
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
“IGNACIO CHÁVEZ”**

**“MÚLTIPLES ANORMALIDADES METABÓLICAS
ASOCIADAS A HIPOALFALIPOPROTEINEMIA E
HIPERTRIGLICERIDEMIA EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA CON
C- LDL EN META”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN
LA ESPECIALIDAD DE CARDIOLOGÍA**

PRESENTA

DRA. CLAUDIA LORENA MARISCAL CHAVEZ

TUTOR DE TESIS

Rosalinda Posadas Sánchez



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Rosalinda Posadas Sánchez
Tutor de Tesis

Maestra en Ciencias
Adscrita al Departamento de Endocrinología del INC.

Dr. José Fernando Guadalajara Boo

Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

A mi Madre

Por su fuerza y valor para salir siempre adelante, por su amor incondicional

A mi Padre

Por enseñarme el valor de la palabra, la confianza y a honradez.

A mis hermanas

Por su cariño, compañía y apoyo.

A mis maestros y amigos

Por acogerme y guiarme dentro de la familia de la cardiología

II. ÍNDICE.

I.	Título	
II.	Índice	
III.	Resumen	5
IV.	Introducción	6
V.	Justificación	11
VI.	Hipótesis	12
VII.	Objetivos	13
VIII.	Material y Métodos	14
IX.	Resultados	17
X.	Discusión	24
XI.	Conclusiones	29
XII.	Bibliografía	31

III. RESUMEN:

Objetivo: Investigar en pacientes coronarios tratados con estatinas y C-LDL en meta (<100mg/dl) pero con triglicéridos y C-HDL anormales (grupo HA+HTG), en pacientes con lípidos en meta (grupo NLP) y en sujetos sanos (grupo control), las concentraciones de insulina, adiponectina y proteína C reactiva, así como el grado de resistencia a la insulina y la funcionalidad de las HDL evaluada mediante el flujo de colesterol.

Material y métodos: Se estudiaron 34 pacientes con HA+HTG, 35 pacientes NLP y 20 sujetos control. La proteína C reactiva (PCR) se midió por inmunonefelometría, la insulina por radioinmunoanálisis y la adiponectina por ELISA. La resistencia a la insulina se estimó utilizando modelo homeostático (HOMA-IR). El flujo de colesterol se determinó empleando células de hepatoma de rata Fu5AH.

Resultados: En comparación con los otros grupos, los pacientes con HA+HTG se caracterizaron por mayor obesidad general y adiposidad abdominal. Además, mostraron concentraciones de insulina y valores de índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) significativamente más altos, y concentraciones de adiponectina significativamente más bajas. Los valores de PCR en suero fueron similares en los tres grupos estudiados.

El transporte reverso de colesterol de células periféricas hacia el hígado (transporte reverso de colesterol), es considerado como la función ateroprotectora más importante de las HDL. El flujo de colesterol, primer paso de este proceso, tuvo los valores más bajos en los pacientes con HA+HTG, el más alto en el grupo control sano, y un valor intermedio en los pacientes del grupo NLP. Las diferencias fueron estadísticamente significativas al comparar los dos grupos de pacientes con el grupo control sano. Aunque el flujo de colesterol fue más alto en el grupo NLP que en los pacientes con HA+HTG, la diferencia no alcanzó significado estadístico. El análisis de regresión lineal múltiple mostró que el C-HDL (29.1%), el índice CT/C-HDL (4.1%) y la PCR (3.7%), explicaron de manera independiente el flujo de colesterol.

Conclusiones: Este estudio muestra que los pacientes coronarios tratados con estatinas que han alcanzado buen control del C-LDL pero que cursan con C-HDL bajo y triglicéridos altos, tienen múltiples anomalías metabólicas que les confiere un alto riesgo de eventos recurrentes. Los hallazgos pueden explicar, al menos en parte, el riesgo residual observado en todos los estudios de prevención primaria y secundaria con estatinas, aún aquellos que han logrado valores de C-LDL inferiores a 70mg/dl. Además, constituye una clara evidencia de que el tratamiento con estatinas, no es suficiente en la prevención eficaz en el grupo con C-HDL bajo que representa entre 30% y 50% de la población con enfermedad arterial coronaria.

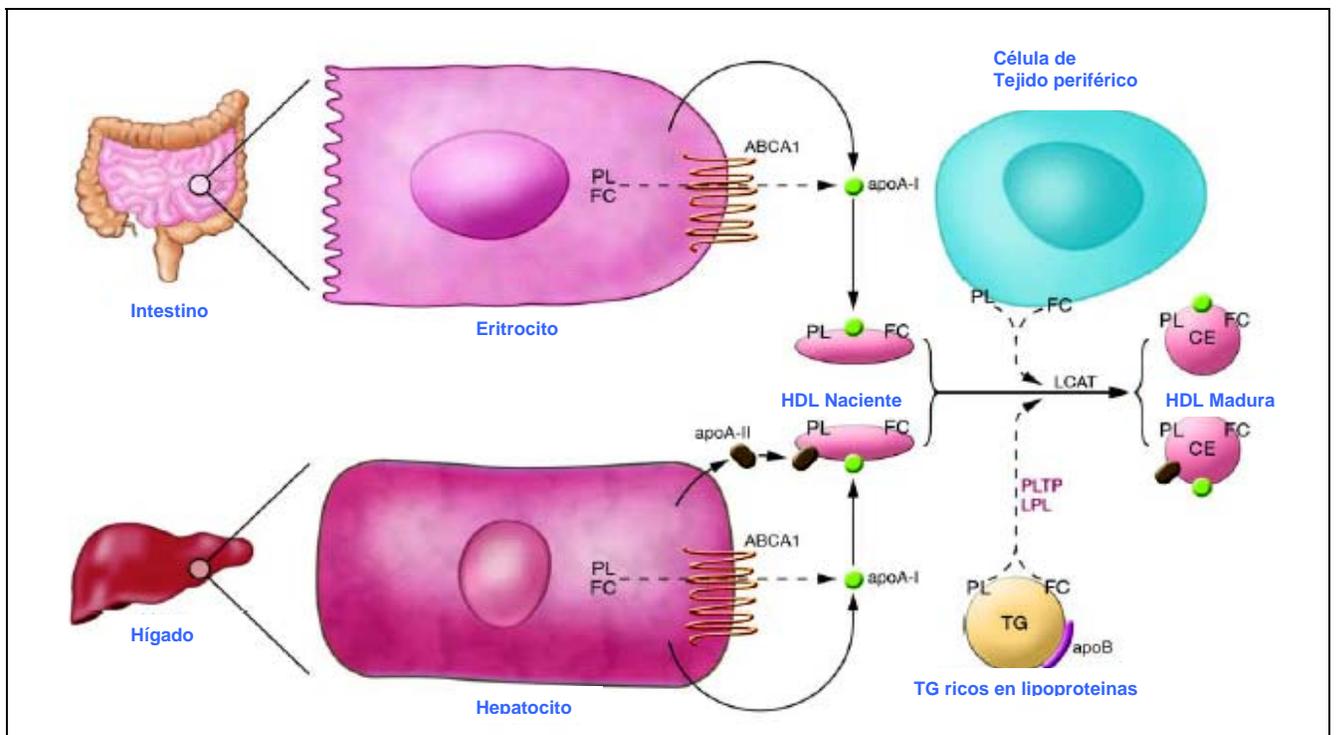
IV. INTRODUCCIÓN

Las anomalías lipoproteicas son uno de los más importantes factores de riesgo para la morbilidad y mortalidad cardiovasculares.ⁱ Los estudios en animales, epidemiológicos, clínicos y genéticos han mostrado que el colesterol elevado, principalmente el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), favorece el desarrollo y progresión de la aterosclerosis.ⁱⁱ Varios estudios publicados en la década de 1970, informaron una asociación inversa entre los valores en plasma de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y la enfermedad arterial coronaria (EAC).ⁱⁱⁱ Desde entonces, numerosos estudios han confirmado esa asociación.^{iv} La opinión actual es que después de C-LDL elevado y C-HDL bajo, las concentraciones altas de triglicéridos deberían ser consideradas como un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular.^v

La hipertrigliceridemia (HTG) y los valores bajos de C-HDL (hipoalfalipoproteinemia, HA) son las alteraciones lipídicas características de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y de los pacientes con resistencia a la insulina, y constituyen las dislipidemias más frecuentes en adultos^{vi} y en adolescentes^{vii} mexicanos. En la descripción original de la resistencia a la insulina, Reaven incluyó como componentes, la hiperinsulinemia, tolerancia a la glucosa alterada, hipertensión arterial, triglicéridos elevados y valores bajos de C-HDL.^{viii} Posteriormente, se han agregado otros componentes como adiposidad visceral, LDL pequeñas y densas, microalbuminuria, proteína C reactiva elevada, concentraciones bajas de adiponectina y varios más.^{ix} Cada una de estas

anormalidades se han encontrado asociadas de manera independiente al aumento en el riesgo cardiovascular.

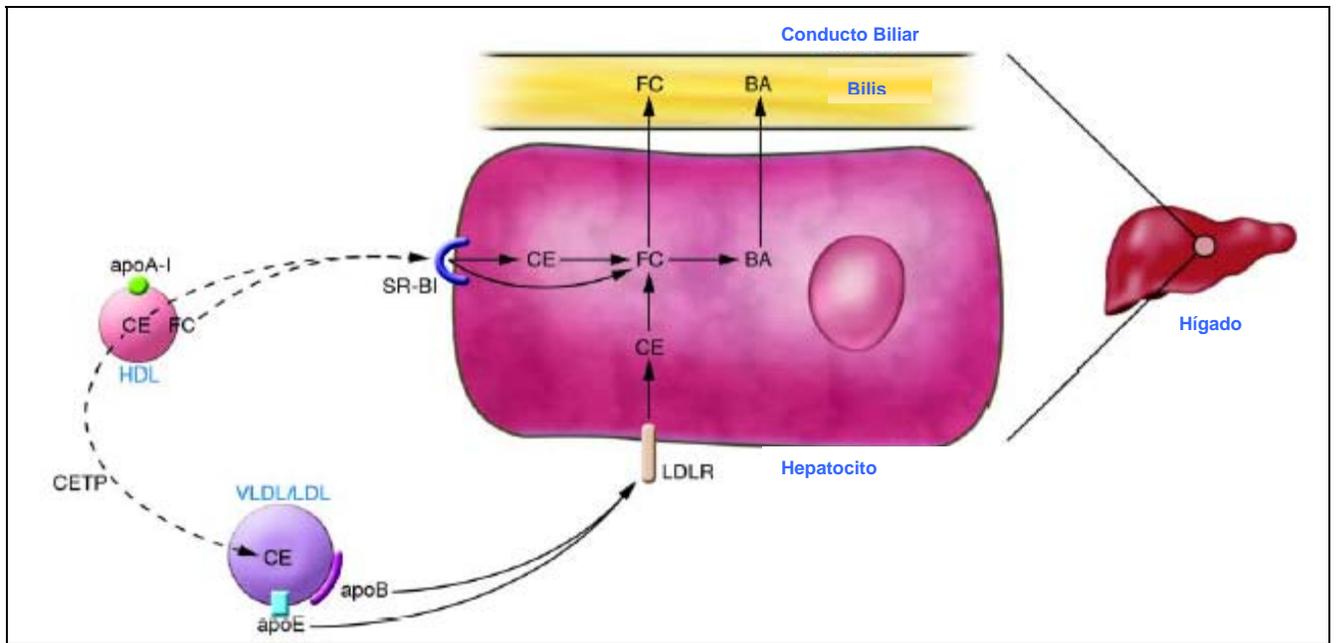
El conocimiento de la relación entre C-HDL y EAC se inició con la observación de la asociación inversa entre el C-HDL circulante y el riesgo de EAC, sin embargo, las evidencias recientes indican que más que la concentración de C-HDL, son las características fisicoquímicas y la funcionalidad de las HDL las que tiene un papel clave en la patogenia de la aterosclerosis. Las HDL son un grupo heterogéneo de partículas que difieren en tamaño, composición de apolipoproteínas y lípidos, densidad, carga y función metabólica^x. Debido a estas diferencias, es posible que el potencial antiaterogénico y la utilidad como marcadores de riesgo sean distintos para las diferentes subpoblaciones de HDL.^{xi}



Biosíntesis de HDL. Los enterocitos y hepatocitos sintetizan apo A-I. La apo A-I se secreta como una proteína pobre en lípidos; inmediatamente incorpora fosfolípidos adicionales y colesterol libre vía la molécula ABCA1,

dando lugar a las HDL nacientes. La HDL naciente adquiere más lípidos de otros tejidos y lipoproteínas, la LCAT genera ésteres de colesterol, transformando a esta lipoproteína en HDL madura. El hígado también sintetiza apo A-II, lo que da lugar a las subclases de HDL que contiene apo A-I y apo A-II.
Fuente: Rader DJ. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. J Clin Invest. 2006;116:3090-3100.

El efecto protector de las HDL contra la aterosclerosis está mediado por varios mecanismos. El transporte reverso de colesterol (TRC) es considerado el más importante. En este proceso, el exceso de colesterol en los tejidos, incluyendo los vasos sanguíneos, es removido y transportado por las HDL hacia el hígado, donde es reciclado o excretado en la bilis y en las heces.^{xii} El eflujo de colesterol de las células de tejidos periféricos hacia las HDL constituye el primer paso en el TRC y puede ser medido utilizando diferentes líneas celulares, como las de hepatoma de rata Fu5AH, los macrófagos de ratón J774 y los fibroblastos.^{xiii,xiv,xv} Además de su importante participación en el TRC, las HDL tiene otras funciones ateroprotectoras que incluyen las actividades antioxidantes, antiinflamatorias, antitrombóticas y profibrinolíticas.¹² A través de estos efectos que facilitan la relajación vascular, inhiben la adhesión de células sanguíneas al endotelio, reducen la agregación plaquetaria y favorecen la fibrinólisis,^{xvi} las HDL tiene el potencial de prevenir o corregir la disfunción endotelial considerada factor clave en la patogenia de la aterosclerosis.



Los esteres de colesterol y colesterol libre de las HDL puede ser directa y selectivamente tomado por el hígado vía el receptor SR-BI. Por otro lado, los esteres de colesterol de las HDL pueden ser transferidos a las lipoproteínas que contienen apo B por acción de la CETP y ser depositados en el hígado vía el receptor de LDL. En el hepatocito, los esteres de colesterol son hidrolizados y el colesterol libre puede ser excretado directamente en la bilis o ser convertido en ácidos biliares y posteriormente depurado por la bilis.

Fuente: Rader DJ. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. J Clin Invest. 2006;116:3090-3100.

Varios estudios han mostrado que los sujetos con HA+HTG tiene una distribución alterada de subclases de HDL, con aumento de las HDL pequeñas y disminución de las HDL grandes.^{xvii} Lo interesante de este hallazgo es la observación de que este patrón anormal es de mayor utilidad que las concentraciones bajas de C-HDL en la predicción de eventos coronarios.^{xviii} Además de las alteraciones en su tamaño, las HDL de estos sujetos tienen composición alterada de sus lípidos, con enriquecimiento en triglicéridos y menor contenido de esteres de colesterol (EC), anomalía que se encontró asociada a una reducción en la actividad antioxidante de las HDL.^{xix,xx}

Es ampliamente aceptado que la aterosclerosis es una condición inflamatoria crónica. El endotelio lesionado expresa proteínas que favorecen la

adhesión de monocitos a la superficie endotelial antes de pasar al espacio subendotelial. Estas proteínas incluyen la molécula-1 de adhesión de células vasculares (VCAM-1), la molécula-1 de adhesión intercelular (ICAM-1) y la E-selectina.^{xxi} Las HDL inhiben la expresión de estas moléculas de adhesión inducida por citocinas del tipo del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).^{xxii} Los sujetos con C-HDL bajo tienen concentraciones plasmáticas altas de ICAM-1, E-selectina^{xxiii} y de VCAM-1.^{xxiv}

En algunos estudios^{xxv} pero no en otros,^{xxvi} el eflujo de colesterol es otra de las funciones de las HDL que se ha encontrado alterada en los sujetos que cursan con anomalías del C-HDL. Se ha reportado que los sujetos con HA+HTG y los sujetos con HA aislada tienen disminución significativa del eflujo de colesterol, medido tanto con la utilización de células Fu5AH como en la línea celular J744.¹³ En conjunto, los estudios mencionados muestran que los sujetos con HA+HTG se caracterizan no solo por las concentraciones bajas de C-HDL, sino también por partículas de HDL con alteraciones en su tamaño, composición química y disminución de sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y en su capacidad para promover el eflujo de colesterol. Estas anomalías de las HDL pueden ser de importancia en el riesgo residual observado en pacientes tratados con estatinas.

En las dos últimas décadas el tratamiento de la dislipidemia para prevenir la enfermedad cardiovascular ha tenido como objetivo principal reducir el C-LDL. En prevención primaria y secundaria se ha documentado firmemente que las estatinas son de gran utilidad para reducir los eventos cardiovasculares. Estos

efectos benéficos de las estatinas se han demostrado en hombres, mujeres, sujetos jóvenes y adultos de edad mayor, así como en pacientes que cursan con hipertensión arterial, diabetes u otros factores de riesgo.^{xxvii} Sin embargo, la reducción del riesgo relativo en estos estudios, incluyendo aquellos que han logrado valores de C-LDL muy por debajo de los recomendados,^{xxviii,xxix} ha sido de 25-35%, indicando que los eventos coronarios continúan ocurriendo en la mayoría de los pacientes tratados.

V. JUSTIFICACIÓN

El efecto más importante de las estatinas es la reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de C-LDL. Sin embargo, se ha demostrado que también disminuyen las concentraciones de triglicéridos y producen aumentos modestos en el C-HDL circulante. Además, estudios recientes han señalado que las estatinas producen cambios favorables en algunas características de las HDL que no son cuantificadas en el laboratorio clínico.^{i,ii} A pesar de estos efectos, se ha informado que en pacientes coronarios que alcanzaron valores de C-LDL inferiores a 70 mg/dl en respuesta a tratamiento con atorvastatina, el riesgo de eventos recurrentes fue 2 veces más alto en aquellos con valores bajos de C-HDL.ⁱⁱⁱ Más aún, en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez^{iv} que incluyó pacientes coronarios tratados con estatinas y con C-LDL < 100 mg/dl (valor promedio de 65.0 mg/dl), se demostró que en comparación con pacientes que cursaban con C-HDL y triglicéridos normales, los pacientes que cursaban con HA+HTG se caracterizan por tener: 1) proporciones menores de HDL grandes y mayores de HDL pequeñas, 2) HDL de composición anormal y 3) partículas de LDL de menor tamaño y más susceptibles a la oxidación. Estos hallazgos, aunados a las anormalidades en composición y funcionalidad de las HDL reportadas en la literatura^{13,19-20,23} condujeron a formular las siguientes hipótesis.

VI. HIPÓTESIS

- 1) Los pacientes coronarios en tratamiento con estatinas y C-LDL en meta (<100 mg/dl), pero con valores bajos de C-HDL y altos de triglicéridos (HA+HTG) tienen eflujo de colesterol disminuido en comparación con sujetos sanos y con pacientes que cursan C-HDL y triglicéridos normales.
- 2) Considerando que la HA+HTG se asocia a resistencia a la insulina, los pacientes coronarios con esta dislipidemia tienen concentraciones altas de insulina y valores elevados de resistencia a la insulina evaluada por el modelo homeostático (HOMA-RI).
- 3) Puesto que los valores altos de insulina se relacionan inversamente con la adiponectina, los pacientes con HA+HTG tienen concentraciones bajas de adiponectina.

VII. OBJETIVOS

1. Medir eflujo de colesterol en pacientes coronarios tratados con estatinas y C-LDL en meta que cursan con HA+HTG y comparar los resultados con pacientes coronarios con C-HDL y triglicéridos normales y con sujetos sanos.
 2. Cuantificar las concentraciones de insulina en suero y calcular los valores de HOMA-RI en los tres grupos a estudiar.
 3. Realizar mediciones de las concentraciones de adiponectina en suero en los tres grupos a estudiar.
-

VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

Población

Los pacientes fueron seleccionados de la consulta externa del Servicio de Cardiología de nuestro Hospital. Se eligieron pacientes del sexo masculino, con diagnóstico de EAC estable, definida por historia personal de infarto al miocardio, angina de pecho, angioplastia, cirugía de revascularización, o estenosis coronaria mayor al 50% evaluada por angiografía. Todos los pacientes recibían tratamiento con una estatina y tenían C-LDL en valores meta (<100 mg/dl). De acuerdo a los valores de TG y de C-HDL, los pacientes se dividieron en dos grupos. El primero, grupo de hipoalfalipoproteinemia combinada con hipertrigliceridemia (HA+HTG), incluyó 34 pacientes con TG entre 151 y 500 mg/dl y C-HDL por debajo de 40 mg/dl. El grupo de normolipidémicos (NLP) lo conformaron 35 pacientes que además de tener C-LDL en meta, cursaban con valores normales de triglicéridos (≤ 150 mg/dl) y de C-HDL (≥ 40 mg/dl). Ambos grupos de pacientes se compararon con un grupo control ($n=20$), conformado por sujetos seleccionados de entre los donadores de banco de sangre de nuestro Instituto. Participaron únicamente los pacientes y donadores que después de conocer las características del estudio, aceptaron firmar la forma de consentimiento informado. No se incluyeron pacientes con eventos cardiovasculares agudos en los tres meses previos, insuficiencia cardiaca congestiva, índice de masa corporal (IMC) >35 kg/m², diabetes mellitus descontrolada, disfunción tiroidea, miopatía, ni aquellos con enfermedad renal o

hepática. Tampoco se incluyeron pacientes tratados con fibratos, niacina o resinas.

Métodos clínicos y de laboratorio

En todos los participantes se aplicó un cuestionario para obtener información familiar y personal sobre factores de riesgo cardiovascular, actividad física, consumo de alcohol y tabaco. En los pacientes, se registró el tipo y dosis de estatina así como las terapias concomitantes (antihipertensivos, beta bloqueadores, inhibidores de la ECA, diuréticos, aspirina y otros antiagregantes plaquetarios) al momento del estudio. Se midieron el peso, la talla, la circunferencia de cintura, la frecuencia cardiaca y la presión arterial. El IMC se calculó con la fórmula: peso (kg) / talla (m)². El sobrepeso se definió como un IMC de 25-29.9 kg/m², la obesidad como IMC \geq 30 kg/m² y la adiposidad central como circunferencia de cintura \geq 90 cm.ⁱ En ayuno de 12 horas y después de reposo durante 20 minutos en posición sedente, se colectaron 15 ml de sangre venosa en tubos con EDTA y 10 ml en tubos sin aditivo. Después de centrifugar, el plasma y el suero fueron separados en alícuotas, a las alícuotas de plasma se le añadieron inhibidores de proteasas (Aprotinina 100 KIU/ml, Benzamidina 1 mM). Todas las alícuotas se almacenaron a -70 °C para su análisis posterior.

Análisis de laboratorio

La determinación de lípidos y lipoproteínas en plasma, se realizaron en un autoanalizador Hitachi 902 (Boheringer Mannheim), utilizando estuches

enzimáticos comerciales (Roche Diagnostics, Mannheim Alemania y Wako Chemicals, USA). El colesterol de las lipoproteínas de alta densidad se determinó mediante un método enzimático homogéneo (Roche Diagnostics, Mannheim Alemania).ⁱⁱ El colesterol de las lipoproteínas de baja densidad se estimó con la fórmula de Friedewald modificada por De Long.ⁱⁱⁱ En nuestro laboratorio, la precisión y exactitud de las determinaciones de lípidos son evaluadas periódicamente por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de Atlanta, GA (CDC, por sus siglas en inglés). Los niveles de la proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad, apoproteína B-100 (apo B-100) y la apoproteína AI (apo A-I), se determinaron por inmunonefelometría en el nefelómetro BN Pro Spec nephelometer (Dade Behring Marburg GmbH, Ge.). Los coeficientes de variación inter ensayo fueron inferiores al 6%. Las concentraciones de insulina en suero se determinaron por radioinmunoanálisis (Coat-A-count; Diagnostic Products, Los Angeles, CA). Se estimó la resistencia a la insulina empleando el método del modelo de homeostasis (HOMA-IR).^{iv} La adiponectina se cuantificó ELISA (R & D System, Quantikine Human Adiponectin) en suero. Los coeficientes de variación intra e inter ensayo fueron inferiores al 10%. La concentración mínima detectable fue 0.25 ng/mL. El eflujo de colesterol mediado por el receptor SR-B1 se realizó empleando células de hepatoma de rata Fu5AH de acuerdo a lo descrito por de la Llera-Moya^v.

Análisis estadístico

El análisis de resultados se realizó con el paquete estadístico SPSS 13 para Windows (SPSS, Chicago IL). Las características clínicas y bioquímicas de los

pacientes se expresan como valores medios \pm desviación estándar (D.E.) y la frecuencia de factores de riesgo cardiovascular como porcentaje. Para comparar valores medios se utilizó la prueba paramétrica ANOVA y para comparar frecuencias, se usó la prueba de χ^2 . Las variables que mostraron distribución asimétrica fueron transformadas logarítmicamente para su análisis. Para conocer la correlación de las variables clínicas y bioquímicas con insulina de ayuno, HOMA-RI, PCR, adiponectina y eflujo de colesterol, se utilizó un análisis de correlación de Pearson. La independencia de estas asociaciones se determinó empleando un análisis de regresión lineal múltiple. Todos los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

IX. Resultados

Las características clínicas de los tres grupos estudiados se muestran en la Tabla 1.

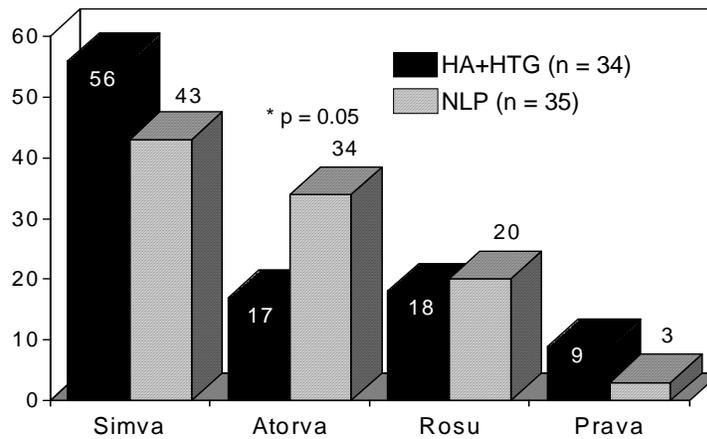
Tabla 1. Características clínicas de los pacientes estudiados.

Grupo	Pacientes Coronarios		Control (n = 20)	p *
	HA + HTG (n = 34)	NLP (n = 35)		
Edad (años)	55.6 ± 11.8	58.1 ± 11.8	52.5 ± 8.5	0.209
IMC (kg/m ²)	28.0 ± 4.5 ^b	25.7 ± 3.6	25.6 ± 2.5	0.028
Cintura (cm)	95.1 ± 11.4 ^a	90.4 ± 9.8	88.2 ± 6.6	0.034
TAS (mmHg)	125.7 ± 24.1	123.5 ± 27.2	116.1 ± 15.1	0.393
TAD (mmHg)	79.6 ± 19.4	75.3 ± 12.5	74.2 ± 10.2	0.590
Glucosa (mg/dL)	96.9 ± 13.5 ^a	93.5 ± 10.3	88.3 ± 8.3	0.005

Media ± D.E. HA = Hipoalfalipoproteinemia (C-HDL < 40 mg/dL); HTG = Hipertrigliceridemia (Triglicéridos > 150 mg/dL); NLP = Normolipidémicos; IMC = Índice de masa corporal; TAS = Tensión arterial sistólica; TAD = Tensión arterial diastólica.

*ANOVA (Variables con distribución asimétrica fueron transformadas logarítmicamente para el análisis). a p<0.001 vs. grupo control, b p<0.001 vs. grupo NLP

Figura 1. Estatinas utilizadas por los pacientes estudiados



La edad fue menor, pero sin significado estadístico, en el grupo de controles sanos. En comparación con el grupo NLP, los valores medios de IMC y de circunferencia de cintura, así como la prevalencia de obesidad (27% vs. 7%, $p=0.025$) y adiposidad central 65% vs. 43%, $p=NS$), fueron mas altos en el grupo HA+HTG. Este último grupo también se caracterizó por presentar las mayores concentraciones de glucosa, y la diferencia alcanzó significado estadístico al compararse con el grupo de sanos. Los dos grupos de pacientes con enfermedad arterial coronaria, pero ninguno de los sujetos sanos, estaban en tratamiento con alguna estatina. Como se muestra en la Figura 1, la droga utilizada con más frecuencia fue la simvastatina (49%); proporciones menores de pacientes recibían atorvastatina (23%), rosuvastatina (21%) y pravastatina (6%). Al comparar los dos grupos, la proporción de pacientes tratados con atorvastatina fue mas alta en el grupo NLP (34%) que en el grupo HA+HTG (17%), con diferencia significativa marginal ($p=0.05$). No se encontraron diferencias con significado estadístico en las dosis utilizadas de las diferentes estatinas. Tampoco se identificaron diferencias en las frecuencias de utilización de otras drogas anti-isquémicas o antihipertensivas. Como resultado del tratamiento con estatinas, en los dos grupos de pacientes coronarios se observaron concentraciones de colesterol total (CT) y de C-LDL, inferiores a los puntos de corte ($CT < 200\text{mg/dl}$, $C\text{-LDL} < 100\text{mg/dl}$), considerados como óptimos por el panel de expertos del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP, por sus siglas en ingles) (Tabla 2, Figura 2). Los valores de CT y C-LDL en los dos grupos de pacientes fueron significativamente más bajos que los encontrados en el grupo de sujetos sanos. Por diseño del estudio, los pacientes HA+HTG mostraron valores significativamente mas bajos de C-HDL y más altos de triglicéridos que los pacientes NLP y los controles sanos (Tabla 2, Figura 2). Es importante destacar que en los lineamientos de tratamiento del NCEP, se recomienda que en los pacientes con valores bajos de C-HDL y/o altos de triglicéridos, se debe primero alcanzar la meta de C-LDL ($< 100\text{mg/dl}$) y después la

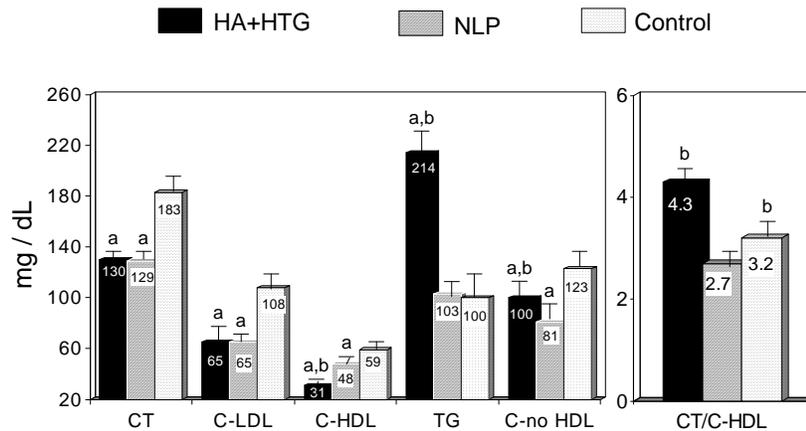
meta de C-noHDL (<130mg/dl). En ambos grupos de pacientes coronarios de este estudio el C-noHDL se encontró en meta, pero fue significativamente más bajo en el grupo NLP de

Tabla 2. Valores medios de lípidos y lipoproteínas en los tres grupos de estudio.

Grupo	Pacientes Coronarios		Control	p *
	HA + HTG (n = 34)	NLP (n = 35)	(n = 20)	
CT	130.4 ± 22.5 ^a	129 ± 20.8 ^a	182.6 ± 33.4	<0.001
C-LDL	65.1 ± 22.7 ^a	64.8 ± 18.7 ^a	107.5 ± 29.9	<0.001
C-HDL	30.9 ± 4.4 ^{ab}	48.3 ± 7.1 ^a	59.2 ± 17.5	<0.001
TG	214.5 ± 73.5 ^{ab}	101.2 ± 23.6	99.6 ± 26.6	<0.001
C-No HDL	99.5 ± 22.2 ^{ab}	81.1 ± 19.5 ^a	123.4 ± 30.5	<0.001
CT/CHDL	4.3 ± 0.90 ^b	2.7 ± 0.47	3.2 ± 0.8 ^b	<0.001

Media ± D.E. HA = Hipoalfalipoproteinemia (C-HDL < 40 mg/dL); HTG = Hipertrigliceridemia (Triglicéridos > 150 mg/dL); NLP = Normolipidémicos.
*ANOVA (Variables con distribución asimétrica fueron transformadas logarítmicamente para el análisis). a p<0.001 vs. grupo control, b p<0.001 vs. grupo NLP

Figura 2. Valores medios de lípidos y lipoproteínas en los tres grupos de estudio

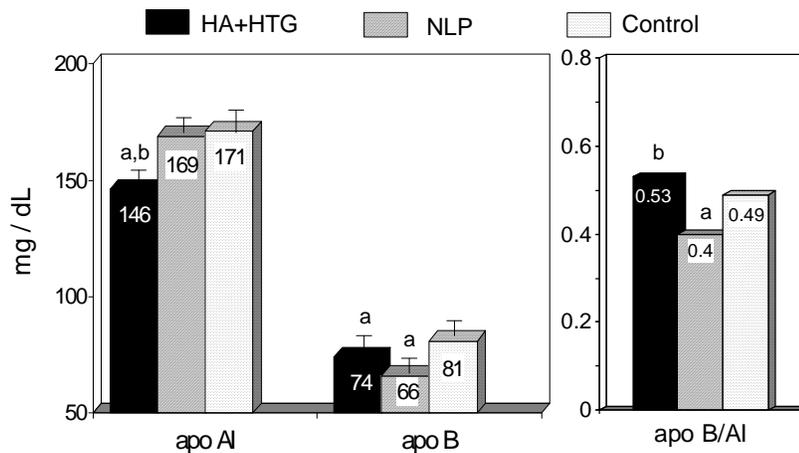


ANOVA (las variables con distribución asimétrica fueron transformadas logarítmicamente para su análisis).
a p<0.001 vs. grupo control, b p<0.001 vs. grupo NLP

pacientes al comparar con el grupo HA+HTG. Igualmente, los índices CT/C-HDL y C-LDL/C-HDL se encontraron con valores más altos en el grupo HA+HTG en comparación con el grupo de pacientes NLP y el grupo control (Tabla 2, Figura 2).

Los valores de la apo A-I, principal componente proteico de las HDL, y de la apo B, componente estructural de las lipoproteínas no HDL (VLDL, IDL y LDL), se encuentran en la Figura 3 y Tabla 3. Como era de esperarse, la apo A-I en el grupo HA+HTG fue significativamente más baja que en los otros dos grupos. La apo B en los dos grupos de pacientes coronarios tuvo concentraciones similares, que fueron significativamente más bajas que en el grupo de sanos. El grupo HA+HTG mostró los valores más altos y el grupo NLP los valores bajos de la relación apoB/apoA-1 ($p < 0.001$).

Figura 3. Valores medios de apo AI, apo B y de la relación apo B/A-I en los grupos estudiados



ANOVA, (las variables con distribución asimétrica fueron transformadas logarítmicamente para su análisis). a $p < 0.001$ vs. grupo control, b $p < 0.001$ vs. grupo NLP

Tabla 3. Valores medios de apo A-I, apo B y relación apo B/A-I en los tres grupos estudiados

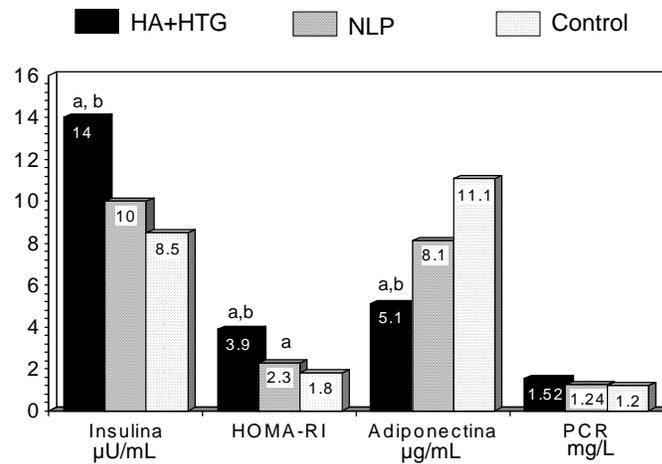
Grupo	Pacientes Coronarios		Control	p *
	HA + HTG (n = 34)	NLP (n = 35)	(n = 20)	
apo AI	146.5 ± 1.0 ^{ab}	169.1 ± 22.4	170.8 ± 36.0	<0.001
apo B	74.3 ± 19.3 ^a	66.3 ± 17.4 ^a	81.0 ± 17.0	0.010
apo B/A-I	0.53 ± 0.13 ^b	0.40 ± 0.11 ^a	0.49 ± 0.11	<0.001

Media ± D.E. HA = Hipoalfalipoproteinemia (C-HDL < 40 mg/dL); HTG = Hipertrigliceridemia (Triglicéridos > 150 mg/dL); NLP = Normolipidémicos.

*ANOVA (Variables con distribución asimétrica fueron transformadas logarítmicamente para el análisis). a $p < 0.001$ vs. grupo control, b $p < 0.001$ vs. grupo NLP

En comparación con los otros dos grupos, los pacientes con HA+HTG se caracterizaron por concentraciones de insulina de ayuno y valores del índice de resistencia a la insulina (HOMA-RI) significativamente más altos, y concentraciones de adiponectina significativamente más bajas (Figura 4, Tabla 4). Sin embargo, las concentraciones de proteína C reactiva fueron similares en los tres grupos estudiados.

Figura 4. Valores de HOMA-RI y concentraciones de insulina, adiponectina y PCR en los tres grupos de estudio



ANOVA (las variables con distribución asimétrica fueron transformadas logarítmicamente para su análisis)
a p<0.05 vs. grupo control, b p<0.05 vs. grupo NLP.

Tabla 4. Valores de HOMA-RI y concentraciones de insulina, adiponectina y PCR en los tres grupos de estudio

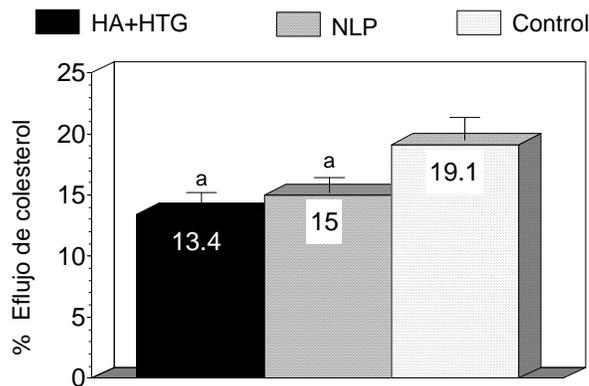
	Pacientes Coronarios		Controles	p *
	HA + HTG (n = 34)	NLP (n = 35)	(n = 20)	
Insulina (µU/mL)	13.96 ± 8.18 ^{ab}	9.93 ± 7.16	8.5 ± 5.6	0.004
HOMA-RI	3.39 ± 2.13 ^{ab}	2.31 ± 1.70 ^a	1.8 ± 1.1	0.001
Adiponectina (µg/mL)	5.1 ± 4.4 ^{ab}	8.1 ± 4.9	11.1 ± 5.2	< 0.001
PCR (mg/L)	1.52 ± 1.06	1.24 ± 1.29	1.2 ± 0.8	0.325

Media ± D.E. HA = Hipoalfalipoproteinemia (C-HDL < 40 mg/dL); HTG = Hipertrigliceridemia (Triglicéridos > 150 mg/dL); NLP = Normolipidémicos.

*ANOVA (Variables con distribución asimétrica fueron transformadas logarítmicamente para el análisis).
a p<0.001 vs. grupo control, b p<0.001 vs. grupo NLP

La función principal de las HDL es promover el eflujo de colesterol de células extrahepáticas a través de su interacción con proteínas específicas de la membrana celular. El eflujo de colesterol hacia el plasma total de cada participante en los tres grupos estudiados, se evaluó utilizando la línea celular Fu5AH. El eflujo de colesterol más bajo se observó en los pacientes con HA+HTG, el más alto en el grupo control sano, y un valor intermedio en los pacientes del grupo NLP (Figura 5). Las diferencias fueron

Figura 5. Eflujo de colesterol de células Fu5AH en los tres grupos de estudio



ANOVA (las variables con distribución asimétrica fueron transformadas logarítmicamente para su análisis).
a $p < 0.05$ vs. grupo control

estadísticamente significativas al comparar los dos grupos de pacientes con el grupo de sanos. Aunque el eflujo de colesterol fue más alto en el grupo NLP que en los pacientes con HA+HTG, la diferencia no alcanzó significado estadístico.

Las correlaciones simples de las distintas variables se estudiaron para los tres grupos en conjunto, utilizando el análisis de correlación de Pearson. Las variables con distribución asimétrica fueron transformadas a su logaritmo natural antes del análisis. La insulina mostró asociación directa con IMC ($r=0.507$), circunferencia de cintura ($r=0.538$), triglicéridos ($r=0.474$) y el índice CT/C-HDL ($r=0.314$) ($p=0.003$ para todas), e inversa con C-HDL ($r=-0.370$) y apo A-I ($r=-0.343$) ($p=0.001$ para las dos variables). La adiponectina se asoció en

forma directa con C-HDL ($r=0.561$) y la apo A-I ($r=0.354$) ($p=0.001$ para las dos variables); e inversamente con IMC ($r=-0.357$), circunferencia de cintura ($r=-0.275$), triglicéridos ($r=-0.445$), CT/C-HDL ($r=-1.487$) e insulina ($r=-0.414$) ($p=0.011$ para todas). Las asociaciones negativas del eflujo de colesterol se observaron con triglicéridos ($r=-0.314$), CT/C-HDL ($r=-0.227$) y con la PCR ($r=-0.293$) ($p=0.03$ para las tres variables); las relaciones positivas fueron con C-HDL ($r=0.545$), apo A-I ($r=0.311$), colesterol total ($r=0.468$), C-LDL ($r=0.332$) y con adiponectina ($r=0.363$) ($p=0.003$ para todas). Para determinar la independencia de las asociaciones del eflujo de colesterol, se realizó un análisis de regresión lineal múltiple en el que se incluyeron como variables independientes a todas aquellas con relación significativa en el análisis de correlación simple, y como variable dependiente el eflujo de colesterol. Los resultados mostraron que el C-HDL (29.1%), el índice CT/C-HDL (4.1%) y la PCR (3.7), explicaron de manera independiente el eflujo de colesterol.

X. DISCUSIÓN:

En general, los estudios epidemiológicos prospectivos como el de Framingham³⁹ y el PROCAM⁴⁰, han mostrado que el C-HDL bajo se asocia en forma independiente con el aumento de riesgo de EAC. Sin embargo, las excepciones a esta asociación⁴¹ sugieren que la aterogenicidad del C-HDL puede estar influenciada por variables no medidas que incluyen factores genéticos y adquiridos, o que la concentración de subclases de HDL y la funcionalidad de las HDL, no la cantidad absoluta de HDL, pueden contribuir al efecto antiaterogénico.^{42,43} En varios estudios se ha observado que el C-HDL bajo suele asociarse a elevación de triglicéridos^{42,44} y que los pacientes con esta anomalía lipoproteica presentan alteraciones fisicoquímicas y funcionales de las HDL.^{13,45,46} En estos pacientes, el valor bajo de C-HDL se asoció en forma independiente a mayor morbimortalidad cardiovascular a pesar de haber alcanzado valores muy por debajo de C-LDL en respuesta a la administración de estatinas.³² Con el propósito de investigar las características de las HDL y otras anomalías lipídicas y metabólicas en este tipo de pacientes, en el presente trabajo se incluyeron únicamente pacientes tratados con estatinas que habían logrado valores de C-LDL < 100 mg/dl. En esta población previamente informamos que, en comparación con los pacientes que tenían triglicéridos y C-HDL normales, aquellos con HA+HTG, mostraron distribución anormal de subclases de HDL (disminución de partículas grandes y aumento de HDL pequeñas), composición alterada de las HDL (aumento en la proporción de triglicéridos y apo A-I disminuida), LDLs de menor tamaño y más susceptibles a la oxidación.³³ En el presente trabajo, se informa por primera vez, que además de las alteraciones fisicoquímicas de las HDL y LDL, los pacientes HA+HTG se caracterizan por valores más altos de insulina de ayuno, mayor resistencia a la insulina medida por el índice

HOMA-RI, concentraciones mas bajas de adiponectina y apo A-I y disminución en funcionalidad de las HDL, evaluada mediante eflujo de colesterol.

Numerosos estudios han mostrado que la resistencia a la insulina se asocia a un conjunto de anormalidades aterogénicas que incluyen dislipidemia, perfil protrombótico y un estado de inflamación.^{47,48,49} La obesidad, particularmente el exceso de grasa visceral o intraabdominal, es otra condición frecuentemente asociada a la resistencia a la insulina y alteraciones relacionadas.^{50,51,52} Aunque la circunferencia de cintura tiene buena correlación con la cantidad total de grasa abdominal, su medición por si sola no permite distinguir entre la obesidad por exceso de grasa subcutánea y la obesidad visceral.⁵³ Sin embargo, la presencia simultanea de hipertrigliceridemia y circunferencia de cintura aumentada, puede identificar pacientes con exceso de tejido adiposo visceral y otras anormalidades metabólicas.⁵⁴ Nuestros hallazgos confirman lo observado en estos estudios. Los pacientes con la dislipidemia HA+HTG tuvieron las concentraciones más altas de insulina de ayuno, mayor resistencia a la insulina evaluada por el índice HOMA-RI, así como los valores mas altos de circunferencia de cintura y mayor prevalencia de obesidad abdominal (65% vs. 43%). Los resultados indican que estos pacientes presentan varios componentes del llamado síndrome metabólico sin un control adecuado. De hecho, utilizando 90cm como punto de corte de circunferencia de cintura⁵⁵ y los otros criterios de diagnóstico propuestos por el panel de expertos del NECP,⁹ la prevalencia de este síndrome fue de 91% en HA + HTG, 11.4% en NLP y de 0.0% en los sujetos sanos.

La adiponectina es una de las varias proteínas producidas por los adipocitos. Es sintetizada exclusivamente en el tejido adiposo y favorece las acciones de la insulina a través de incrementar la oxidación de los ácidos grasos,⁵⁶ la captación muscular de glucosa mediada por insulina⁵⁷ y disminuir la producción hepática de glucosa.⁵⁸ Estudios experimentales han señalado que la adiponectina también tiene propiedades potencialmente

antiaterogénicas y antiinflamatorias. Reduce la expresión de moléculas de adhesión vascular, lo que impide la adherencia de monocitos a las células endoteliales,⁵⁹ inhibe la proliferación y migración de células musculares lisas de los vasos,⁶⁰ disminuye la producción de citocinas por los macrófagos⁶¹ y estimula la producción de óxido nítrico en las células endoteliales.⁶² En humanos, las concentraciones bajas de adiponectina se han relacionado con la presencia y extensión de la aterosclerosis coronaria.⁶³ Mas recientemente se informó una asociación significativa de la adiponectina tanto con la extensión de la EAC, como con eventos cardiovasculares futuros.⁶⁴ En concordancia con esos hallazgos, la concentración de adiponectina en los pacientes coronarios del presente estudio, principalmente los del grupo HA+HTG, fue mas baja que en grupo control. Además, al igual que en otros reportes,^{65,66,67} en nuestra población la adiponectina se relacionó inversa y significativamente con el índice de masa corporal, la circunferencia de cintura, la resistencia a la insulina, los triglicéridos y el índice CT/C-HDL. En conjunto, los resultados de estos estudios clínicos y experimentales, sugieren que los valores bajos de adiponectina son no solo un marcador de la presencia de aterosclerosis, sino que pueden participar directamente en el desarrollo y progresión de la enfermedad.

La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda, cuyas concentraciones elevadas en forma crónica se asocian a mayor riesgo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular.^{68,69} Existen evidencias de que la PCR no es solo un marcador de riesgo sino que puede participar directamente en el inicio y progresión de la aterogénesis,^{71,70}. Las propiedades proinflamatorias y proaterogénicas de la PCR se han observado en células endoteliales,⁷¹ células del músculo liso vascular⁷² y en monocitos-macrófagos.⁷³ En un estudio muy reciente se mostró que la PCR inhibe el eflujo de colesterol en células espumosas,⁷⁴ efecto con potencial de promover la progresión de la aterosclerosis. La PCR elevada se ha observado en un gran número de condiciones clínicas, entre las que se

encuentran la obesidad y la resistencia a la insulina.^{75,76} En contraste con estos estudios, tanto los pacientes HA+HTG, que presentaron resistencia a la insulina y alta prevalencia de obesidad abdominal, como los pacientes normolipidémicos tuvieron valores de PCR semejantes a los observados en los sujetos sanos. Puesto que se ha demostrado que las estatinas reducen las concentraciones de PCR,^{77, 78} la explicación mas plausible para la ausencia de valores altos de PCR en esta serie de pacientes, es que el tratamiento con estatinas que estaban recibiendo fue eficiente para modificar satisfactoriamente las concentraciones de PCR.

Debido a la incapacidad de las células periféricas para catabolizar el colesterol, el exceso de este compuesto en los tejidos extrahepáticos debe ser removido y transportado al hígado para su reciclamiento o excreción en la bilis.¹² Este proceso, denominado transporte reverso de colesterol (TRC), tiene como primer paso crítico el eflujo de colesterol de los tejidos hacia aceptores extracelulares como las HDL y la apo A-I.⁷⁹ Los estudios experimentales han sugerido que las moléculas ABCA1, ABCG1 y el receptor pepenador Clase B tipo 1 (SR-B1), participan de manera importante en el eflujo de colesterol en los macrófagos,⁸⁰ y también que el ABCA1 y ABCG1, pero no el SR-B1, promueven el TRC in vivo. Los animales con carencia o deficiencia de ABCA1⁸¹ y de SR-B1⁸² desarrollan aterosclerosis acelerada. Actualmente se considera que el mecanismo primario ateroprotector de las HDL y la apo A-1 está representado por el TRC.⁸³

La línea celular Fu5AH es un modelo ampliamente utilizado y validado para estudios de eflujo de colesterol.⁸⁴ Un estudio que incluyó únicamente 12 individuos no diabéticos, y normotriglicéridémicos, sugirió que el eflujo de colesterol de células Fu5AH hacia el plasma de sujetos con resistencia a la insulina no está alterado a pesar de valores bajos de C-HDL.¹⁴ Otros dos estudios, sin embargo, han mostrado disminución del eflujo de colesterol en pacientes masculinos con HA+HTG²⁵ y de pacientes con diabetes.⁸⁵ Nuestros hallazgos de

eflujo de colesterol disminuido en pacientes coronarios tratados con estatinas, confirman lo reportado en esos dos últimos estudios. Más aún la asociación directa, significativa e independiente del eflujo de colesterol con las concentraciones de C-HDL, que encontramos en el análisis de regresión lineal múltiple, es consistente con informes previos.⁸⁶ En el mismo análisis multivariado, observamos que el eflujo de colesterol se relacionó independientemente con la PCR, lo cual está en línea con la información reciente de que la PCR inhibe el eflujo de colesterol en células espumosas.⁷⁶ La alteración en el eflujo de colesterol encontrada en el presente estudio, puede favorecer el depósito de colesterol en la pared vascular y contribuir a la progresión de la aterosclerosis.

XI. CONCLUSIONES

En conjunto, los resultados previamente informados³³ y los del presente trabajo, obtenidos con pacientes coronarios tratados con estatinas que han alcanzado valores meta de C-LDL (<100mg/dl), muestran que la presencia de valores bajos de C-HDL y elevados de triglicéridos identifica a un grupo de pacientes con mayor frecuencia de obesidad general y adiposidad abdominal y otras anormalidades metabólicas que incluyen alteraciones fisicoquímicas de las HDL y LDL, valores mas altos del índice CT/C-HDL, de insulina de ayuno y resistencia a la insulina, así como disminución significativa de las concentraciones de apo A-I y de adiponectina. Además, en estos pacientes se demostró reducción del eflujo de colesterol, proceso considerado como la función ateroprotectora más importante de las HDL. Los estudios en la literatura señalan que cada una de estas anormalidades, contribuye a la progresión de la aterosclerosis y se asocia a mayor riesgo cardiovascular.

Estos hallazgos pueden explicar, al menos en parte, el riesgo residual observado en todos los estudios de prevención primaria y secundaria con estatinas, así como la mayor morbimortalidad en los pacientes coronarios con C-HDL bajo a pesar de haber alcanzado valores de C-LDL inferiores a 70mg/dl.³²

Estos resultados son evidencia clara de que el tratamiento con estatinas no es suficiente en la prevención secundaria para este grupo de pacientes que representa entre 30% y 50% de la población con EAC.

Algunas drogas pueden ser de utilidad para corregir de manera parcial o total las alteraciones presentes en este grupo de pacientes, pero se requiere de estudios para demostrarlo.

Numerosas evidencias disponibles en la actualidad, señalan que los cambios en es estilo de vida que incluyen dieta saludable y aumento en la actividad física, pueden ser de gran utilidad en el manejo de los pacientes con este conjunto de anormalidades.

XII. BIBLIOGRAFÍA

- ¹. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study *Ann Intern Med.* 1971;74:1-12.
- ¹. Olsson AG. Are lower levels of low-density lipoprotein cholesterol beneficial? a review of recent data. *Curr Atheroscler Rep.* 2006;8:382-389.
- ¹. Miller GJ, Miller NE. Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart-disease. *Lancet.* 1975;1:16-19.
- ¹. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis.* 1996;124:S11-S20.
- ¹. Criqui MH, Heiss G, Cohn R, Cowan LD, Suchindran CM, Bangdiwala S, Kritchevsky S, Jacobs DR Jr, O'Grady HK, Davis CE. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1993;328:1220-1225.
- ¹. Aguilar-Salinas CA, Olaiz G, Valles V, Torres JMR, Perez FJG, Rull JA, Rojas R, Franco A, Sepulveda J. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nationwide survey. *J Lipid Res* 2001; 42:1298-1307.
- ¹. Posadas-Sánchez R, Posadas-Romero C, Zamora-González J, Mendoza-Pérez E, Cardoso-Saldaña G, Yamamoto-Kimura L. Lipid and lipoprotein profiles and prevalence of dyslipidemia in Mexican adolescents. *Metabolism.* 2007;56:1666-1672.
- ¹. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37:1595-1607.
- ¹. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112:2735-2752.

- ¹. von Eckardstein A, Huang Y, Assmann G. Physiological role and clinical relevance of high-density lipoprotein subclasses. *Curr Opin Lipidol.* 1994;5:404-416.
- ¹. Cheung MC, Brown BG, Wolf AC, Albers JJ. Altered particle size distribution of apolipoprotein A-I-containing lipoproteins in subjects with coronary artery disease. *J Lipid Res.* 1991;32:383-394.
- ¹. Shah PK, Kaul S, Nilsson J, Cercek B. Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming, part II. *Circulation.* 2001;104:2498-2502.
- ¹. Brites FD, Bonavita CD, De Geitere C, Cloës M, Delfly B, Yael MJ, Fruchart J, Wikinski RW, Castro GR. Alterations in the main steps of reverse cholesterol transport in male patients with primary hypertriglyceridemia and low HDL-cholesterol levels. *Atherosclerosis.* 2000;152:181-92.
- ¹. Dullaart RP, van Tol A. Role of phospholipid transfer protein and prebeta-high density lipoproteins in maintaining cholesterol efflux from Fu5AH cells to plasma from insulin-resistant subjects. *Scand J Clin Lab Invest.* 2001;61:69-74.
- ¹. Alenezi MY, Marcil M, Blank D, Sherman M, Genest J Jr. Is the decreased high-density lipoprotein cholesterol in the metabolic syndrome due to cellular lipid efflux defect? *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:761-764.
- ¹. Calabresi L, Gomaraschi M, Franceschini G. Endothelial protection by high-density lipoproteins: from bench to bedside *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1724-1731.
- ¹. Asztalos BF, Roheim PS, Milani RL, Lefevre M, McNamara JR, Horvath KV, Schaefer. Distribution of ApoA-I-containing HDL subpopulations in patients with coronary heart disease. *EJ.Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2670-2676.
- ¹. Asztalos BF, Collins D, Cupples LA, Demissie S, Horvath KV, Bloomfield HE, et al. Value of high-density lipoprotein (HDL) subpopulations in predicting recurrent cardiovascular events in the Veterans Affairs HDL Intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2185-2191.

1. Kontush A, de Faria EC, Chantepie S, Chapman MJ. A normotriglyceridemic, low HDL-cholesterol phenotype is characterised by elevated oxidative stress and HDL particles with attenuated antioxidative activity. *Atherosclerosis* 2005;182:277–285.
1. Hansel B, Giral P, Nobecourt E, Chantepie S, Bruckert E, Chapman MJ, et al. Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4963-4971.
1. Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2003;170:191-203.
1. Cockerill GW, Rye KA, Gamble JR, Vadas MA, Barter PJ. High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;(11):1987-1994.
1. Calabresi L, Gomaraschi M, Villa B, Omoboni L, Dmitrieff C, Franceschini G. Elevated soluble cellular adhesion molecules in subjects with low HDL-cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:656-661.
1. Medina UXA, Pérez MOA, Huesca GC, Zamora GJ, Posadas RC. Functional and metabolic characteristics of HDL in healthy subjects and cardiovascular disease (CVD) patients. XIV International Symposium on Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2006; Supl. 7:534. Resumen No. 186.
1. Brites FD, Bonavita CD, De Geitere C, Cloës M, Delfly B, Yael MJ, Fruchart J, Wikinski RW, Castro GR. Alterations in the main steps of reverse cholesterol transport in male patients with primary hypertriglyceridemia and low HDL-cholesterol levels. *Atherosclerosis*. 2000;152:181-192.
1. Kontush A, Chantepie S, Chapman MJ. Small, dense HDL particles exert potent protection of atherogenic LDL against oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1881-1888.
1. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282: 2340–2346.

1. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. The Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504.
1. La Rosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1425-1435.
1. Asztalos BF, Horvath KV, McNamara JR, Roheim PS, Rubinstein JJ, Schaefer EJ. Comparing the effects of five different statins on the HDL subpopulation profiles of coronary heart disease patients. *Atherosclerosis* 2002;164:361-369.
1. Ansell BJ, Navab M, Hama S, Kamranpour N, Fonarow G, Hough G, et al. Inflammatory/antiinflammatory properties of high-density lipoprotein distinguish patients from control subjects better than high-density lipoprotein cholesterol levels and are favorably affected by simvastatin treatment. *Circulation* 2003;108:2751-2756.
1. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC; Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007;357:1301-1310.
1. Posadas-Romero C, Posadas-Sánchez R, Juárez-Rojas JG, Medina-Urrutia A, Jorge-Galarza E, Cardoso-Saldaña G, Caracas-Portilla N, Mendoza-Pérez E. High and low density lipoprotein abnormalities in coronary patients with LDL-C at target and uncontrolled HDL-C and triglycerides. *Arch Cardiol Mex*. 2008;78:30-39.
1. Sánchez-Castillo CP, Velázquez-Monroy O, Berber A, Lara-Esqueda A, Tapia-Conyer R, James WP. Anthropometric cutoff points for predicting chronic diseases in the Mexican National Health Survey 2000. *Obes Res* 2003;11:442–451.
1. Sugiuchi H, Uji Y, Okabe H, Irie T, Uekama K, Kayahara N, et al. Direct measurement of High-Density lipoprotein cholesterol in serum with polyethylene glycol-modified enzymes and sulfated α -cyclodextrin. *Clin Chem* 1995;41:717-723.

- ¹. De Long D, De Long E, Wood P, Lippel K, Rifkind BM . A comparison of methods for the estimation of plasma low- and very low- density lipoprotein cholesterol. *JAMA* 1986; 256:2372-2377.
- ¹. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
- ¹. de la Llera-Moya M, Atger V, Paul JL, Fournier N, Moatti N, Giral P, Friday KE, Rothblat G. A cell system for screening human serum for ability to promote cellular cholesterol efflux. *J Lipid Res* 1994;14:1056-1065.
- ¹. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA*. 1986;256:2835-2838.
- ¹. Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Münster study. *Am J Cardiol*. 1992;70:733-737.
- ¹. Gordon DJ, Rifkind BM High-density lipoprotein--the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med*. 1989;321:1311-1316.
- ¹. von Eckardstein A, Nofer JR, Assmann G. High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:13-27.
- ¹. Gotto AM Jr. Low high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor in coronary heart disease: a working group report. *Circulation*. 2001;103:2213-2218.
- ¹. Asztalos BF, Horvath KV, McNamara JR, Roheim PS, Rubinstein JJ, Schaefer EJ. Effects of atorvastatin on the HDL subpopulation profile of coronary heart disease patients. *J Lipid Res*. 2002;43:1701-1707.
- ¹. Skeggs JW, Morton RE. LDL and HDL enriched in triglyceride promote abnormal cholesterol transport. *J Lipid Res*. 2002;43:1264-1274.

- ¹. Hansel B, Giral P, Nobecourt E, Chantepie S, Bruckert E, Chapman MJ, Kontush A. Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4963-4971.
- ¹. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991;14:173-194.
- ¹. Zimmet P, Boyko EJ, Collier GR, de Courten M. Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insulin resistance, leptin resistance, and other players. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;892:25-44.
- ¹. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 1999;83:25F-29F.
- ¹. Ross R, Aru J, Freeman J, Hudson R, Janssen I. Abdominal adiposity and insulin resistance in obese men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282:E657-E663.
- ¹. Brunzell JD, Hokanson JE. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care.* 1999;22 Suppl 3:C10-C13.
- ¹. Nieves DJ, Cnop M, Retzlaff B, Walden CE, Brunzell JD, Knopp RH, Kahn SE. The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat. *Diabetes.* 2003;52:172-179.
- ¹. Després JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, Rodés-Cabau J, Bertrand OF, Poirier P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:1039-1049. Erratum in: *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 Jul;28:e151.
- ¹. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Alméras N, Bergeron J, Gaudet D, Tremblay G, Prud'homme D, Nadeau A, Després JP. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation.* 2000;102:179-184.

1. Sánchez-Castillo CP, Velázquez-Monroy O, Berber A, Lara-Esqueda A, Tapia-Conyer R, James WP. Anthropometric cutoff points for predicting chronic diseases in the Mexican National Health Survey 2000. *Obes Res* 2003; 11: 442 – 451.
1. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, Lodish HF. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:2005-2010.
1. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kawamoto S, Kubota N, Kubota T, Ito Y, Kamon J, Tsuchida A, Kumagai K, Kozono H, Hada Y, Ogata H, Tokuyama K, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Awazawa M, Takamoto I, Froguel P, Hara K, Tobe K, Nagai R, Ueki K, Kadowaki T. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med*. 2007;13:332-339.
1. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med*. 2001;7:947-953.
1. Kishida K, Nagaretani H, Kondo H, Kobayashi H, Tanaka S, Maeda N, Nagasawa A, Hibuse T, Ohashi K, Kumada M, Nishizawa H, Okamoto Y, Ouchi N, Maeda K, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Disturbed secretion of mutant adiponectin associated with the metabolic syndrome. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;306:286-292.
1. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Kumada M, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Shimomura I, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation*. 2002;105:2893-2898.
1. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M, Kuriyama H, Kishida K, Nishizawa H, Hotta K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*. 2001;103:1057-1063.

- ¹. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem.* 2003;278:45021-45026.
- ¹. von Eynatten M, Schneider JG, Humpert PM, Kreuzer J, Kuecherer H, Katus HA, Nawroth PP, Dugi KA. Serum adiponectin levels are an independent predictor of the extent of coronary artery disease in men. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2124-2126
- ¹. Inoue T, Kotooka N, Morooka T, Komoda H, Uchida T, Aso Y, Inukai T, Okuno T, Node K. High molecular weight adiponectin as a predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2007;100:569-574.
- ¹. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;257:79-83.
- ¹. Tschrirter O, Fritsche A, Thamer C, Haap M, Shirkavand F, Rahe S, Staiger H, Maerker E, Häring H, Stumvoll M. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes.* 2003 Feb;52(2):239-243.
- ¹. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2764-2769.
- ¹. Torres JL, Ridker PM. Clinical use of high sensitivity C-reactive protein for the prediction of adverse cardiovascular events. *Curr Opin Cardiol.* 2003;18:471-478.
- ¹. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension.* 2004;44:6-11.
- ¹. Schwedler SB, Amann K, Wernicke K, Krebs A, Nauck M, Wanner C, Potempa LA, Galle J. Native C-reactive protein increases whereas modified C-reactive protein reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation.* 2005;112:1016-1023.
- ¹. Calabró P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells *Circulation.* 2003;108:1930-1932.

- ¹. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation*. 2003;107:398-404.
- ¹. Han KH, Hong KH, Park JH, Ko J, Kang DH, Choi KJ, Hong MK, Park SW, Park SJ. C-reactive protein promotes monocyte chemoattractant protein-1—mediated chemotaxis through upregulating CC chemokine receptor 2 expression in human monocytes. *Circulation*. 2004;109:2566-2571.
- ¹. Wang X, Liao D, Bharadwaj U, Li M, Yao Q, Chen C. C-reactive protein inhibits cholesterol efflux from human macrophage-derived foam cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:519-526.
- ¹. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003;107:391-397.
- ¹. Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation*. 2004;109:2818-2825.
- ¹. Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation*. 2001;103:1933-1935.
- ¹. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005;352:20-28.
- ¹. Linsel-Nitschke P, Tall AR. HDL as a target in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4:193-205.
- ¹. Wang X, Collins HL, Ranalletta M, Fuki IV, Billheimer JT, Rothblat GH, Tall AR, Rader DJ. Macrophage ABCA1 and ABCG1, but not SR-BI, promote macrophage reverse cholesterol transport in vivo. *J Clin Invest*. 2007;117:2216-2224.
- ¹. van Eck M, Bos IS, Kaminski WE, Orsó E, Rothe G, Twisk J, Böttcher A, Van Amersfoort ES, Christiansen-Weber TA, Fung-Leung WP, Van Berkel TJ, Schmitz G. Leukocyte ABCA1

controls susceptibility to atherosclerosis and macrophage recruitment into tissues. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99:6298-6303.

- ¹. Zhang W, Yancey PG, Su YR, Babaev VR, Zhang Y, Fazio S, Linton MF. Inactivation of macrophage scavenger receptor class B type I promotes atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice. Circulation. 2003;108:2258-2263.
- ¹. Cuchel M, Rader DJ. Macrophage reverse cholesterol transport: key to the regression of atherosclerosis? Circulation. 2006;113:2548-2555.
- ¹. Rothblat GH, de la Llera-Moya M, Atger V, Kellner-Weibel G, Williams DL, Phillips MC. Cell cholesterol efflux: integration of old and new observations provides new insights. J Lipid Res. 1999;40:781-796.
- ¹. Brites FD, Cavallero E, de Geitere C, Nicolaiew N, Jacotot B, Rosseneu M, Fruchart JC, Wikinski RL, Castro GR. Abnormal capacity to induce cholesterol efflux and a new LpA-I pre-beta particle in type 2 diabetic patients. Clin Chim Acta. 1999;279:1-14.