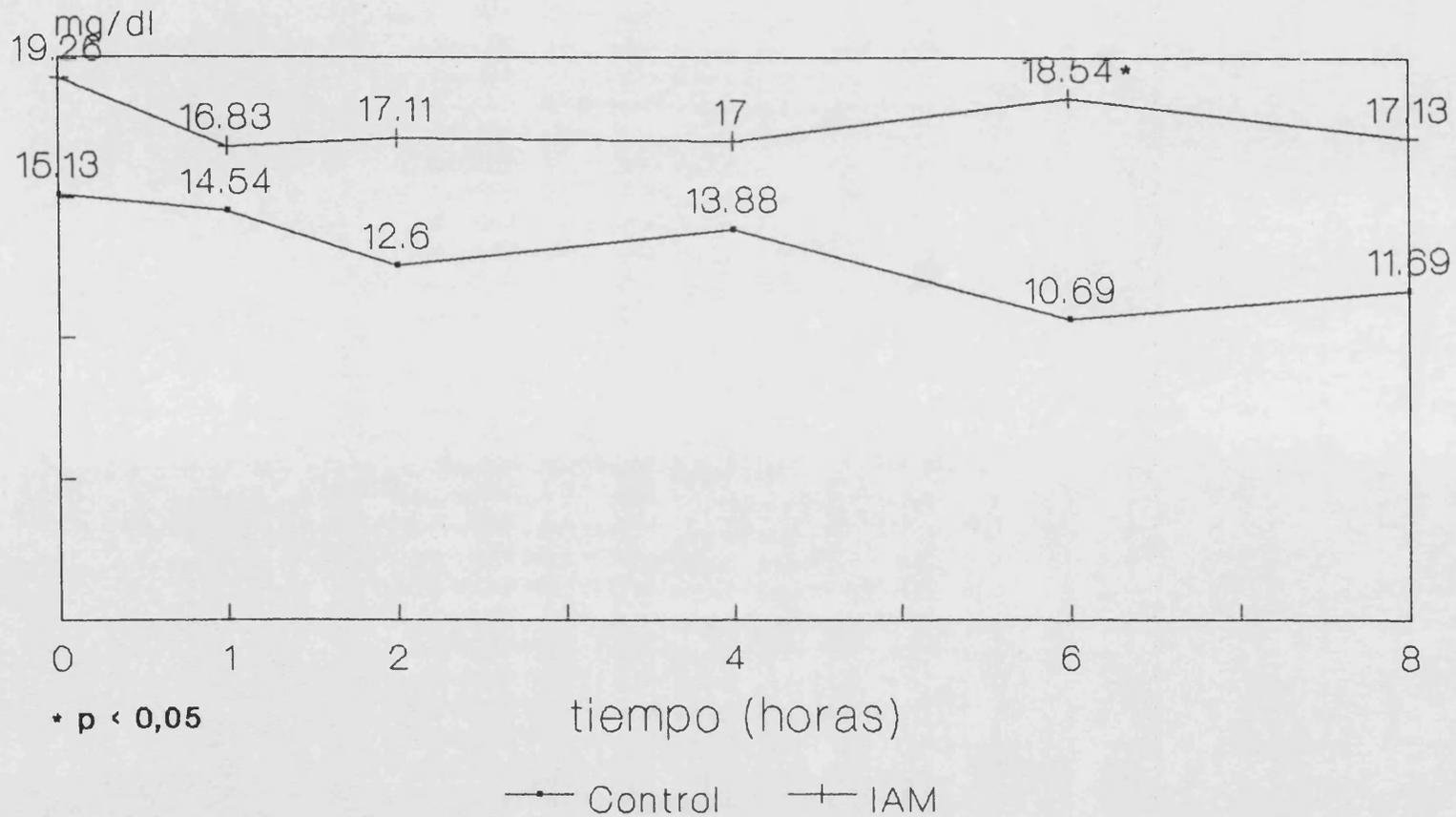


FIGURA 23

Fosfolípidos Total

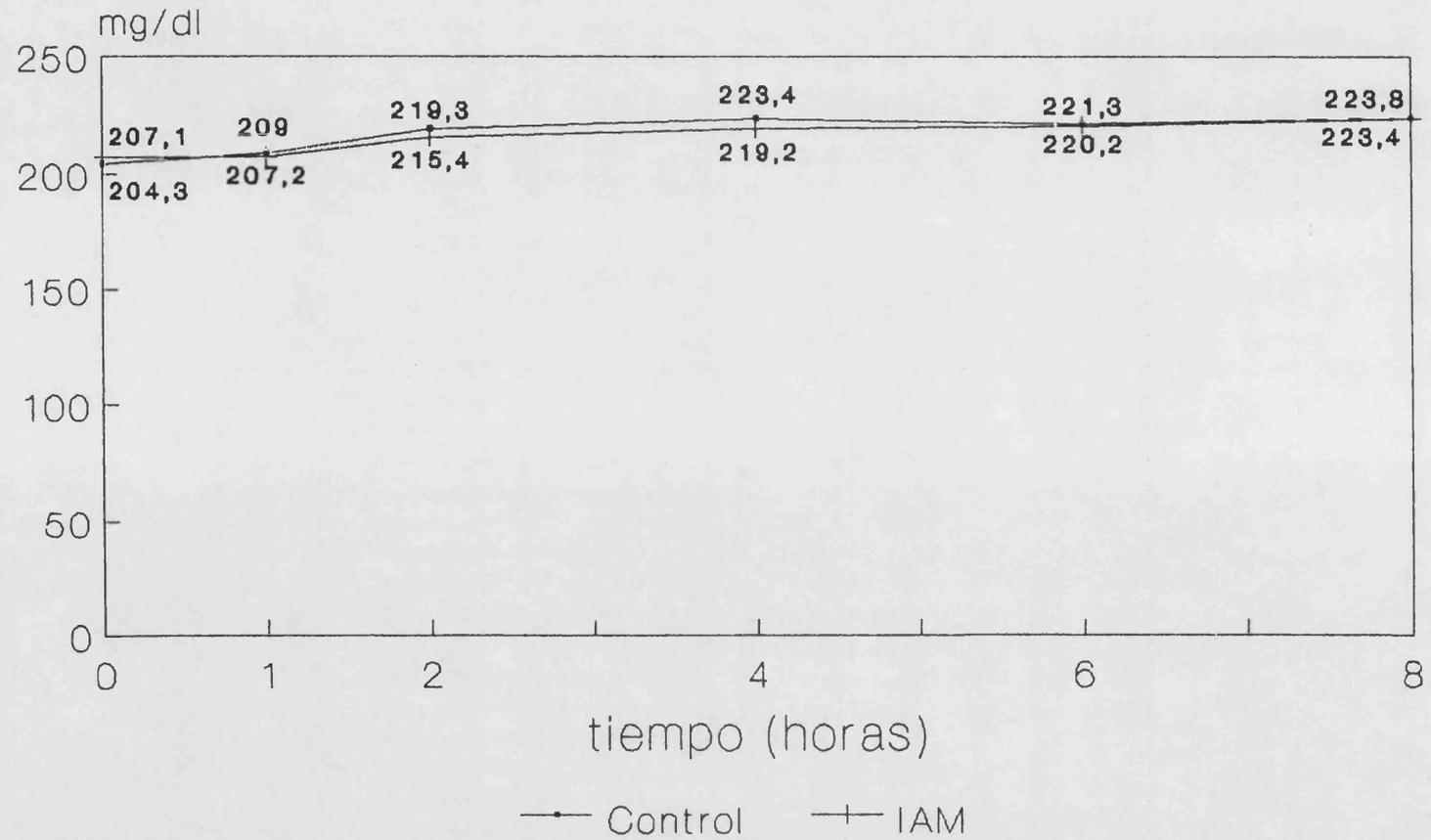


FIGURA 24

RES-FL

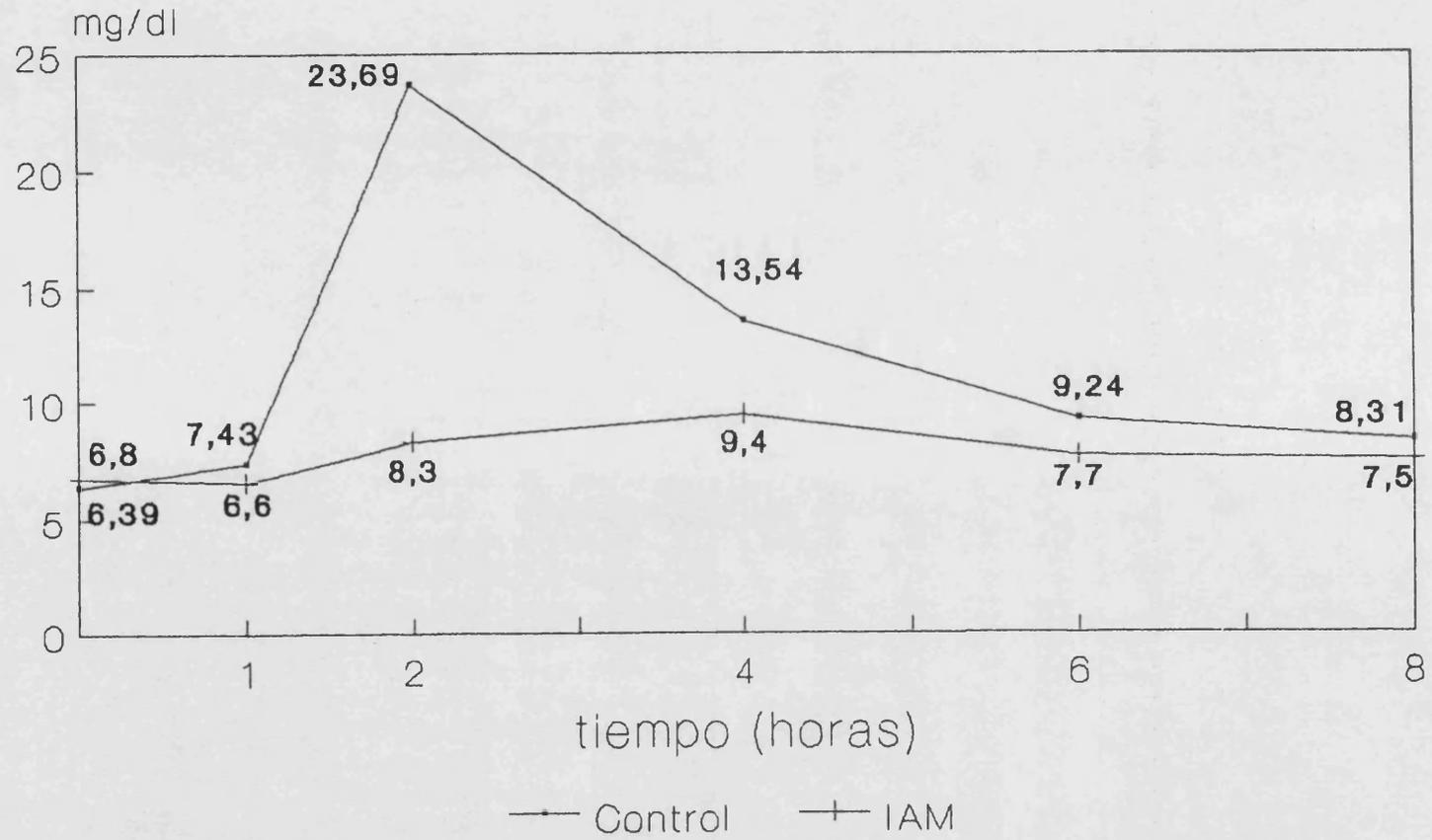


FIGURA 25

VLDL-FL

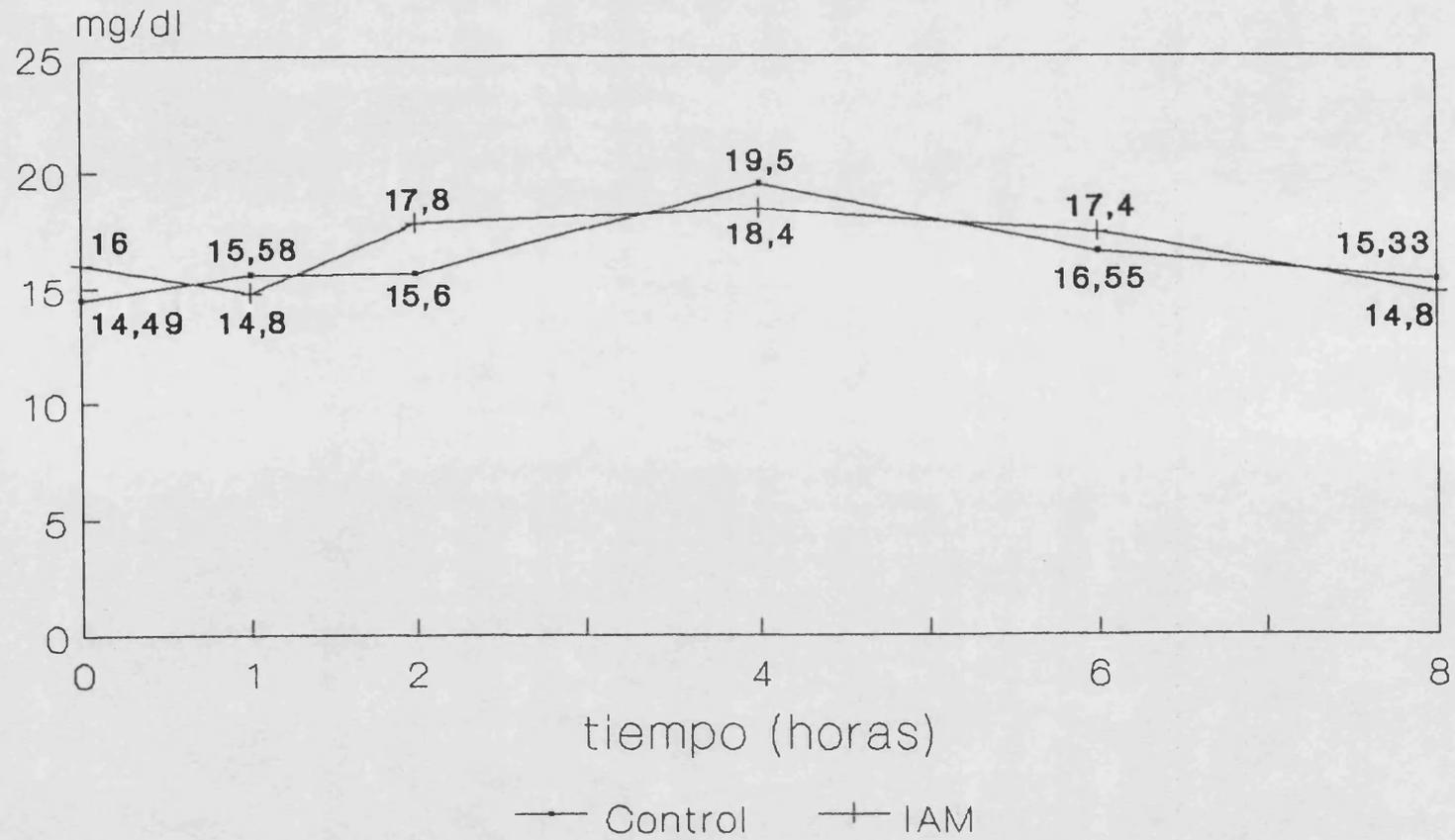


FIGURA 26

LDL-FL

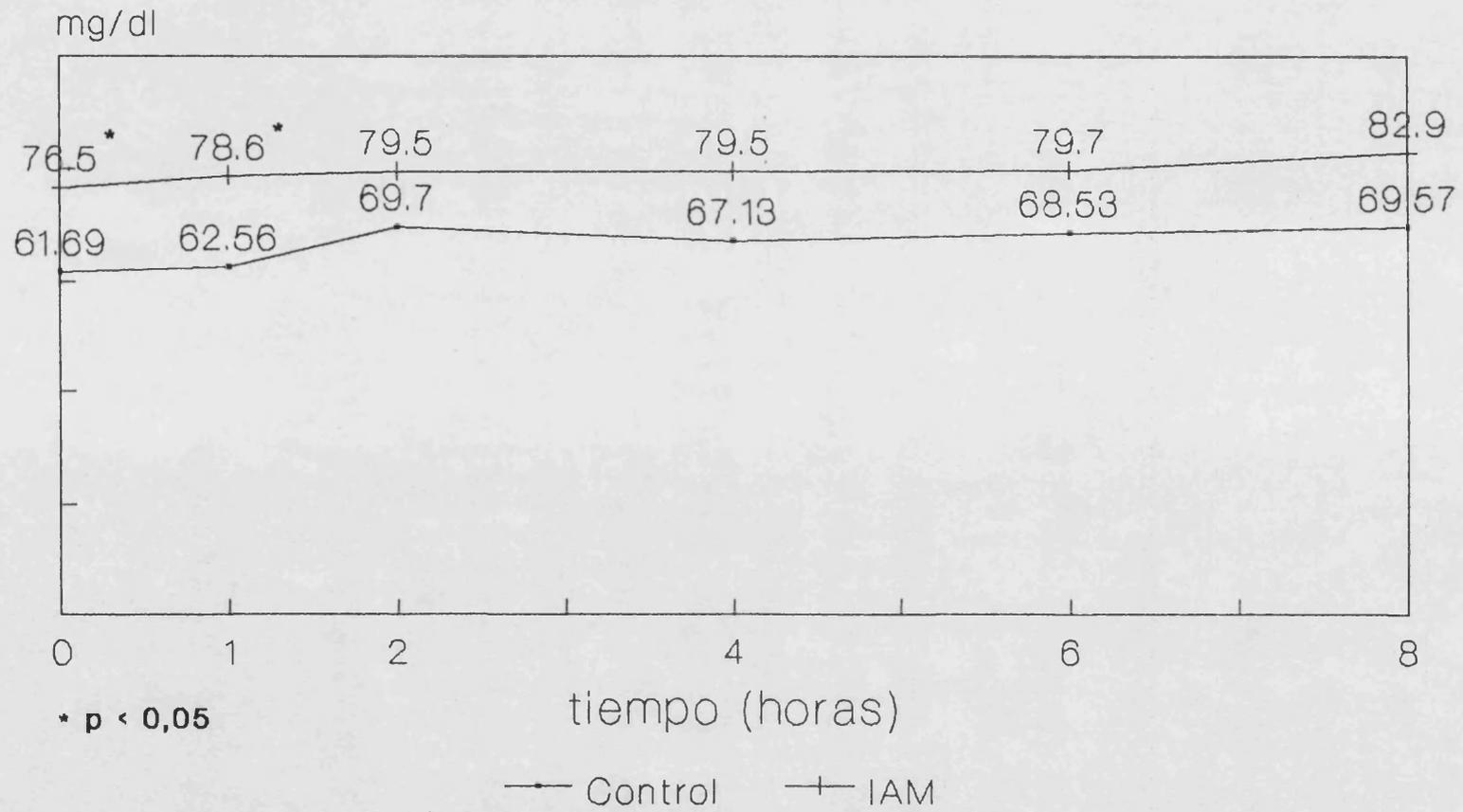


FIGURA 27

HDL-FL

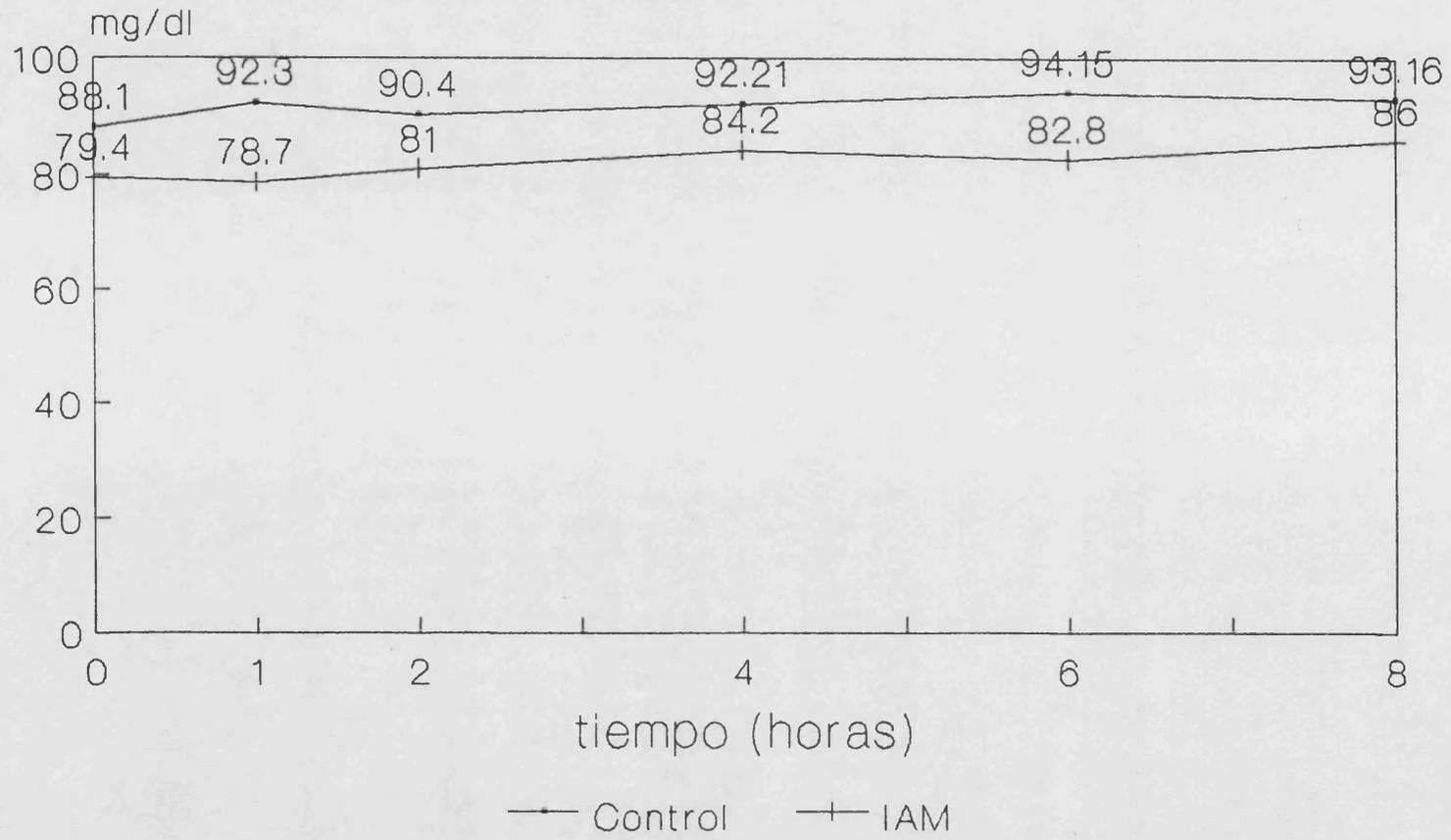


FIGURA 28

HDL3-FL

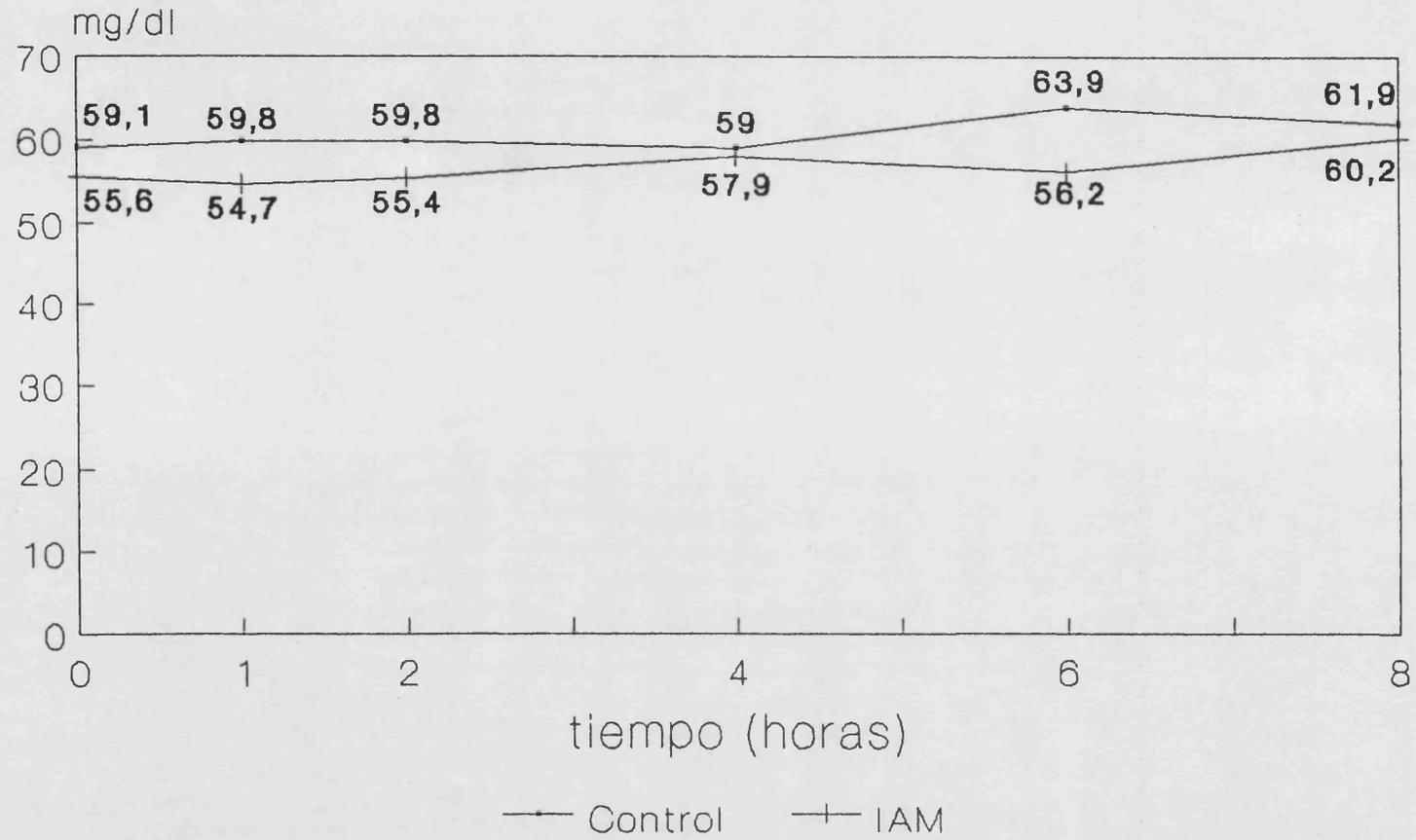


FIGURA 29

HDL2-FL

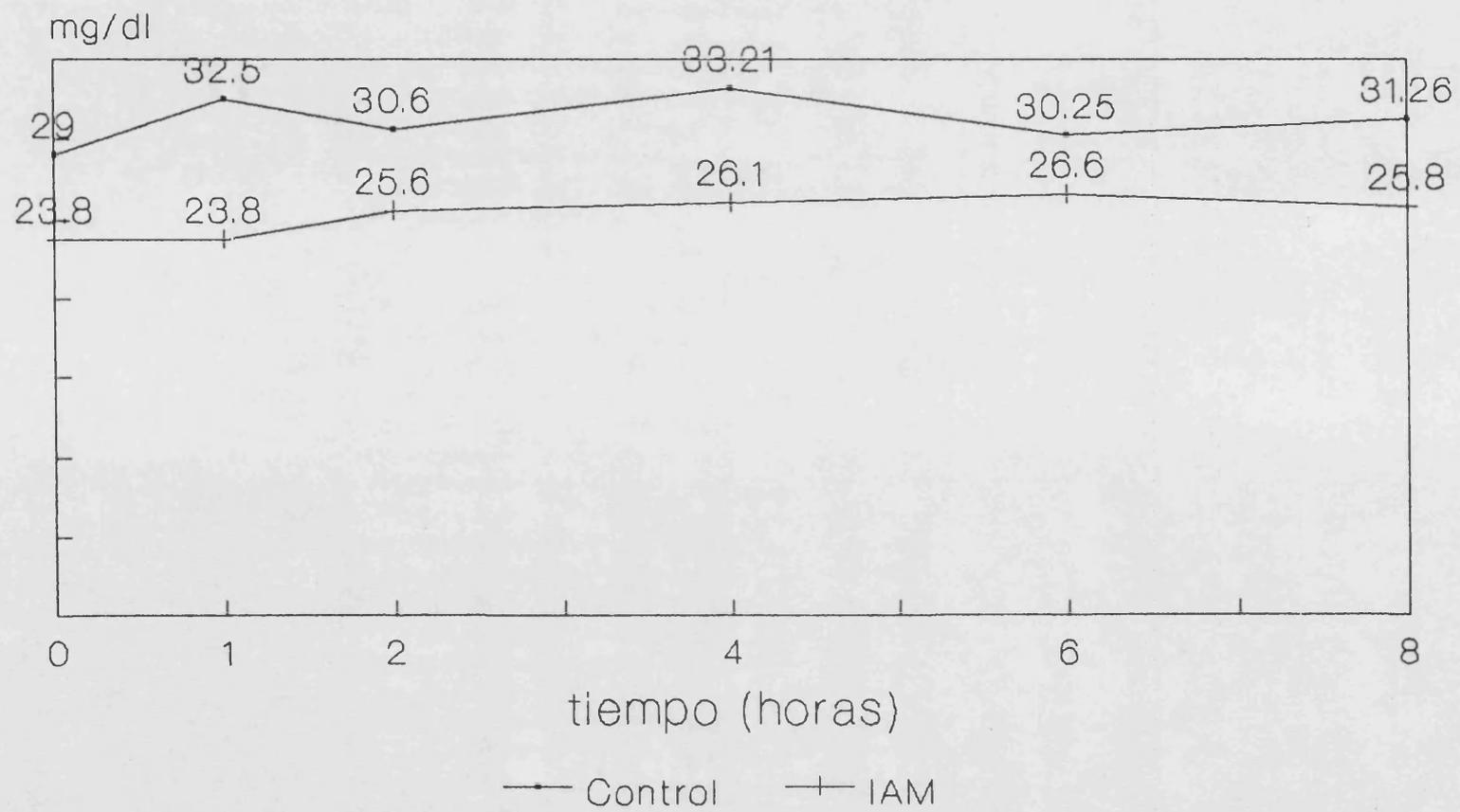


FIGURA 30

ApoB Total

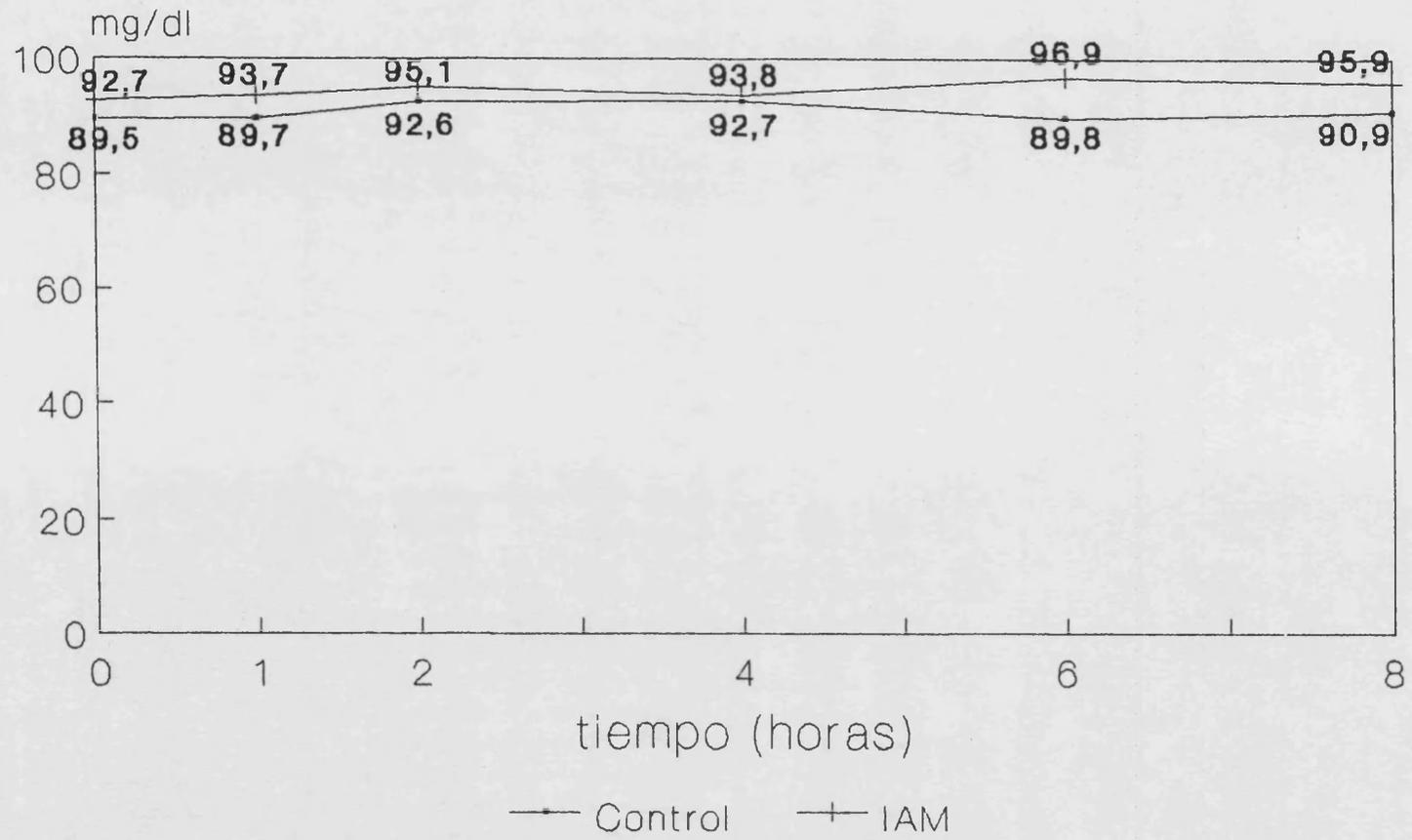


FIGURA 31

RES-APOB

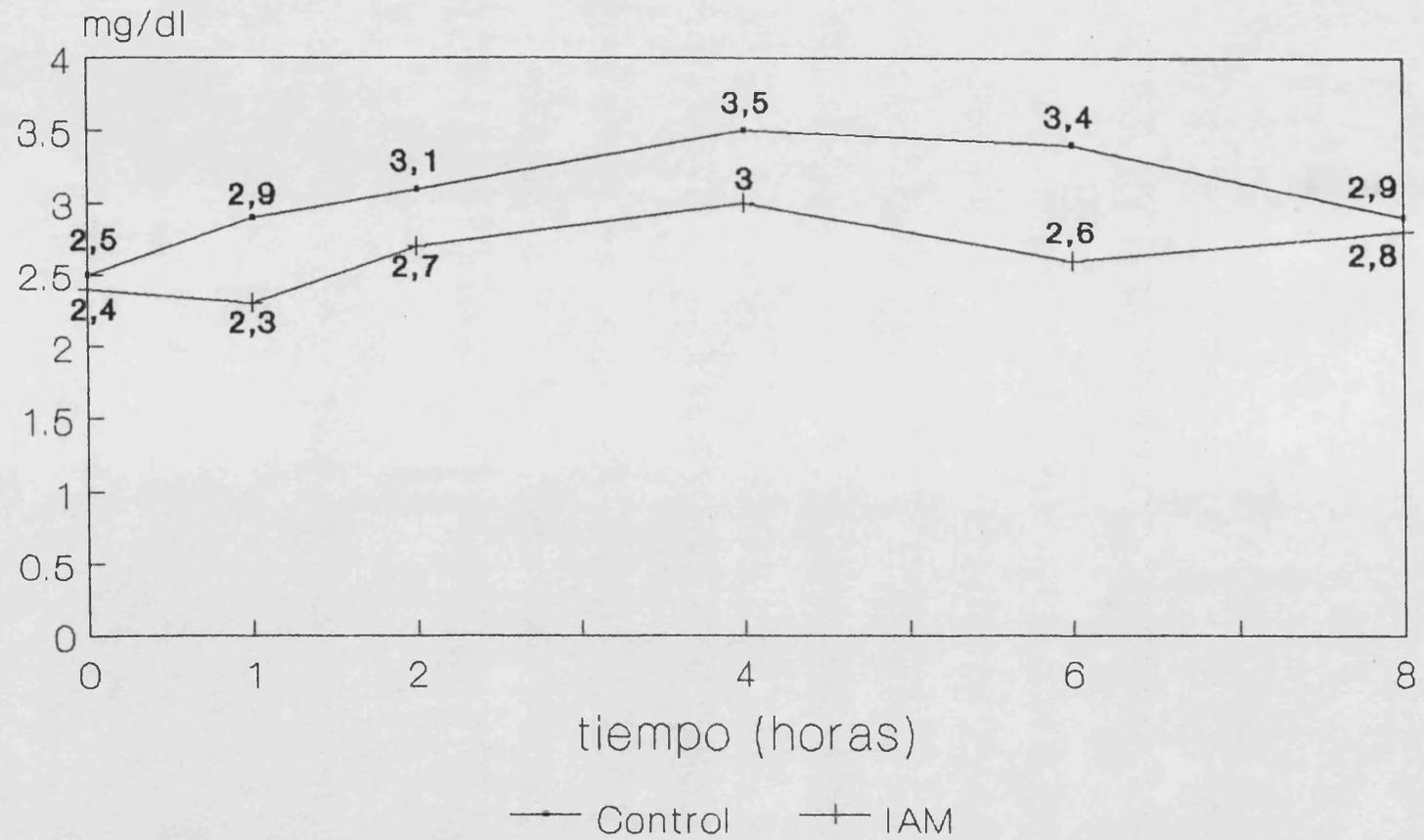


FIGURA 32

VLDL-ApoB

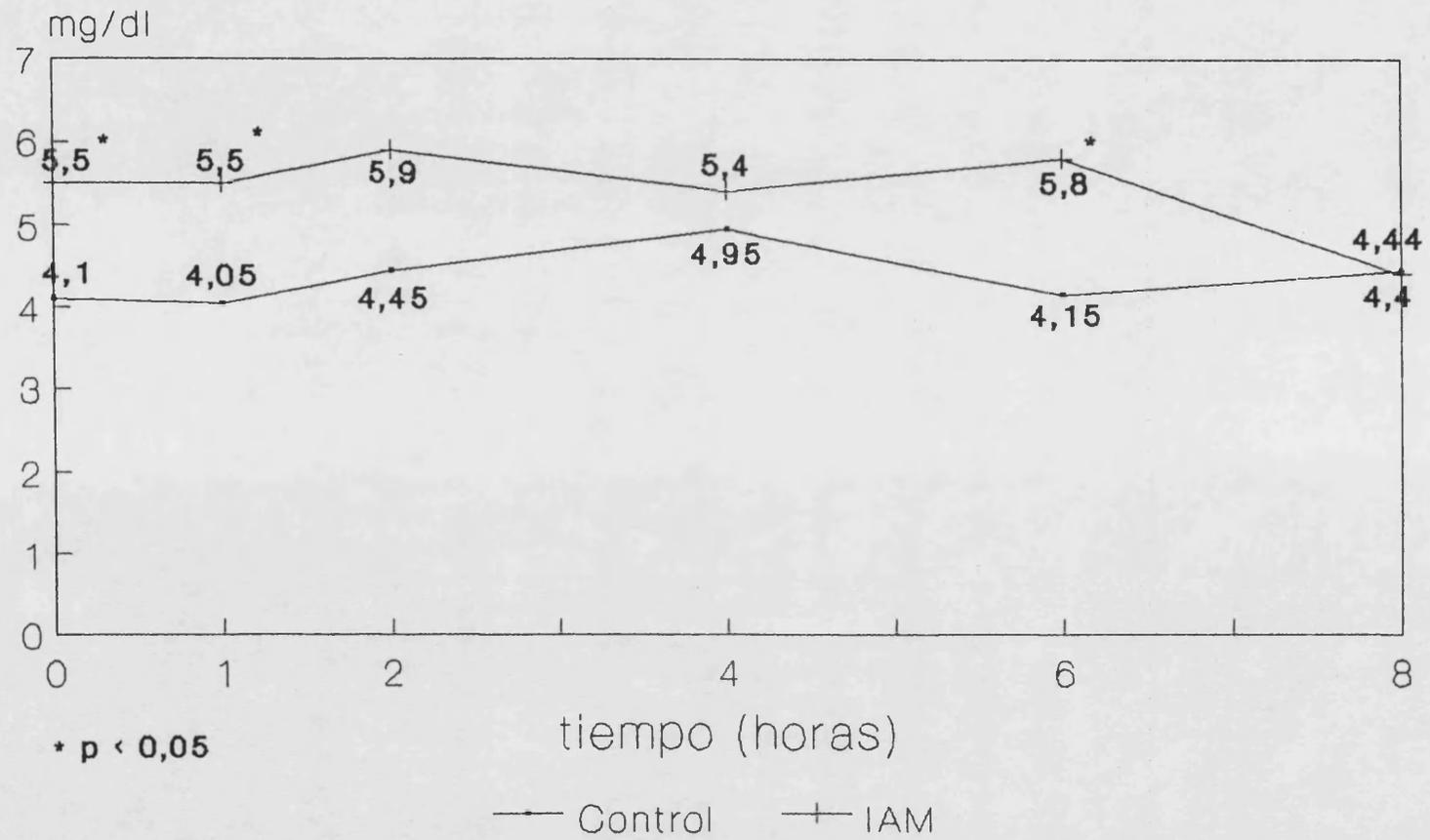


FIGURA 33

LDL-ApoB

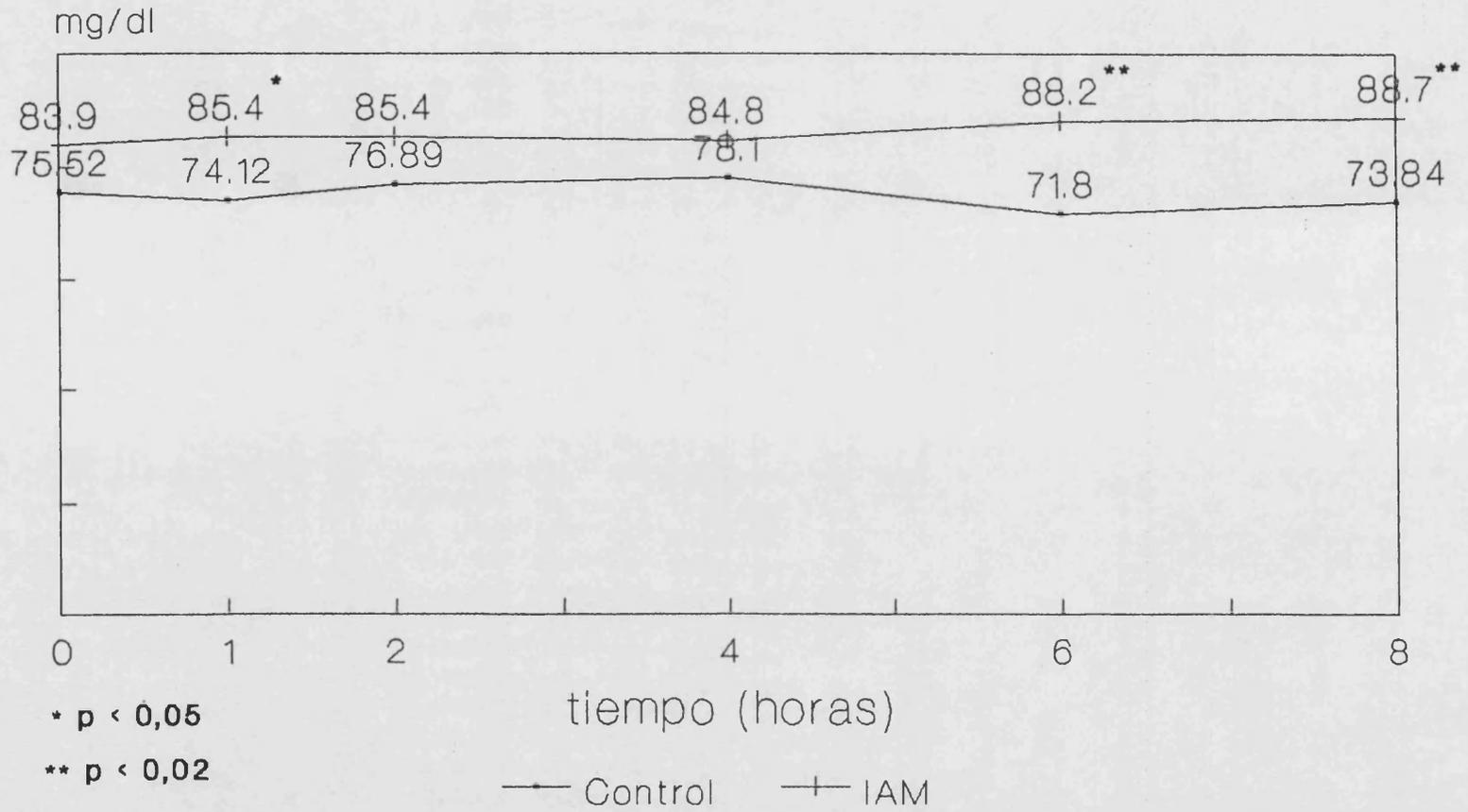


FIGURA 34

ApoA1 Total

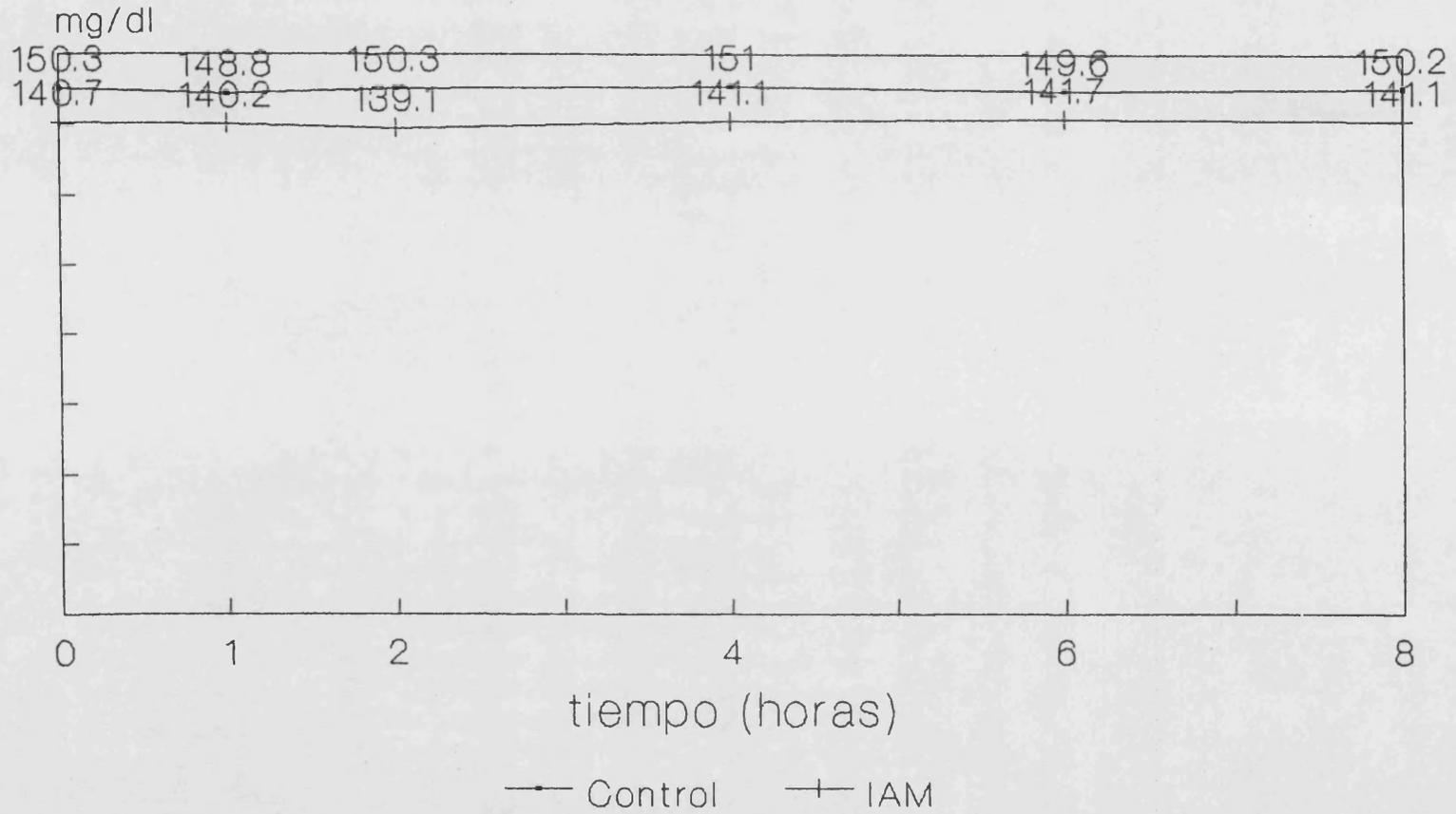


FIGURA 35

HDL-APOA1

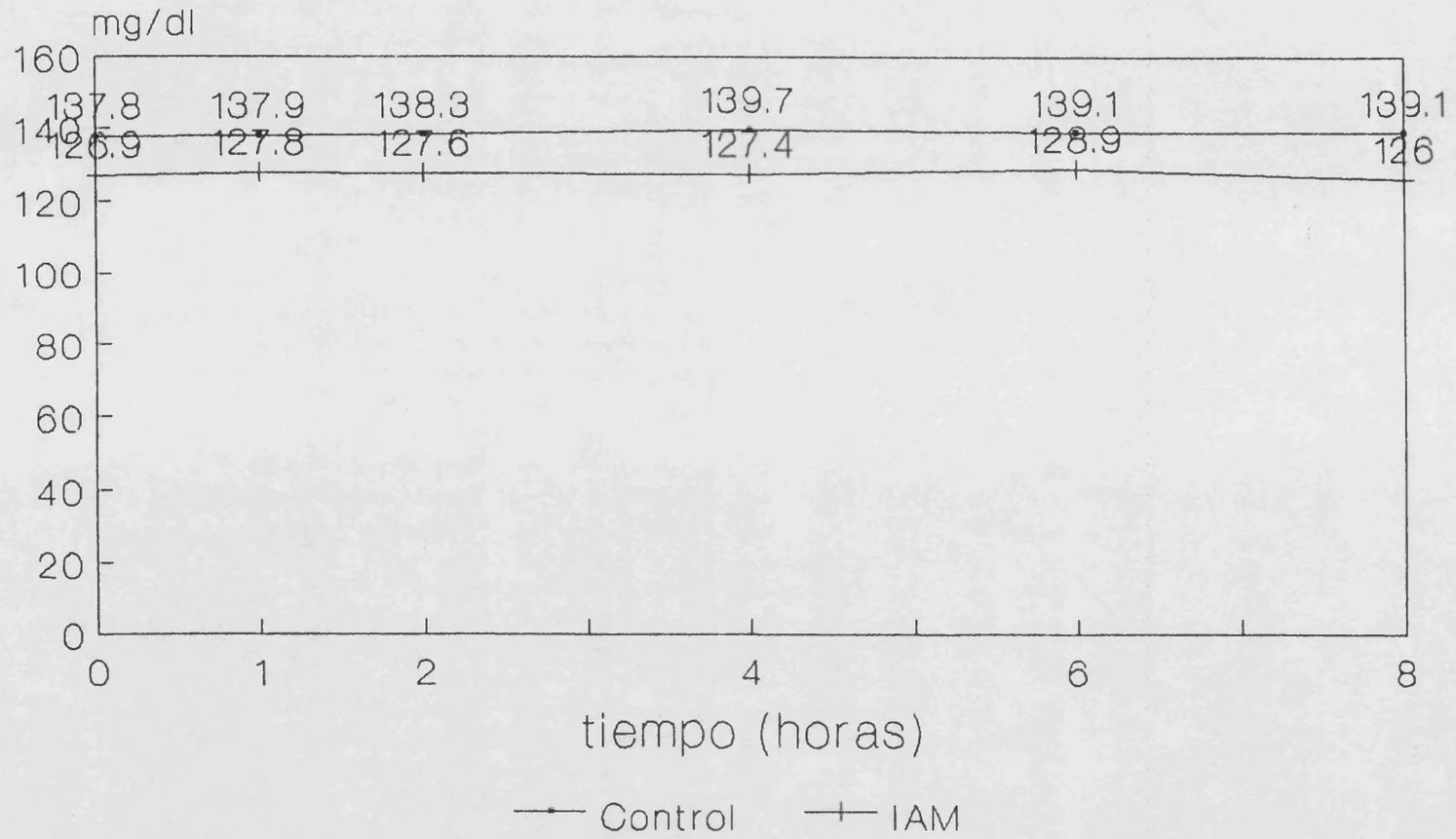


FIGURA 36

HDL3-ApoA1

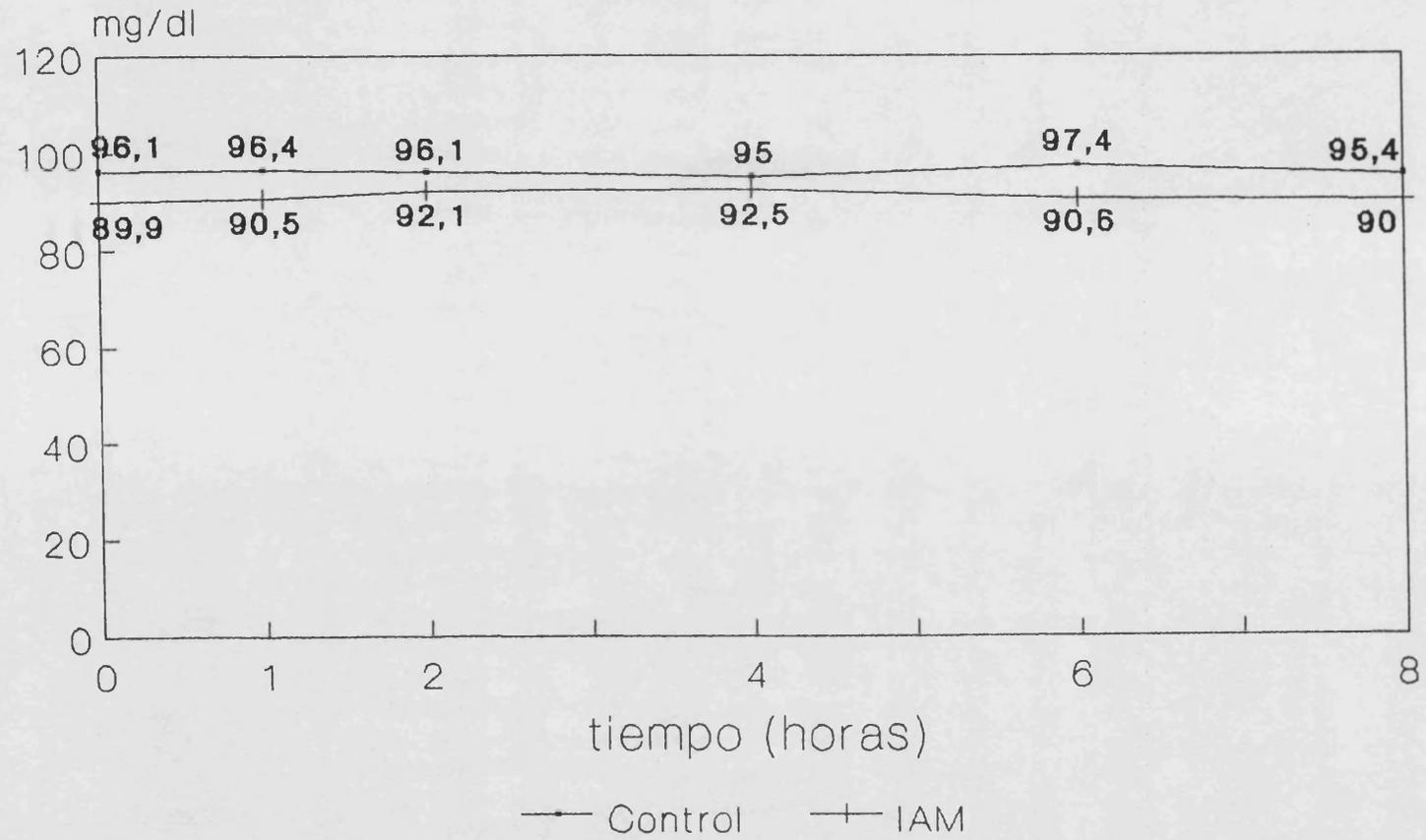


FIGURA 37

HDL2-ApoA1

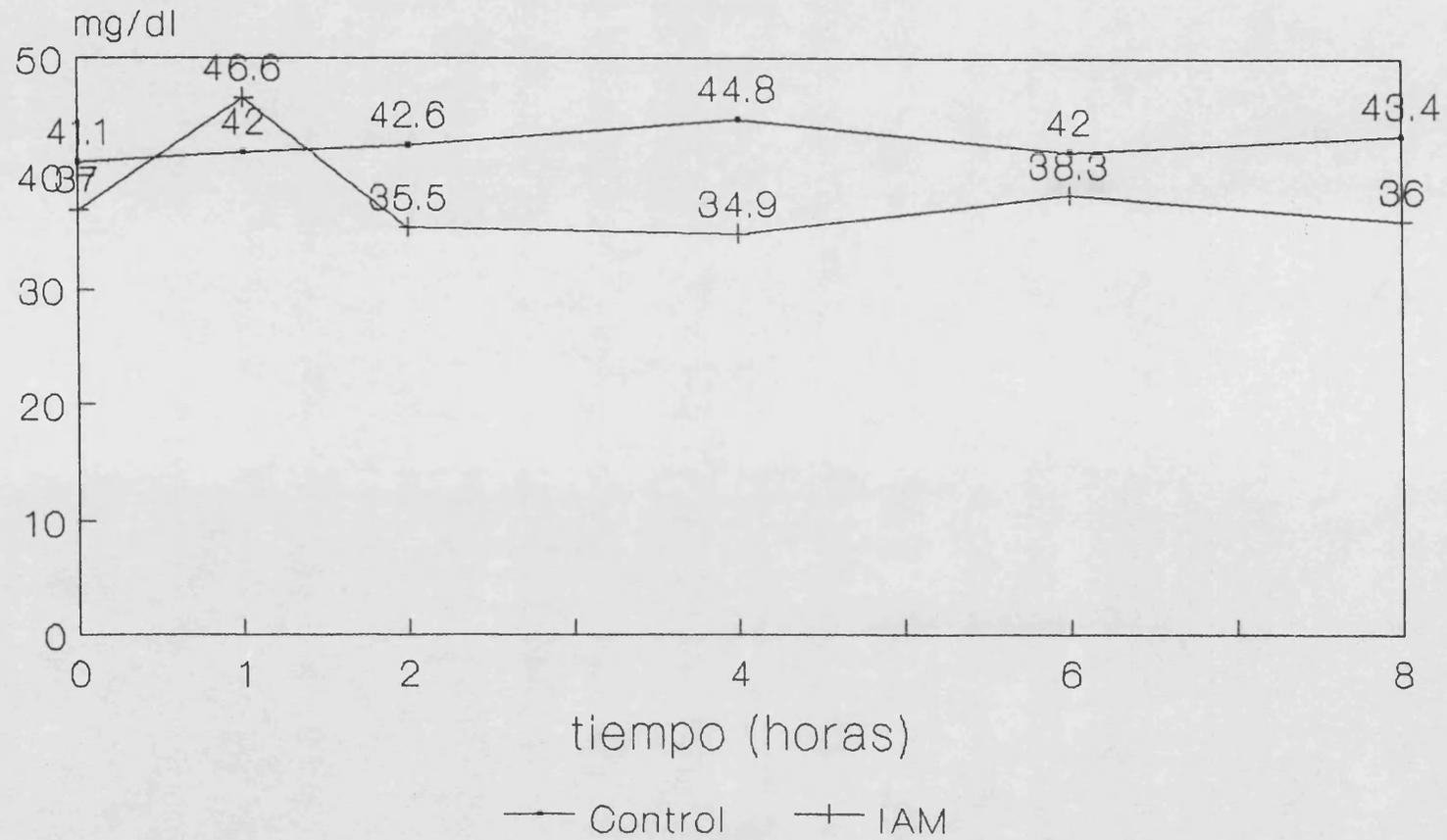


FIGURA 38

ApoA2 Total

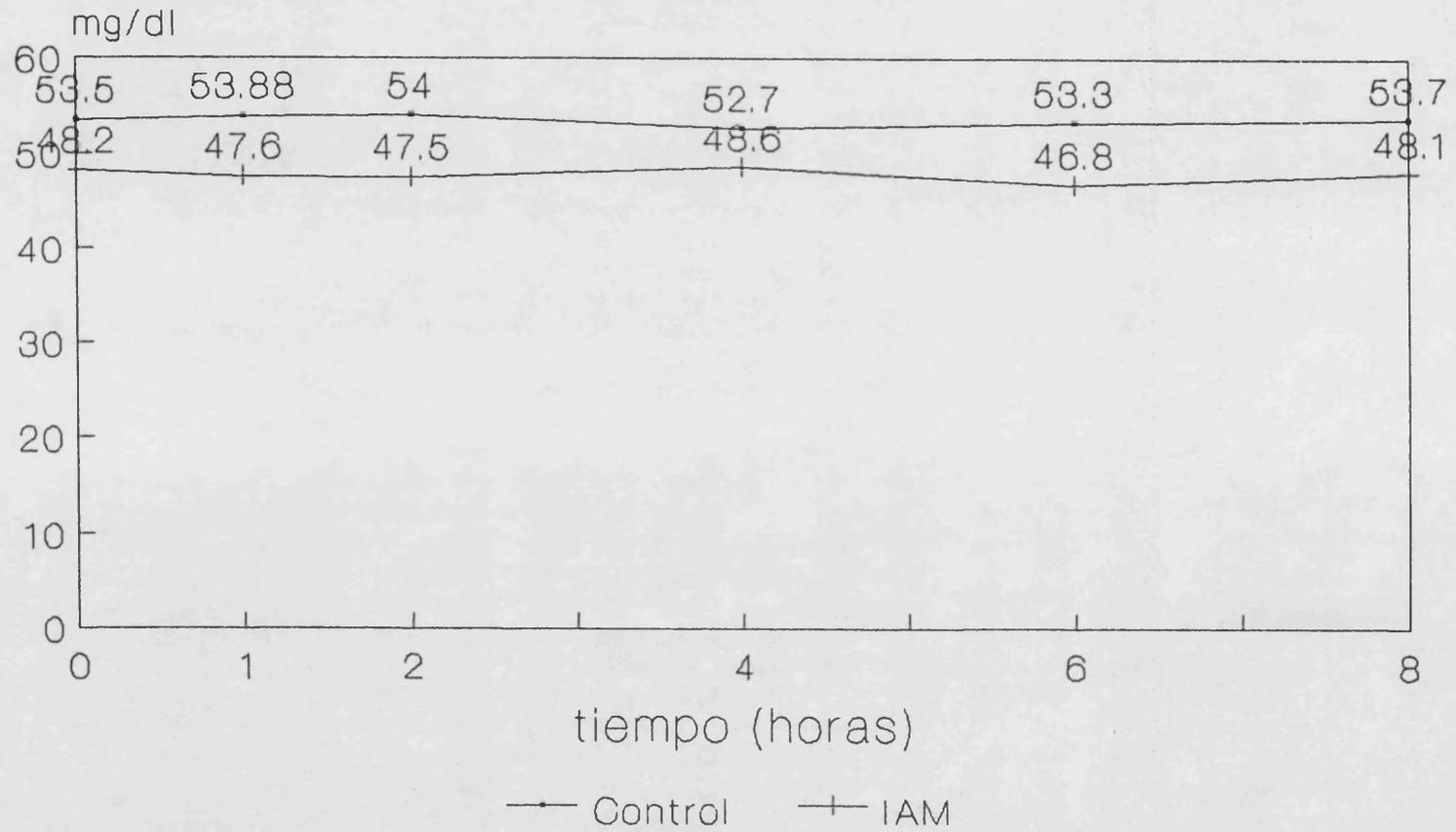


FIGURA 39

HDL-APOA2

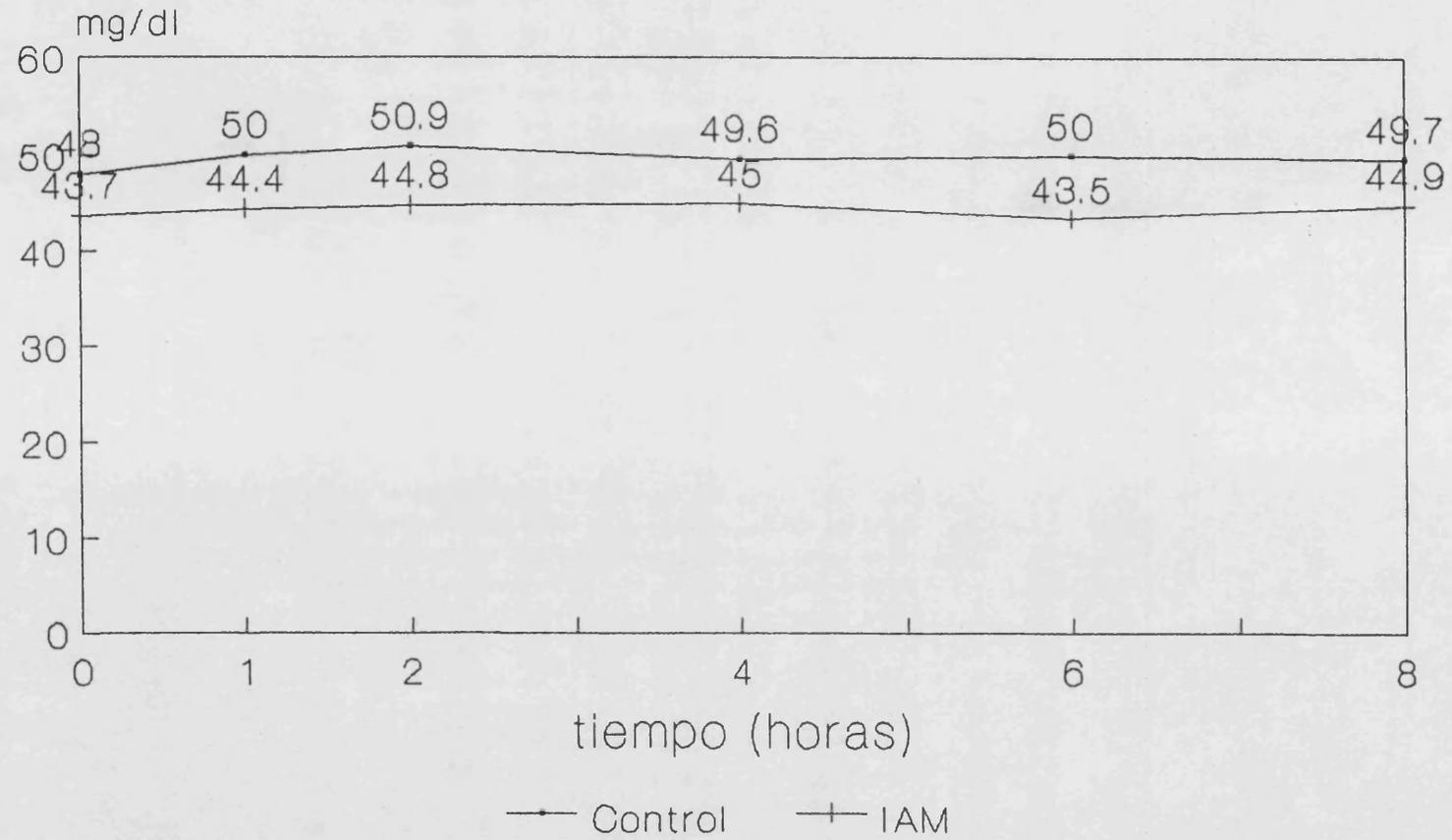


FIGURA 40

HDL3-ApoA2

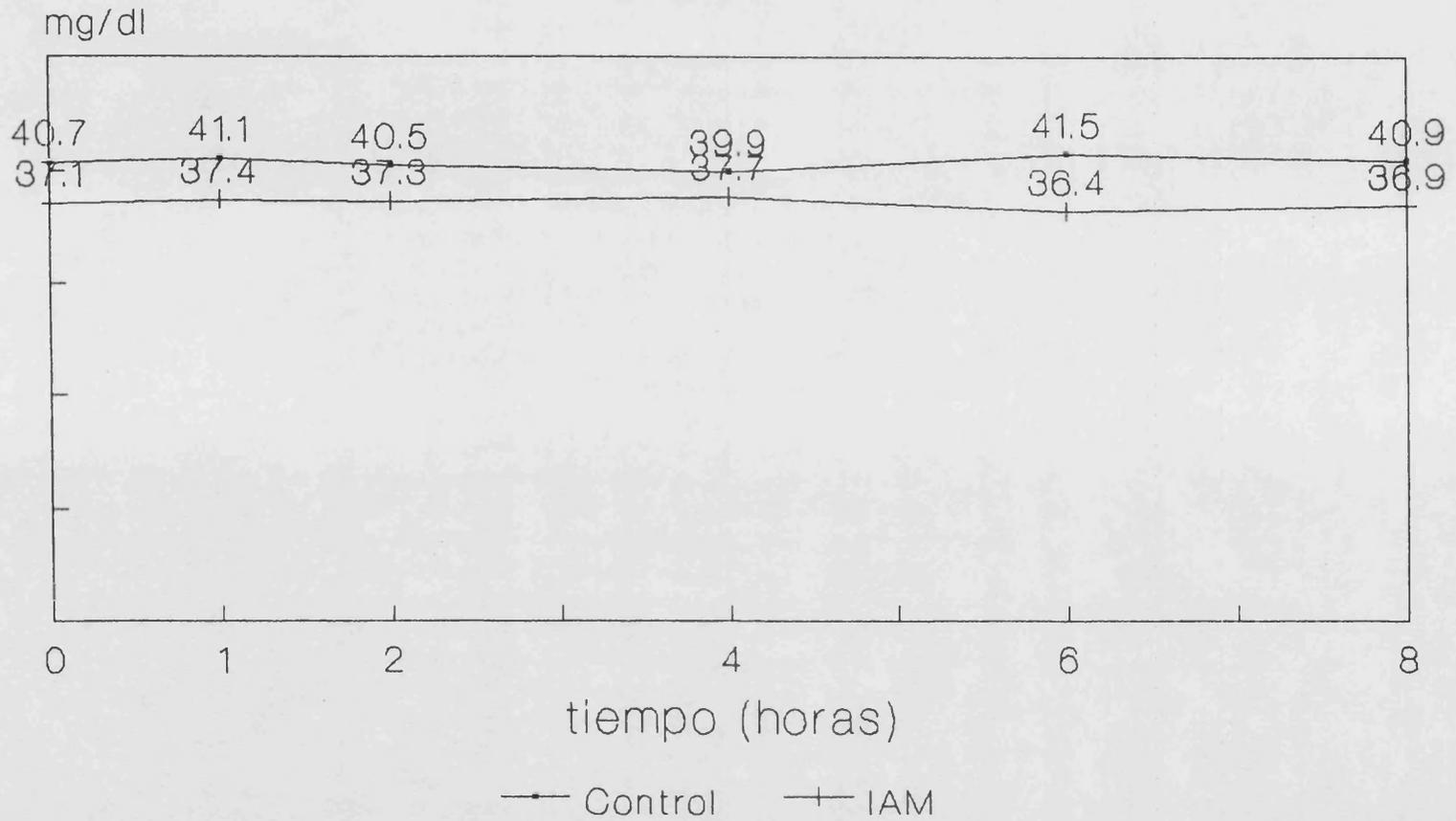
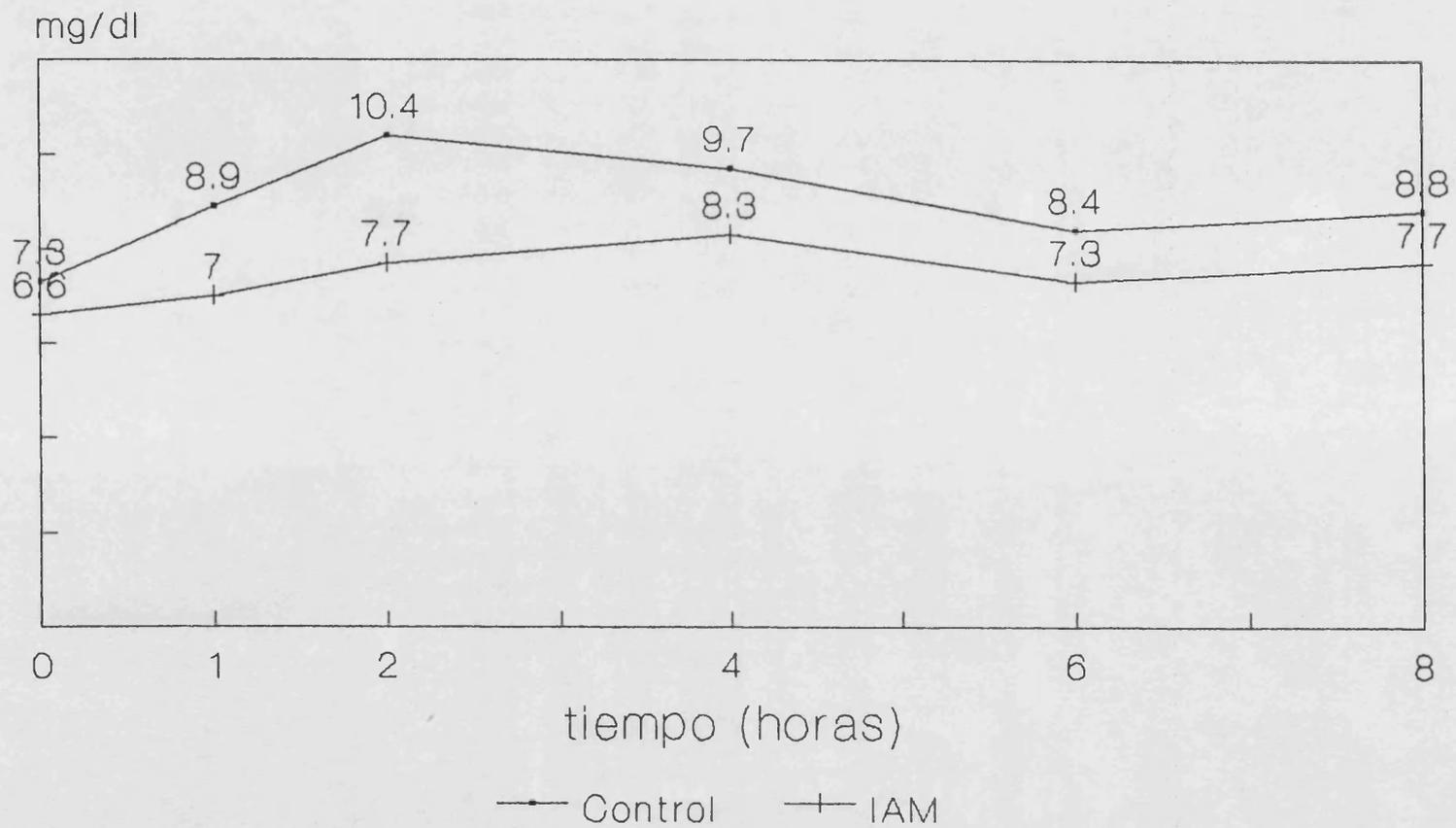


FIGURA 41

HDL2-ApoA2



DISCUSSION

En el desarrollo de la arteriosclerosis, cada vez se está concediendo mayor importancia a la composición lipídica de las distintas lipoproteínas, a su "carga lipídica". En este sentido, comienzan a desvelarse alteraciones en la composición lipídica de las VLDL que ocurren en pacientes diabéticos (153): el efecto combinado de un aumento de la actividad lipoprotein-lipasa, debido probablemente al tratamiento insulínico (que produce unos niveles mayores de HDL) junto con un defecto de la actividad de los receptores hepáticos y un posible efecto negativo de la glucosilación sobre la eficacia de estos receptores (154), hace que las VLDL tengan un mayor contenido de colesterol en relación a los triglicéridos y un aumento del cociente apoproteína B/triglicéridos. En la actualidad parece que estas partículas VLDL de pequeño tamaño puedan ser aterogénicas por sí mismas (155).

En ese mismo estudio pudo observarse que, pacientes que sufrían cardiopatía coronaria prematura, presentaban un enriquecimiento relativo en colesterol libre y triglicéridos de las VLDL. Se ha descrito un defecto en la actividad de la lipoprotein-lipasa en los pacientes coronarios (156) y este defecto podría ser responsable, no sólo de la disminución del catabolismo de las VLDL con la

composición de las diferentes lipoproteínas en el estado postprandial, entre los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio y un grupo control.

En cuanto a la población estudiada por nosotros hay que decir, en primer lugar, que el pequeño grupo escogido se debe a la dificultad en conseguir pacientes que, habiendo sufrido un infarto de miocardio por aterosclerosis coronaria -confirmada mediante coronariografía-, no presentasen ninguno de los factores clásicos de riesgo coronario. Esta rigurosidad en la selección sólo nos permitió estudiar diez de los 1.987 episodios clínicos revisados. Además, la muestra se homogeneizó por lo que respecta al sexo ya que, las dos hembras estudiadas en este grupo (como las cuatro del grupo control) eran postmenopáusicas y ya se conoce que el efecto beneficioso de la mujer en lo que se refiere a la cardiopatía isquémica, se pierde tras la menopausia. En cualquier caso, no hubo diferencias significativas entre los sujetos en cada uno de los grupos.

Cuando comparamos los valores basales de lípidos y apoproteínas de las distintas fracciones lipoproteicas entre ambos grupos de sujetos observamos, por lo que al colesterol se refiere que, tanto el colesterol total y el colesterol contenido en las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), como el colesterol esterificado total y el contenido en las LDL (LDL-CE), está significativamente elevado en el grupo de sobrevivientes aunque las cifras halladas pudieran considerarse normales valoradas aisladamente. Este hallazgo inicial confirmaría la relación continua y progresiva entre el colesterol sérico y el riesgo de cardiopatía isquémica que incluso aparece a niveles de colesterol no considerados como de hipercolesterolemia (13) y que apoya el hecho de que el objetivo a lograr en la población general sea el obtener la cifra de colesterol sérico más baja posible, ya que no existe un límite a partir del cual desaparezca el riesgo (158).

En cuanto a los triglicéridos, que recientemente han vuelto a ser considerados como factor independiente de riesgo coronario (159), sólo observamos diferencias en el contenido en las HDL-3 de los sobrevivientes; en éstos se encuentra elevado con respecto al grupo control. Por contra, en el grupo control está elevado el contenido en triglicéridos de las HDL-2 con respecto a los

sobrevivientes, aunque esta última diferencia no alcanzó significación estadística. En cualquier caso, estas modificaciones cualitativas de las HDL podrían condicionar diferencias en la respuesta lipídica tras la sobrecarga grasa y que a continuación referiremos.

Por último, en la situación basal, observamos diferencias en la cantidad de apoproteína B de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Aunque la apo B total fue similar en ambos grupos, existe un mayor contenido de la misma en las VLDL de los supervivientes. Cabría preguntarse si estas VLDL enriquecidas en apo B (VLDL modificadas) podrían metabolizarse por la vía del macrófago y por tanto tener un mayor poder aterogénico por sí mismas.

VARIACIONES LIPIDICAS TRAS LA INGESTA. LIPEMIA POSTPRANDIAL.

En la lipemia postprandial, definida como el área bajo la curva dependiente del nivel de triglicéridos y normalizada para el tiempo cero, hemos observado diferencias entre los dos grupos sometidos a estudio. El valor de la misma fue significativamente superior en el grupo control que en el grupo de sobrevivientes. Hay que

tener presente, sin embargo, las grandes diferencias obtenidas entre los sujetos de cada uno de los grupos, lo cual viene expresado por la importante desviación estandard obtenida, fundamentalmente en el grupo control. Coinciden nuestros datos, pues, con los de Patsch y colaboradores (23,109) que expresan que la magnitud de la lipemia postprandial muestra las variaciones interindividuales más grandes del transporte lipídico.

Hemos obtenido una correlación directa y significativa ($r = 0,79$ en ambos grupos) entre el valor de la lipemia postprandial y el nivel basal de triglicéridos, tanto en el grupo control como en el de sobrevivientes. Este dato coincide con el resto de la literatura que relaciona directamente el nivel basal de triglicéridos con la lipemia postprandial (110, 23, 109, 104, 160).

Sin embargo, aunque obtenemos una relación inversa entre la lipemia postprandial y los valores basales de las partículas completas (lípidos y apolipoproteínas) de HDL y HDL-2, así como con el contenido en triglicéridos de estas mismas partículas, no alcanzamos en ningún caso niveles de significación estadística. La magnitud de la lipemia postprandial ha sido claramente relacionada de manera indirecta con el valor basal de HDL (160), HDL-2 (104), e incluso se ha relacionado con todos los componentes lipídicos de las HDL-2 (109). Nuestros resultados

coinciden, pues, con los anteriormente referidos y el no haber obtenido significación estadística creemos que ha sido debido al poco volumen de la muestra estudiada.

Así mismo, coincidimos con Fatsch y cols., que relacionan directamente el valor de la lipemia postprandial con los niveles en ayunas de apoproteína B (23); en el grupo control obtenemos una r de 0,56 y 0,07 en el grupo de sobrevivientes; como en el caso anterior, tampoco nuestros datos son estadísticamente significativos.

Por lo que se refiere a las modificaciones de las distintas fracciones lipoproteicas tras la sobrecarga grasa cabe subrayar, en primer lugar, que las diferencias halladas en las determinaciones basales de colesterol total, colesterol esterificado total y el contenido de los mismos en la fracción LDL, se mantienen a lo largo de las sucesivas determinaciones. Como ya se refirió anteriormente, la ingesta aguda de grasa no parece modificar sustancialmente los niveles de colesterol total y esterificado de la fracción LDL siendo regulados los mismos por otros mecanismos que actúan a más largo plazo.

No observamos tampoco diferencias significativas al considerar las determinaciones de partículas residuales cuya composición se modifica de manera similar en los dos grupos estudiados.

Sin embargo, como recientemente han observado Cohn y cols. (161), la trigliceridemia postprandial es debida a la contribución de lipoproteínas ricas en triglicéridos, tanto de origen intestinal como de origen hepático. En este sentido, si que hemos obtenido diferencias ya que la composición de las VLDL es cualitativamente distinta en ambos grupos, lo cual se expresa por el índice colesterol esterificado/triglicéridos (CE/TG) de las VLDL. Este índice, y por tanto el contenido relativo de colesterol esterificado es mayor en el grupo de sobrevivientes que en el control, adquiriendo significación estadística en la determinación a las 6 horas. Cabría, por tanto, pensar que la ingesta grasa condiciona una liberación de VLDL por parte del hígado con mayor contenido de CE con respecto a TG en el grupo de sobrevivientes.

En cuanto al contenido en apoproteína B (apo B) de las VLDL, Redgrave y Carlson observaron un ligero aumento en sujetos con moderada trigliceridemia postprandial (115). Otros autores (162) no detectaron cambios significativos en voluntarios sanos aunque cabe decir que sólo se realizó una determinación aislada en el estado postprandial. Finalmente, en otro trabajo (161) pudo observarse que, tras la comida grasa existía un descenso pequeño, aunque significativo, de la apo B total pero que

esta disminución correspondía al contenido de la misma de las partículas de densidad > 1.005 , mientras que en las lipoproteínas ricas en triglicéridos se producía un ascenso significativo en su contenido en apo B debido al incremento tanto de apo B-100 como de apo B-48. Nosotros no hemos obtenido diferencias en cuanto al contenido plasmático total de apo B pero sí en el contenido de la misma en las partículas VLDL; éstas estaban enriquecidas en apo B en la determinación basal en el grupo de sobrevivientes permaneciendo así tras la sobrecarga grasa. Esta mayor carga en apo B de las VLDL segregadas por el hígado condicionaría un incremento en la concentración de apo B de las LDL que se hace significativo, con respecto al grupo control, a las 1, 6 y 8 horas de la ingesta grasa. La mayor carga en apo B de las LDL se sabe ya que favorece el desarrollo del proceso aterosclerótico.

Las principales diferencias encontradas entre ambos grupos en el estado postprandial las encontramos en nuestro trabajo en las lipoproteínas de alta densidad (HDL). La composición de éstas, como sabemos, viene en gran medida condicionada por el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, es decir, de los quilomicrones y de las VLDL. Así, las diferencias cualitativas de las VLDL halladas entre ambos grupos podrían condicionar a su vez diferencias en la

composición de las HDL. Como expresamos anteriormente, éstas se relacionan con el grado de lipemia postprandial.

De esta manera, hemos podido constatar que, a lo largo del estado postprandial, las partículas HDL-3 del grupo de sobrevivientes tenían mayor carga lipídica de triglicéridos y por tanto, el índice colesterol esterificado/triglicéridos (CE/TG) de las mismas está disminuido con respecto al grupo control. Por otro lado, en este mismo grupo, las partículas HDL-2 tienen un mayor contenido en CE con respecto al grupo control, estando el índice CE/TG aumentado en los mismos.

Se ha especulado que cuando las HDL-2 eran ricas en triglicéridos en el estado postprandial, eran convertidas en HDL-3 por acción de la lipasa hepática; así, individuos con gran lipemia postprandial tendrían, a las 15 horas de la ingesta, un descenso de las HDL-2 y un aumento de las HDL-3 (104). Aunque nosotros sí que hemos podido relacionar los niveles de los triglicéridos de las HDL-2 con la lipemia postprandial, no podemos confirmar el hecho de que esto condicione un descenso de las HDL-2 totales ya que no observamos diferencias significativas entre ambos grupos en la determinación basal.

Las partículas HDL-3 son las precursoras de las HDL-2. Estas últimas, de mayor tamaño y menor densidad que aquéllas, se forman por acción de la lecitincolesterol

aciltransferasa (LCAT) que produce la esterificación del colesterol en el torrente circulatorio (57, 163, 164). En nuestro grupo de sobrevivientes, bien por la anormal composición de las HDL-3 con respecto al grupo control, o bien por un exceso de actividad de la LCAT, la composición de las HDL-2 está alterada en el sentido de un mayor contenido de colesterol esterificado que se hace significativo a las 6 horas de la ingesta grasa.

A su vez, las HDL-1, HDL-C o HDL ricas en apoproteína E, son un componente de la fracción HDL-2, siendo más grandes que éstas y con mayor contenido en colesterol que las HDL-2 sin apo E (165). Son inducidas por dietas ricas en colesterol y se cree que se forman en el plasma a partir de las HDL típicas al adquirir éstas colesterol de los tejidos y apoproteína E aportada fundamentalmente por los macrófagos (166). Para la transformación de HDL típicas en HDL-C se necesita un gran enriquecimiento de la partícula en colesterol esterificado, producido a partir del colesterol libre, por medio de la acción de la LCAT (167). Así, el exceso de colesterol esterificado en las HDL-2 de nuestro grupo de sobrevivientes resultaría en la conversión de las HDL-2 ricas en apoproteína A1 en HDL-1, ricas en apoproteína E. Además, observamos que el índice CE/Apo A1 de las HDL-2 se incrementa en el grupo de

sobrevivientes, siendo significativo a las 4 y 8 horas de la ingesta.

La HDL-1, HDL con apo E o HDL-C, interviene en el transporte inverso de colesterol y su aclaramiento por parte del hígado ya que pueden interaccionar con el receptor apo E hepático o de las partículas residuales. Pero además, estas HDL-1, que quizás estén aumentadas en el grupo de sobrevivientes aunque el nivel total de HDL-2 no varía con respecto al grupo control, pueden unirse, por la apoproteína E, al receptor apo B:E extrahepático con una afinidad entre 20 y 100 veces mayor que las LDL; tendrían, por tanto, una acción competitiva con las LDL regulando la unión LDL-receptor celular.

CONCLUSIONES

1.- Los niveles basales de lípidos y apoproteínas en las diversas fracciones plasmáticas muestran valores considerados normales, tanto en la población de sobrevivientes a infarto de miocardio sin factores de riesgo coronario conocidos, como en una población control.

2.- Sin embargo, en los sobrevivientes a infarto de miocardio, los niveles basales de colesterol total y de LDL-C, colesterol esterificado (CE) y LDL-CE, así como del contenido en triglicéridos de las HDL-3, son más elevados que los hallados en el grupo control. El contenido de apoproteína B de las VLDL, en condiciones basales, fue también superior en el grupo de sobrevivientes.

3.- En contra de lo esperado, la lipemia postprandial, expresada en función del área bajo la curva dependiente del nivel de triglicéridos en las sucesivas determinaciones, fue significativamente superior en el grupo control que en el de sobrevivientes, aunque hay grandes variaciones interindividuales.

El valor de la misma se correlaciona positivamente con el nivel basal de triglicéridos y de apoproteína B, tanto en los sobrevivientes como en los controles. Es

decir, a mayor valor de cualquiera de estos parámetros en ayunas, mayor será el área de la lipemia postprandial.

Por otra parte, la lipemia postprandial se correlaciona negativamente con el nivel basal de las partículas completas (lípidos y apolipoproteínas) de HDL y HDL-2, así como con el contenido en triglicéridos de estas mismas partículas.

Confirmamos, de esta forma, el valor predictivo de los triglicéridos, apoproteína B y HDL basales con respecto al incremento de la lipemia postprandial.

4.- En ambos grupos de sujetos, las principales modificaciones lipídicas tras la sobrecarga grasa las encontramos en la composición de las VLDL y HDL.

A lo largo de la prueba, las VLDL de los sobrevivientes tienen un mayor índice colesterol esterificado/triglicéridos (CE/TG) que las del grupo control, alcanzando significación estadística a las 6 horas de la ingesta.

5.- Como contraposición, en el grupo de sobrevivientes, los valores de las HDL-3 basales y tras la sobrecarga muestran un contenido en triglicéridos significativamente más alto que los del grupo control, siendo estas

diferencias significativas a la hora y ocho horas de la ingesta.

Por otra parte, en los sobrevivientes, las HDL-2 contienen más colesterol esterificado que las mismas partículas en el grupo control, alcanzando significación en la determinación realizada a las 6 horas de la sobrecarga. Sin embargo, el contenido en triglicéridos de estas HDL-2 es inferior en el grupo de sobrevivientes que en el grupo control, siendo este descenso estadísticamente significativo a la hora, dos, cuatro y ocho horas de la prueba de tolerancia grasa.

En resumen, el proceso continuo y dinámico que supone el metabolismo de las lipoproteínas en la situación postprandial puede ocasionar alteraciones en la composición de las mismas que aumenten su capacidad aterógena, dando lugar a una mayor prevalencia de arteriosclerosis en sujetos sin otros factores de riesgo conocidos. Aunque por la complejidad del estudio, el tamaño de la muestra es pequeño, las diferencias que hemos observado ponen de relieve la importancia del estado postprandial en la valoración del metabolismo lipídico y su relación con el fenómeno aterosclerótico.

Por otra parte, no podemos dejar de mencionar que la prueba de tolerancia oral a la sobrecarga grasa no es todavía un método exploratorio bien estandarizado, existiendo importantes variaciones intra e interindividuales. Con este estudio hemos pretendido también aportar más datos a la valoración de esta prueba.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1.- GRANDE F.: La prevención dietética de la aterosclerosis: evolución de la mortalidad coronaria en los últimos diez años. Discurso de ingreso, Real Academia de Medicina, Zaragoza, 1981.

2.- HJERMANN I., BYRE K., HOLME I., y cols.: Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Lancet, 1981; 2: 1.303-1.310.

3.- UEMURA K., PISA Z.: Trends in cardiovascular disease mortality in industrialized countries since 1950. Wld Hlth Stat Quart. 1988; 41: 155-178.

4.- KEYS A.: Coronary heart disease in seven countries. Circulation, 1970; 41 (Supl. 1): 1-19.

5.- TOMAS ABADAL L., BALAGUER VINTRO I., BERNADES BERNAT E.: Factores de riesgo e incidencia de nuevos casos en el estudio de la cardiopatía isquémica de Manresa. Rev. Esp. Cardiol., 1976; 29: 127-135.

6.- PLAZA PEREZ I.: Perspectivas de la aterosclerosis. Un problema pediátrico. Drugs of today, 1988; 24 (Supl. 1): 1-8.

7.- GOMEZ ESMORIS L.: Estudios epidemiológicos de la distribución de los factores de riesgo cardiovascular en Asturias. Drugs of today, 1988; 24 (Supl. 1): 9-30.

8.- KEYS A., VIVANCO F., RODRIGUEZ MINON J.L. y cols.: Studies on the diet, body fatness and serum cholesterol in Madrid, Spain. Metabolism, 1954; 3: 195-212.

9.- TOMAS ABADAL L., SANS S., BERNADES E. y cols.: Estudio de la cardiopatía coronaria de Manresa. Relación entre prevalencia de factores de riesgo e incidencia en diez años. Rev. San. Hig. Pub., 1981; 55: 481.

10.- Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Baseline resting electrocardiographic abnormalities antihypertensive treatment and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am. J. Cardiol., 1985; 55: 1-15.

11.- HALLSTROM A.P., COBB L.A., RAY R.: Smoking as a risk factor for recurrence of sudden cardiac arrest. N. Engl. J. Med., 1986; 314: 271-275.

12.- SHEKELLE R.B., SHRYOCK A.M., PAUL D., y cols.: Diet, serum cholesterol, and death from coronary heart disease. The Western Electric Study. N Engl J Med, 1981; 304: 65-70.

13.- STAMLER J., WENTWORTH D., NEATON J.: Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded?. JAMA, 1986; 256: 2.823-2.828.

14.- TOMAS ABADAL L., VARA LORENZO C., BALAGUER VINTRO I.: Riesgo coronario e incidencia de nuevos casos de cardiopatía coronaria a los 15 años de seguimiento del estudio de Manresa. Rev Lat Cardiol, 1986; 7: 369-376.

15.- GORDON T., KANNEL W.S., CASTELLI W.P. y cols. : Lipoproteins, cardiovascular disease and death. The Framingham study. Ann. Inter. Med., 1981; 141: 1128-1131.

- lipoproteins with smoking and with coronary artery disease. Circulation, 1987; 75: 128-130.
- 16.- MILLER G.J., MILLER N.E.: Plasma high-density lipoprotein concentration and development of ischaemic heart disease. Lancet, 1975; 1: 1-16.
- 17.- FIELDING C.J., FIELDING P.E.: Cholesterol transport between cells and body fluids. Med. Clin. N. Am., 1982; 66: 363-373.
- 18.- KOSTNER G.M.: LP (a) lipoprotein and the genetic polymorphism of lipoproteins. En: Low Density Lipoproteins. Eds. C.E. Day y R.S. Levy. Plenum Press New York, 1976, pp 222-245.
- 19.- CAMBIEU F., JACQUESON A., RICHARD J.L., y cols.: Is the level of serum triglyceride a significant predictor of coronary death in "normocholesterolemic" subjects?. Am J Epidemiol, 1986; 124: 624-632.
- 20.- CASTELLI W.P.: The triglyceride issue: a view from Framingham. Am Heart J, 1986; 112: 432-437.
- 21.- STEINER G., SCHWARTZ L., SHUMAK S., y cols.: The association of increased levels of intermediate-density

lipoproteins with smoking and with coronary artery disease. Circulation, 1987; 75: 124-130.

22.- ZILVERSMIT D.B.: Atherogenesis: a postprandial phenomenon. Circulation, 1979; 60: 473-485.

23.- PATSCH J.R., KARLIN J.B., SCOTT L.W. y cols.: Inverse relationship between blood levels of high density lipoprotein subfraction 2 and magnitude of postprandial lipemia. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1983; 80: 1449-1453.

24.- HAMOSH M., SCOW R.O.: Lingual lipase and its role in the digestion of dietary lipid. J Clin Invest. 1973; 52: 88-95.

25.- HAMOSH M., GANDT D., HAMOSH P.: Rat lingual lipase. Characteristics of enzyme activity. J Biol Chem. 1979; 254: 12121-12125.

26.- LEVY E., GOLDSTEIN R., FREIER S. y cols: Gastric lipase in the newborn rat. Pediatric Research, 1982; 16: 69-74.

27.- MERNELL D., OLIVECRONA T.: Human milk lipases. I. Serum-stimulated lipase. J Lipid Research, 1974; 15: 367-374.

28.- SALZMAN-MANN C., HAMOSH M., SIVASUBRAMANIAN K.N.: Congenital esophageal atresia: lipase activity is present in the esophageal pouch and stomach. Digestive Disease and Sciences, 1982; 27: 124-128.

29.- WELLS M.A., DIRENZO N.A.: Glyceride digestion. En Boyer PD (ed.) 1983. The Enzymes Vol. XVI. pp 113-119. New York: Academic Press.

30.- JOHNSTON J.M.: Mechanism of fat absorption. En Handbook of Physiology, Alimentary Canal, 1968. Sect 6 Vol III, pp 1353-1375. Washington, D.C.: American Physiology Society.

31.- JOHNSTON J.M., BORGSTROM B.: The intestinal absorption and metabolism of micellar solutions of lipids. Biochimica Biophysica Acta, 1964; 84: 412-423.

32.- MISHKIN S., YALOVSKY M., KESLER J.I.: Stages of uptake and incorporation of micellar palmitic acid by hamster proximal intestinal mucosa. J Lipid Research, 1972; 13: 155-168.

33.- STREMMEL W., STROHMEYER G., BORCHARD F., y cols.: Isolation and partial characterization of a fatty acid binding protein in rat liver plasma membranes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1985; 82: 4-8.

34.- STREMMEL W., LOTZ G., STROHMEYER G., y cols.: Identification, isolation and partial characterization of a fatty acid binding protein from rat jejunal microvillous membranes. J Clin Invest, 1985; 75: 1068-1076.

35.- GLOVER J., GREEN C.: Sterol metabolism. 3. The distribution and transport of sterols across the intestinal mucosa of the guinea pig. Biochemical Journal, 1957; 67: 308-316.

36.- OCKNER R.K., PITTMAN J.P., YAGER J.L.: Differences in the intestinal absorption of saturated and unsaturated long chain fatty acids. Gastroenterology, 1972; 62: 981-992.

37.- OCKNER R.K., MANNING J.A.: Fatty acid binding protein. Identification, isolation and evidence for its role in cellular fatty acid transport. J Clin Invest, 1974; 54: 326-338.

38.- O'DOHERTY P.J.A., KUKSIS A.: Microsomal synthesis of di- and triacylglycerols in rat liver and Ehrlich ascites cells. Canadian J Biochemistry, 1974; 52: 514-524.

39.- SHIAU Y.F., BOYLE J.T., UMSTETTER C., y cols.: Apical distribution of fatty acid esterification capacity along the villous-crypt unit of rat jejunum. Gastroenterology, 1980; 79: 47-53.

40.- ZILVERSMIT D.B.: The composition and structure of lymph chylomicrons in dog, rat and man. J Clin Invest, 1965; 44: 1610-1622.

41.- PATTON G.M., CLARK S.B., FASULO J.M., y cols.: Utilization of individual lecithins in intestinal lipoprotein formation in the rat. J Clin Invest, 1984; 73: 231-240.

42.- SHEFER S., HAUSER S., LAPAR V., y cols.: HMG CoA reductase of intestinal mucosa and liver of the rat. J Lipid Research, 1972; 13: 402-412.

43.- STANGE E.F., ALAVI M., SCHNEIDER A., y cols.: Influence of dietary cholesterol, saturated and unsaturated lipid on 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase activity in rabbit intestine and liver. J Lipid Research, 1981; 22: 47-56.

44.- HERNANDEZ H.H., CHAIKOFF I.L.: Purification and properties of pancreatic cholesterol esterase. J Biological Chemistry, 1975; 228: 447-457.

45.- GALLO L.L., CHIANG Y., VAHDUNY G.V., y cols.: Localization and origin of rat intestinal cholesterol esterase determined by immunochemistry. J Lipid Research, 1980; 21: 537-545.

46.- WATT S.M., SIMMONDS W.J.: The effect of pancreatic diversion on lymphatic absorption and esterification of cholesterol in the rat. J Lipid Research, 1981; 22: 157-165.

47.- FIELD F.J.: Intestinal cholesterol esterase: intracellular enzyme or contamination of cytosol by pancreatic enzymes? J Lipid Research, 1984; 25: 389-399.

48.- FIELD F.J., COOPER A.D., ERICKSON S.D.: Regulation of rabbit intestinal acyl coenzyme A-cholesterol acyltransferase in vivo and in vitro. Gastroenterology, 1982; 83: 873-880.

49.- NORUM K.R., LILLJEQVIST A.C., HELGERUD P.: Esterification of cholesterol in human small intestine: the importance of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase. European J Clinical Invest. 1979; 9: 55-62.

50.- NORUM K.R., HELGERUD P., PETERSEN L.B., y cols.: Influence of diets on acyl-CoA: cholesterol acyltransferase and on acyl-CoA: retinol acyltransferase in villous and crypt cells from rat small intestinal mucosa and the liver. Biochimica Biophysica Acta, 1983; 751: 153-161.

51.- SUCKLING K.E., STANGE E.F.: Role of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase in cellular cholesterol metabolism. J Lipid Research, 1985; 26: 647-671.

52.- BENNETT-CLARK S., TERCYAK A.M.: Reduced cholesterol transmucosal transport in rats with inhibited mucosal acyl-CoA: cholesterol acyltransferase and normal pancreatic function. J Lipid Research, 1984; 25: 148-159.

53.- BHAT S.G., BROCKMAN H.L.: The role of cholesteryl ester hydrolysis and synthesis in cholesterol transport across rat intestinal mucosa membrane. A new concept. Biochem Biophys Research Commun, 1982; 109: 486-492.

54.- GALLO L.L., WADSWORTH J.A., VAHDUNY G.V.: Normal cholesterol absorption in rats deficient in intestinal acyl enzyme A:cholesterol acyltransferase activity. J Lipid Research, 1987; 28: 381-387.

55.- CHRISTENSEN N.J., RUBIN C.E., CHENNG M.C., y cols.: Ultrastructural immunolocalization of apolipoprotein B within human jejunal absorptive cells. J Lipid Research, 1983; 24: 1229-1242.

56.- HERBERT P.N., ASSMANN G., GOTTO A.M. Jr., y cols.: Familial lipoprotein deficiency (abetalipoproteinemia and Tangier disease). En Stanbury JR, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS (eds). The

Metabolic Basis of Inherited Disease, 1982; pp 589-621.
New York: McGraw-Hill.

57.- DECKELBAUM R.J., EISENBERG S., OSCHRY Y., COOPER M.,
BLUM C.: Abnormal high density lipoproteins of
abetalipoproteinemia: relevance to normal HDL metabolism.
J Lipid Research, 1982; 23: 1274-1282.

58.- BLUM C.B., DECKELBAUM R.J., WITTE L.D., y cols.: Role
of apolipoprotein E-containing lipoproteins in
abetalipoproteinemia. J Clinical Invest, 1982; 70: 1157-
1169.

59.- GREEN P.H.R., LEFKOWITZ J.H., GLICKMAN R.M.:
Apolipoprotein localization and quantification in the
human intestine. Gastroenterology, 1982; 83: 1223-1230.

60.- MALLOY M.J., KANE J.P., HARDMAN D.A., y cols.:
Normotriglyceridemic abetalipoproteinemia. Absence of the
B-100 apolipoprotein. J Clin Invest, 1981; 67: 1441-1450.

61.- HERBERT P.N., HYAMS J.S., BERNUER D.N.:
Apolipoprotein B-100 deficiency. Intestinal steatosis
despite apolipoprotein B-48 synthesis. J Clin Invest,
1985; 76: 403-412.

62.- BRESLOW J.L.: Human apolipoprotein molecular biology and genetic variation. Annual Review Biochemistry, 1985; 54: 699-727.

63.- DAVIDSON N.D., GLICKMAN R.M.: Apolipoprotein AI synthesis in rat small intestine: regulation by dietary triglyceride and biliary lipid. J Lipid Research, 1985; 26: 368-379.

64.- DAVIDSON N.D., MAGUN A.M., BRASITUS T.A., y cols.: Intestinal apolipoprotein A-I and B-48 metabolism: effects of sustained alterations in dietary triglyceride and mucosal cholesterol flux. J Lipid Research, 1987; 28: 388-402.

65.- SCHAEFER E.J., BLUM C.B., LEVY R.I.: Metabolism of high density lipoprotein apoproteins in Tangier disease. N England J Med, 1978; 229: 905-910.

66.- RACHMILEWITZ D., FAINARU M.: Apolipoprotein AI synthesis and secretion by cultured human intestinal mucosa. Metabolism, 1979; 28: 739-743.

67.- BEISIEGEL U., UTERMANN G.: An apolipoprotein homolog of rat apolipoprotein AIV in human plasma: isolation and partial characterization. Eur J Biochemistry, 1979; 93: 601-608.

68.- BISGAIER C.L., SACHDEV D.P., MEGNA L., y cols.: Distribution of apolipoprotein AIV in human plasma. J Lipid Research, 1985; 26: 11-25.

69.- GORDON J.I., SMITH D.P., ALPERS D.H., y cols.: Proteolytic processing of the primary translation product of rat intestinal apolipoprotein AIV mRNA. Comparison with preproapolipoprotein AI processing. J Biological Chemistry, 1982; 257: 8418-8423.

70.- LEFEVRE M., CHUANG M.Y., ROHEIM P.S.: ApoA-IV metabolism in the rat: role of lipoprotein lipase and apolipoprotein transfer. J Lipid Research, 1986; 27: 1163-1173.

71.- HABERBOSCH W., POLI A., AUGUSTIN J.: Characterization of human chylomicrons. Biochim Biophys Acta, 1982; 398-409.

72.- REPUDI J.P., CHERARITY J.L., PITAS B.E.: Fat feeding in humans induces lipoproteins of density less than 1.006

- that are enriched in apolipoprotein I(a) and that cause
- 72.- IMAIZUMI K., HAVEL R.J., FAINARU M., y cols.: Origin and transport of the AI and arginine rich apolipoproteins in mesenteric lymph of rats. J Lipid Research, 1978; 19: 1038-1046.
- 73.- ELSHOUBAGY N.A., LIAO W.S., MAHLEY R.W., y cols.: Apolipoprotein mRNA is abundant in the brain and adrenals as well as the liver, and is present in other peripheral tissues of rats and marmosets. Proc Nat Acad Sciences USA, 1985; 82: 203-207.
- 74.- SHERRILL B.C., INNERARITY T.L., MAHLEY R.W.: Rapid hepatic clearance of the canine lipoproteins containing only the E apoprotein by a high affinity receptor. Identity with the chylomicron remnant transport process. J Biological Chemistry, 1980; 255: 1804-1807.
- 75.- KRAUSE B.R., SLOOP C.H., CASTLE C.K., y cols.: Mesenteric lymph apolipoproteins in control and ethinyl-treated rats: a model for studying apolipoproteins of intestinal origin. J Lipid Research, 1981; 22: 610-619.
- 76.- BERSOT T.P., INNERARITY T.L., PITAS R.E.: Fat feeding in humans induces lipoproteins of density less than 1.006

that are enriched in apolipoprotein (a) and that cause lipid accumulation in macrophages. J Clin Invest, 1986; 77: 622-630.

77.- BEIL F.U., GRUNDY S.M.: Studies on plasma lipoproteins during absorption of exogenous lecithin in man. J Lipid Research, 1980; 21: 525-536.

78.- HAVEL R.J., KANE J.R., KASHYAP M.L.: Interchange of apolipoproteins between chylomicrons and high density lipoproteins during alimentary lipemia in man. J Clin Invest, 1973; 52: 32-38.

79.- JACKSON R.L.: Lipoprotein lipase and hepatic lipase. In The Enzymes. Vol. XVI. Lipid Enzymology (Boyer PD, ed.). 1983; pp 141-181. New York: Academic Press.

80.- KOMPIANG I.P., BENSADOUN A., YANG M.W.W.: Effect of an antilipoprotein lipase serum on plasma triglyceride removal. J Lipid Research, 1976; 17: 498-505.

81.- WANG C.S., MCCONATHY W.J., KLODER H.U., y cols.: Modulation of lipoprotein lipase activity by apolipoproteins. Effect of apolipoprotein CIII. J Clin Invest, 1985; 75: 384-390.

82.- BROWN W.V., BAGINSKY M.L.: Inhibition of lipoprotein lipase by an apoprotein of human very low density lipoprotein. Biochem Biophys Research Commun, 1972; 46: 375-382.

83.- KRAUSE R.M., HERBERT P.N., LEVY R.I., y cols.: Further observations on the activation and inhibition of lipoprotein lipase by apolipoproteins. Cir Research, 1973; 33: 403-411.

84.- WINDLER E., CHAO Y., HAVEL R.Y.: Determinants of hepatic uptake of triglyceride-rich lipoproteins and their remnants in the rat. J Biol Chemistry, 1980; 255: 5475-5480.

85.- VAN BERKEL T.J.C., KRUIJT J.K., SCHEEK L.M., y cols.: Effect of apolipoproteins E and C-III on the interaction of chylomicrons with parenchymal and non-parenchymal cells from rat liver. Biochemistry J, 1983; 216: 71-80.

86.- NICOLL A., LEWIS B.: Evaluation of the roles of lipoprotein lipase and hepatic lipase in lipoprotein metabolism in vivo and in vitro studies in man. Eur J Clin Invest, 1980; 10: 487-495.

87.- MURASE T., ITAKURA H.: Accumulation of intermediate density lipoprotein in plasma after intravenous administration of hepatic triglyceride lipase antibody in rats. Atherosclerosis, 1981; 39: 293-300.

88.- BRECKENRIDGE W.C., LITTLE J.A., ALAUPOVIC P.: Lipoprotein abnormalities associated with a familial deficiency of hepatic lipase. Atherosclerosis, 1982; 45: 161-179.

89.- GOLDBERG I.J., ANH LE N., PATERNITI J.R.: Lipoprotein metabolism during acute inhibition of hepatic triglyceride lipase in the cynomolgus monkey. J Clin Invest, 1982; 70: 1184-1192.

90.- GROSSER J., SCHRECKER O., GRETEN H.: Function of hepatic triglyceride lipase in lipoprotein metabolism. J Lipid Research, 1981; 22: 437-442.

91.- DAGGY B.P., BENSADDON A.: Enrichment of apolipoprotein B-48 in the LDL density class following in vivo inhibition of hepatic lipase. Biochim Biophys Acta, 1986; 877: 252-261.

92.- BROWN M.S., GOLDSTEIN J.L.: Lipoprotein receptors in the liver. Control signals for plasma cholesterol traffic. J Clin Invest, 1983; 72: 743-747.

93.- KOVANEN P.T., BROWN M.S., BASU S.K., y cols.: Saturation and suppression of hepatic lipoprotein receptors: a mechanism for the hypercholesterolemia of cholesterol-fed rabbits. Procc Nat Acad Sciences USA, 1981; 78: 1396-1400.

94.- SPADY D.K., DIETSCHY J.M.: Dietary saturated triacylglycerols suppress hepatic low density lipoprotein receptor activity in the hamster. Procc Nat Acad Sciences USA, 1985; 82: 4526-4530.

95.- ANGELIN B., RAVIOLA C.A., INNERARITY T.L., y cols.: Regulation of hepatic lipoprotein receptors in the dog. Rapid regulation of apolipoprotein B.E receptors, but not of apolipoprotein E receptors, by intestinal lipoproteins and bile acids. J Clin Invest, 1983; 71: 816-831.

96.- BILHEIMER D.W., GRUNDY S.M., BROWN M.S., y cols.: Mevinolin and colestipol stimulate receptor-mediated clearance of low density lipoprotein from plasma in

familial hypercholesterolemia heterozygotes. Procc Nat Acad Sciences USA, 1983; 80: 4124-4128.

97.- ARBEENY C.M., RIFICI V.A.: The uptake of chylomicron remnants and very low density lipoprotein remnants by the perfused rat liver. J Biol Chemistry, 1984; 259: 9662-9666.

98.- BERR F., ECKEL R.H., KERN F.: Plasma decay of chylomicron remnants is not affected by heparin-stimulated plasma lipolytic activity in normal fasting man. J Lipid Research, 1985; 26: 852-859.

99.- BERR F., ECKEL R.H., KERN F.: Contraceptive steroids increase hepatic uptake of chylomicrons remnants in healthy young women. J Lipid Research, 1986; 27: 645-651.

100.- GROOT P.H.R., VAN BERKEL T.J.C., VAN TOL A.: Relative contributions of parenchymal and non-parenchymal (sinusoidal) liver cells in the uptake of chylomicron remnants. Metabolism, 1981; 30: 792-797.

101.- ANDERSON D.W., SCHAEFER E.J., BRONZERT T.J.: Transport of apolipoproteins AI and AII by human thoracic duct lymph. J Clin Invest, 1981; 67: 857-866.

102.- TALL A.R., GREEN P.H.R., GLICKMAN R.M., y cols.:
Metabolic fate of chylomicron phospholipids and
apoproteins in the rat. J Clin Invest, 1979; 64: 977-989.

103.- TALL A.R., BLUM C.B., FORESTER G.P., y cols.:
Changes in the distributions and composition of plasma
high density lipoproteins after ingestion of fat. J Biol
Chemistry, 1982; 257: 198-207.

104.- PATSCH J.R., PRASAD S., GOTTO A.M. Jr., y cols.:
Postprandial lipemia: A key for the conversion of HDL₂
into HDL₃ by hepatic lipase. J Clin Invest, 1984; 74:
2017-2023.

105.- PATSCH J.R., GOTTO A.M. Jr., OLIVECRONA T., y cols.:
Formation of high density lipoprotein₂-like particles
during lipolysis of very low density lipoproteins in
vitro. Procc Nat Acad Sciences USA, 1978; 75: 4519-4523.

106.- ROSE H.G., JULIANO J.: Regulation of plasma
lecithin:cholesterol acyltransferase in man. III. Role of
high density lipoprotein cholesteryl esters in the
activating effect of a high-fat test meal. J Lipid
Research, 1979; 20: 399-407.

107.- BARTER P.J.: Evidence that lecithin:cholesterol acyltransferase acts on both high-density and low-density lipoproteins. Biochim Biophys Acta, 1983; 751: 261-270.

108.- TALL A.R.: Plasma lipid transfer proteins. J Lipid Research, 1986; 27: 361-367.

109.- PATSCH J.R., PRASAD S., GOTTO A.M. Jr., PATSCH W.: High density lipoprotein₂: Relationship of the plasma levels of this lipoprotein species to its composition, to the magnitude of postprandial lipemia and to the activities of lipoprotein lipase and hepatic lipase. J Clin Invest, 1987; 80: 341-347.

110.- NESTEL P.J.: Relationship between plasma triglycerides and removal of chylomicrons, J Clin Invest, 1964; 43: 943-949.

111.- WEINTRAUB M.S., EISENBERG S., BRESLOW J.L.: Different patterns of postprandial lipoprotein metabolism in normal, type IIa, type III, and type IV hyperlipoproteinemic individuals. Effect of treatment with cholestyramine and gemfibrozil. J Clin Invest, 1987; 79: 1110-1119.

112.- REARDON M.F., SAKAI H., STEINER G.: Roles of lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase in the catabolism in vivo of triglyceride-rich lipoproteins. Arteriosclerosis, 1982; 2: 396-402.

113.- TAYLOR K.G., HODSWORTH G., GALTON D.J.: Lipoprotein lipase and adipose tissue and plasma triglyceride clearance in patients with primary hypertriglyceridaemia, Eur J Clin Invest, 1980; 10:133-138.

114.- GRUNDY S.M., MOK H.Y.I.: Chylomicron clearance in normal and hyperlipidemic man. Metabolism, 1976; 25: 1225-1239.

115.- REDGRAVE T.G., CARLSON L.A.: Changes in plasma very low density and low density lipoprotein content, composition, and size after a fatty meal in normo- and hypertriglyceridemic man. J Lipid Research, 1979; 20: 217-229.

116.- NORDOY A., LAGARDE M., RENAUD S.: Platelets during alimentary hyperlipaemia induced by cream and cod liver oil. Eur J Clin Invest, 1984; 14: 339-345.

117.- ZILVERSMIT D.B.: Atherogenesis: A postprandial phenomenon. Circulation, 1979; 60: 473-485.

118.- JONASSON L., BONDJERS G., HANSSON G.K.: Lipoprotein lipase in atherosclerosis: its presence in smooth muscle cells and absence from macrophages. J Lipid Res, 1987; 28: 437-445.

119.- ZILVERSMIT D.B.: A proposal linking atherogenesis to the interaction of endothelial lipoprotein lipase with triglyceride-rich lipoproteins. Cir Res, 1973; 33: 633-638.

120.- FIELDING C.J.: Metabolism of cholesterol-rich chylomicrons: Mechanism of binding and uptake of cholesteryl esters by the vascular bed of the perfused rat heart. J Clin Invest, 1978; 62: 141-151.

121.- FIELDING C.J., VLODAVSKY I., FIELDING P.E., y cols.: Characteristics of chylomicron binding and lipid uptake by endothelial cells in culture. J Biol Chem, 1979; 254: 8861-8868.

122.- STENDER S., ZILVERSMIT D.B.: Comparison of cholesteryl esters transfer from chylomicrons and other plasma lipoproteins to aorta intima-media of cholesterol-fed rabbit. Arteriosclerosis, 1982; 2: 493-499.

123.- STENDER S., ZILVERSMIT D.B.: Transfer of plasma lipoprotein components and of plasma proteins into aortas of cholesterol-fed rabbits. Molecular size as a determinant of plasma lipoprotein influx. Arteriosclerosis, 1981; 1: 38-49.

124.- TYROLER H.A.: Epidemiology of plasma high-density lipoprotein cholesterol levels. Circulation, 1980; 62 (Suppl IV): 1-3.

125.- ROSS A.C., ZILVERSMIT D.B.: Chylomicron remnant cholesteryl esters as the major constituent of very low density lipoprotein in plasma of cholesterol fed rabbits. J Lipid Res, 1977; 18: 169-181.

126.- GOODMAN D.S.: Vitamin A metabolism. Fed Proc, 1980; 39: 2716-2722.

127.- BLOMHOFF R., ESKILD W., KINDBERG G.M., y cols.: Intracellular transport of endocytosed chylomicron (³H) retinyl ester in rat liver parenchymal cells. J Biol Chem, 1985; 260: 13566-13570.

128.- BERR F., KERN F. Jr.: Plasma clearance of chylomicrons labeled with retinyl palmitate in healthy human subjects. J Lipid Res, 1984; 25: 805-812.

129.- WILSON D.E., CHAN I., BALL M.: Plasma lipoprotein retinoids after vitamin A feeding in normal man: Minimal appearance of retinyl esters among low-density lipoproteins. Metabolism, Clin Exp, 1983; 32: 514-517.

130.- TALL A.R., SAMMETT D., VITA G., y cols.: Lipoprotein lipase enhances the cholesteryl esters transfer protein-mediated transfer of cholesteryl esters from high density lipoproteins to very low density lipoproteins. J Biol Chem, 1984; 259: 9587-9594.

131.- TALL A.R.: Metabolism of postprandial lipoproteins. Ed: Albers JJ, Segrest JP, eds. Methods in enzymology. Orlando, Academic Press 1986; 129: 469-482.

132.- KANE J.P., HARDMAN D.A., PAULUS H.E.: Heterogeneity of apolipoprotein B: Isolation of a new species from human chylomicrons.

Proc Natl Acad Sci USA, 1980; 77: 2465-2469.

133.- FAINARU M.R., MAHLEY R.W., HAMILTON R.L., y cols.: Structural and metabolic heterogeneity of beta-very low density lipoproteins from cholesterol-fed dogs and from humans with type III hyperlipoproteinemia. J Lipid Res, 1982; 23: 702-714.

134.- BALAGUER-VINTRO I., SANS S.: Coronary-heart disease mortality trends and related factors in Spain. Cardiology 1985; 72: 97-104.

135.-Consensus Development Conference. Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. JAMA 1985; 253: 2080-2085.

136.- Study Group, European Atherosclerosis Society. The recognition and management of hyperlipidemia in adults: A policy statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 1987; 8: 77-88.

137.- LEVY R.I.: Declining mortality in coronary heart disease. Arteriosclerosis 1981; 1: 312-317.

138.- EPSTEIN F.H.: How much coronary heart disease is "explained" by currently known risk factors and therefore preventable? En: Changes in the Medical Panorama. Eds. G. Schettler, J. Drews, H. Greter. Georg Thieme, Stuttgart, 1978, pp 84-89.

139.- MACIEJKO J.J., HOLMES D.R., KOTTKE B.A., ZINSMEISTER A.R., DINH D.M., y MAO S.J.T.: Apolipoprotein AI as a marker of angiographically assessed coronary artery disease. N Engl J Med 1983; 309: 385-389.

140.- KOTTKE B.A., ZINSMEISTER A.R., HOLMES D.R., KNELLER M.D., y MAO S.J.T.: Apolipoproteins and coronary artery disease. Mayo Clin Proc 1986; 61: 313-320.

141.- FAGER G., WIKLUND O., OLOFSSON S.O., WILHELMSEN L., y BONDJERS G.: Multivariate analyses of serum apolipoproteins and risk factors in relation to acute myocardial infarction. Arteriosclerosis 1981; 1: 271-279.

142.- UTERMANN G., HEES M., y STEINMETZ A.: Polymorphism of apolipoprotein E and occurrence of dysbetalipoproteinemia in man. Nature 1977; 269: 604-607.

143.- SNIDERMAN A., SHAPIRO S., MARPOLE D., SKINNER B., TENG B y KWITEROVICH P.O.Jr.: Association of coronary atherosclerosis with hyperapobetalipoproteinemia (increased protein but normal cholesterol levels in human plasma low density lipoproteins). Proc Natl Acad Sci USA 1980; 77: 604-608.

144.- VEGA G.L., ILLING WORTH R., GRUNDY S.M., LINDGREN F.T., y CONNOR W.E.: Normocholesterolemic tendon xanthomatosis with overproduction of apolipoprotein B. Metabolism 1983; 32: 118-125.

145.- JOVEN J., RUBIES-PRAT J., MASDEU S., DE LA FIGUERA M., CHACON P.: Modificaciones de las lipoproteinas de alta densidad durante la fase aguda del infarto de miocardio. Med Clin (Barc), 1985; 84: 135-137.

146.- BACHORIK P.S., ALBERS J.J., ELLFERSON R.D., KANE J.P., WOOD P.Q.: Collection of blood samples for lipoprotein analysis. Clin Chem 1982; 28: 1375-1378.

147.- HAVEL R.J., EDER H.J., BRAGDON J.H.: The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. J Clin Invest 1955; 34: 1345-1353.

148.- KOSTNER G.M., MOLINARI E., PICHLER P.: Evaluation of a new HDL2/HDL3 quantitation method based on precipitation with polyethylene glycol. Clinica Chimica Acta 1985; 148: 139-147.

149.- ALLAIN C.C., POON L.S., CHAN C.S.G., RICHMOND W., FU P.C.: Enzymatic determination of serum cholesterol. Clin Chem 1974; 20: 470-475.

150.- TER WELLE H.F., BAARSCHEER T., FIOLET J.W.T.: Influence of free glycerol on enzymic of triglycerides. Clin Chem 1984; 30: 1102-1103.

151.- STEINBERG K.K., COOPER G.R., GRASLER S.R., ROSSENEAU M.: Some considerations of methodology and standardization of apolipoprotein AI immunoassays. Clin Chem 1983; 29: 415-426.

152.- ROSSENEAU M., VERCAEMST R., STEINBERG K.K., COOPER G.R.: Some considerations of methodology and standardization of apolipoprotein B immunoassays. Clin Chem 1983; 29: 427-433.

153.- SEDANE J.: Psicología matemática I. Ed. Universidad Nacional de Educación a distancia. Madrid, Grefol, 1980.

154.- MANCINI M., PAUCIULLO P., CORTESE C., y cols.: Very low density lipoprotein. Qualitative abnormalities in patients with premature coronary heart disease and in patients with insulin dependent diabetes. Horm Metab Res 1988; 19 (suppl.): 13-15.

155.- WEISWEILER P., JUNGST D., SCHWANDT P.: Quantitation of apolipoprotein E isoforms in diabetes mellitus. Horm Metab Res 1983; 15: 201-203.

156.- TATAMI R., MABUCHI H., VEDA K., TAKEDA R.: Intermediate-density lipoprotein and cholesterol rich very-low-density lipoprotein in angiographically determined coronary artery disease. Circulation 1981; 64: 1174-1184.

157.- BARTH J.D., JANSEN H., HUGENHOLTZ P.G., BIRKENHAGER J.C.: Post-heparin lipases, lipids and related hormones in man undergoing coronary arteriography to assess atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1983; 48: 235-241.

158.- GORDON T., CASTELLI W.P., HJORTLAND M.C., KANNEL W.P., DAWBER T.R.: High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977; 62: 707-714.

159.- Consenso para el control de la colesterolemia en España. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1989; 1: 55-61.

160.- FONTBONNE A., ESCHWEGE E., CAMBIEN F., y cols.: Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989; 32: 300-304.

161.- KASHYAP M.L., BARNHART R.L., SRIVASTAVA L.S., y cols.: Alimentary lipemia: plasma high-density lipoproteins and apolipoproteins CII and CIII and healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 233-243.

162.- COHN J.S., MCNAMARA J.R., COHN S.D., BRDOVAS J.M.,
SCHAEFER E.J.: Plasma apolipoprotein changes in the
triglyceride-rich lipoprotein fraction of human subjects
fed a fat-rich meal. *J Lipid Res* 1988; 29: 925-936.

163.- CASTRO G.R., FIELDING C.J.: Effects of postprandial
lipemia on plasma cholesterol metabolism. *J Clin Invest*
1985; 75: 874-882.

164.- DAERR W.H., GRETEN H.: In vitro modulation of the
distribution of normal human plasma high density
lipoprotein subfractions through the lecithin:cholesterol
acyltransferase reaction. *Biochim Biophys Acta* 1982; 710:
128-133.

165.- TASKINEN M.R., KASHYAP M.L., SRIVASTAVA L.S., y
cols.: In vitro catabolism of human plasma very low
density lipoproteins. Effects of VLDL concentration on the
interconversion of high density lipoprotein subfractions.
Atherosclerosis 1982; 41: 381-394.

166.- LUSK L.T., WALKER L.F., DUBIEN L.H., GETZ G.S.:
Isolation and partial characterization of high-density

lipoprotein HDL₁ from rat plasma by gradient centrifugation. *Biochem J* 1979; 183: 83-90.

167.- SCHMITZ G., ROBENEK H., LOHMANN U., ASSMANN G.: Interaction of high density lipoproteins with cholesteryl ester-laden macrophages: biochemical and morphological characterization of cell surface receptor binding, endocytosis and resecretion of high density lipoproteins by macrophages. *EMBO* 1985; 4: 613-622.

168.- EISENBERG S., OSCHRY Y., ZIMMERMAN J.: Intravascular metabolism of the cholesteryl ester moiety of rat plasma lipoproteins. *J Lipid Res* 1984; 25: 121-128.