

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

LIPOPROTEÍNAS: METABOLISMO Y LIPOPROTEÍNAS ATEROGÉNICAS.

Carlos Carvajal *

Resumen

Los lípidos viajan en sangre en diferentes partículas conteniendo lípidos y proteínas llamadas lipoproteínas. Hay cuatro clases de lipoproteínas en sangre: quilomicrones, VLDL, LDL y HDL. Los quilomicrones transportan triglicéridos (TAG) a tejidos vitales (corazón, músculo esquelético y tejido adiposo). El hígado secreta VLDL que redistribuye TAG al tejido adiposo, corazón y músculo esquelético. LDL transporta colesterol hacia las células y HDL remueve colesterol de las células de vuelta al hígado. Las lipoproteínas ricas en TAG y sus remanentes son aterogénicas y están asociadas con otros factores lipídicos de riesgo (partículas de LDL pequeñas y densas y bajo HDL). LDL y Lp(a) son partículas aterogénicas. HDL es una lipoproteína anti-aterogénica.

Palabras Clave

Lipoproteínas, Triglicérido, Colesterol y Apolipoproteínas

Abstract

Lipids travel in the blood in distinct particles containing both lipids and proteins called lipoproteins. There are four major classes of lipoproteins in blood: chylomicrons, VLDL, LDL and HDL. Chylomicrons transport triglycerides (TAG) to vital tissue (the heart, skeletal muscle and adipose tissue). The liver secretes VLDL, which serves to redistribute TAG for adipose tissue, heart and skeletal muscle. LDL transport cholesterol to cells and HDL removes cholesterol from cells to transport them to liver. TAG-rich lipoproteins and their remnants are atherogenic and are associated with other lipid risk factors (small and dense LDL particles and low HDL). LDL and Lp(a) are atherogenic particles. HDL is an anti-atherogenic lipoprotein.

Key Words

Lipoproteins, Triglyceride, Cholesterol and Apolipoproteins.

*Microbiólogo. Especialista en Química Clínica. Hospital de Guápiles.
Correo Electrónico: ccarvajal313@yahoo.com

Recibido: 08 de mayo de 2014

Aceptado: 10 de junio de 2014

I. LIPOPROTEÍNAS

Los lípidos plasmáticos consisten de triglicéridos (TAG), fosfolípidos, colesterol y una pequeña fracción de ácidos grasos de cadena larga no esterificados. Dado que los lípidos son insolubles en agua se transportan en el plasma asociados a proteínas anfipáticas, conocidas como apolipoproteínas, para crear una partícula llamada lipoproteína.

Una lipoproteína puede verse como una esfera que tiene un centro no polar formado de TAG y colesterol esterificado (CE) y que está rodeada por una capa superficial única de moléculas de fosfolípido y colesterol no esterificado. Las apolipoproteínas pueden hallarse en la superficie de la partícula o tener una parte en la superficie y otra parte sumergida dentro de la partícula. Las proteínas que se hallan exclusivamente en la superficie pueden transferirse entre las lipoproteínas durante el metabolismo de estas partículas ⁽¹⁾. Se han identificado cuatro grupos principales de lipoproteínas basados en su densidad: quilomicrones (QM), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Los QM son partículas de gran diámetro (100-1200 nm), ricas en TAG (más del 90% de su contenido total) y su principal apolipoproteína es la Apo B-48, aunque también poseen otras proteínas (Apo A-I, Apo A-II, Apo C-II, Apo-E y otras menores) ⁽²⁾.

Los QM se producen en el intestino y transportan los lípidos absorbidos, principalmente TAG, al resto de órganos y especialmente al músculo esquelético y al tejido adiposo.

Las VLDL son lipoproteínas producidas en el hígado con un diámetro de 45-100 nm, ricas en TAG (aproximadamente 90% de su contenido total) y su principal proteína es la Apo B-100, aunque también presenta Apo C-I, C-II y C-III. Las VLDL transportan TAG endógenos al resto de los órganos ⁽³⁾. A partir de la lipólisis de las VLDL se producen lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y a partir de éstas se producen las LDL ⁽⁴⁾.

Las LDL son partículas ricas en colesterol con un diámetro de 20-25 nm que son captadas por las células del cuerpo y de ese modo se proveen del colesterol que requieran. La Apo B-100 es su principal apolipoproteína.

La HDL tiene un diámetro entre 25 y 10 nm y los fosfolípidos son su principal lípido. Su principal proteína es la Apo A-I y posee también Apo A-II, Apo C-I, C-II, C-III y Apo-E. Las Apo Cs son libremente transferibles entre varias lipoproteínas y se considera que las HDL constituyen la partícula reservorio no solo de Apo Cs sino también de Apo A ⁽⁵⁾.

Las HDL son producidas por el hígado (30%) y el intestino (70%) y su función principal es extraer el colesterol sobrante de las células y transportarlo al hígado para su eliminación en forma de ácidos biliares y colesterol en las heces. Este proceso de extraer el colesterol de la periferia y llevarlo al hígado se conoce como transporte reverso de colesterol ⁽⁶⁾.

En los QM, VLDL y LDL predominan cuantitativamente los lípidos y únicamente en las HDL las proteínas constituyen un porcentaje que puede llegar al 50% ó más.

Cabe indicar que dentro de cada tipo de lipoproteína hay una gran heterogeneidad con respecto al tamaño, composición y porcentaje de proteínas y de lípidos presentes. Entonces se puede hablar de subtipos y por ejemplo la HDL tiene cuatro subtipos de partículas: HDL1, HDL2, HDL3 y pre β -HDL que varían en diámetro, cantidad de apolipoproteínas y de lípidos.

II. METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS

Los lípidos de la dieta son absorbidos a nivel intestinal y dentro del enterocito son ensamblados junto con diferentes apolipoproteínas en el retículo endoplásmico y en Golgi originando el QM. En este proceso participan múltiples proteínas y entre ellas se cuenta la Proteína Microsomal Transferidora de Triglicéridos (MTP), cuya función es transferir lípidos a la Apo B-48 en formación para originar un pre-QM que posteriormente adquirirá más lípidos antes de ser secretado (7, 8). El QM es sintetizado durante los períodos posprandiales para transportar la grasa de la dieta y secretado hacia la linfa para alcanzar finalmente el torrente sanguíneo. El tamaño de la partícula secretada depende de la cantidad de grasa absorbida y la composición de ácidos grasos de los TAG de los QM refleja la composición de la grasa de la dieta ⁽⁹⁾.

A nivel sanguíneo los QM nacientes adquieren Apo-E y Apo C-II a partir de HDL maduro. Apo-E sirve como ligando para la eliminación posterior del remanente del QM y Apo C-II es un activador de la enzima lipoprotein lipasa (LPL) ⁽¹⁰⁾.

A nivel del endotelio de tejidos extrahepáticos, y especialmente de músculo y de tejido adiposo, los QM sufren una extensa lipólisis mediada por la (LPL) dando como resultado la pérdida de la mayoría de sus TAG (cerca del 70 a 90%) ⁽¹¹⁾. Los ácidos grasos liberados son captados por las células musculares y los adipocitos. A la partícula resultante de este proceso se le llama remanente de quilomacrón y es endocitada a nivel hepático por el receptor de LDL (LDLR), por la proteína relacionada al receptor de LDL (LRP1) y por proteoglicanos de heparán sulfato (HSPGs), especialmente sindecán-1 ^(12, 13). La captación es mediada por la Apo-E y la lipasa hepática (HL) podría actuar como ligando para facilitar la unión de los remanentes a LDLR, a LRP1 y a HSPGs y también hidrolizaría TAG y fosfolípidos del remanente. La LPL se localiza a nivel de la superficie luminal de los capilares, principalmente en tejido adiposo y músculo y se halla unida a la superficie capilar por medio de la proteína GPIHBP1 ⁽²⁾.

Las VLDL son producidas en el hígado a nivel del retículo endoplásmico y Golgi ensamblando los lípidos endógenos, en su mayoría TAG, con diferentes apolipoproteínas, especialmente la Apo B-100. La producción y secreción de VLDL depende de la disponibilidad de TAG y de Apo B-100. Los TAG hepáticos derivan de: ácidos grasos libres provenientes de la lipólisis a nivel de tejido adiposo, captación hepática de remanentes de VLDL y de QM y síntesis hepática de novo (lipogénesis) ^(14, 15). Cualquier condición que aumente el flujo de ácidos grasos libres aumentará la producción de VLDL, tal y como ocurre en estados de obesidad visceral, de resistencia a la insulina y en la diabetes mellitus (3, 15). Apo B-100 es producida en el retículo endoplásmico y en un contexto de poca disponibilidad de lípidos es degradada por diversas vías ⁽¹⁶⁾. Además, la maduración de la partícula requiere de numerosos factores proteicos que median la unión de lípidos con Apo B-100 ⁽³⁾. Destaca especialmente MTP para transferir los lípidos a la partícula naciente de VLDL. En circulación esta partícula adquiere Apo-E y Apo C-II a partir de HDL maduro.

A nivel endotelial de tejidos extrahepáticos VLDL sufre hidrólisis de sus TAG por la LPL y origina el remanente de VLDL (conocido como IDL). La IDL tiene dos destinos metabólicos: ser tomada y catabolizada rápidamente por el hígado, en un proceso similar al del remanente de QM, o permanecer en circulación y dar origen a la LDL por acción de dos enzimas: HL, que la despoja de TAG, y la Proteína Transferidora de ésteres de colesterol (CETP) que le permite captar CE a partir de HDL ^(4, 17). La LDL tiene dos destinos posibles: ser captada por el hígado (70%) o por tejidos extrahepáticos (30%). En ambos casos la LDL es endocitada por el LDLR que reconoce a la proteína Apo B-100.

El receptor de LDL pertenece a una familia de receptores llamada familia LDLR que comprende a un grupo de receptores endocíticos ubicados en la superficie celular. Todos los receptores de esta familia comparten un dominio o motivo estructural común y entre sus miembros se cuenta LDLR, LRP1, LRP2, LRP6, ApoER2 y VLDLR ⁽¹⁸⁾.

La HDL se origina en hígado e intestino en forma de Apo A-I naciente, siendo el hígado el principal órgano de producción. Esta proteína es secretada y capta fosfolípidos y colesterol por medio de la proteína ABCA1

del hígado y de células extrahepáticas originando una partícula Apo A-I pobre en lípidos de forma discoidal, llamada pre β -HDL, Apo A-I naciente o HDL naciente, de diámetro entre 7-12 nm⁽¹⁹⁾. ABCA1 es una proteína de membrana perteneciente a la superfamilia de transportadores ABC que transportan diferentes lípidos a nivel de la membrana y que tienen un dominio de unión al ATP^(17, 19, 20). La Apo A-I que no es lipídada es catabolizada a nivel renal⁽²¹⁾.

La pre β -HDL se transforma en una partícula esférica por acción de la enzima Lecitin-colesterol-acil-transferasa (LCAT) en una reacción donde transforma el colesterol libre en colesterol esterificado (CE)⁽¹¹⁾. La partícula esférica se considera una HDL madura, que es capaz de captar colesterol de células extrahepáticas por medio de las proteínas ABCG1 y SR-BI y ser sustrato de la acción de la LCAT para producir más colesterol esterificado. De esta forma por medio de la acción combinada de la ABCG1, SR-BI y LCAT la HDL se carga de CE y aumenta su tamaño para pasar de HDL3 a HDL2. Además, la HDL madura intercambia CE por TAG con las lipoproteínas VLDL, LDL y QM (HDL dona CE a esas lipoproteínas y recibe TAG de las mismas). Este intercambio es mediado por CETP. La HDL madura recibe también fosfolípidos de la VLDL por medio de la Proteína Transferidora de fosfolípidos (PLTP)⁽⁶⁾.

Por acción de las enzimas HL y/o Lipasa endotelial (EL), ambas presentes en el hígado, puede darse una interconversión de HDL2 a HDL3 originando un ciclo de interconversión de HDLs maduras. La HL hidroliza principalmente TAG y la EL hidroliza fosfolípidos de la HDL madura. En ese ciclo de interconversión puede liberarse Apo A-I. La Apo A-I también puede liberarse por la acción de la PLTP, mediante la fusión de dos partículas de HDL con la liberación subsecuente de esta proteína. La Apo A-I liberada tiene dos destinos: ser lipídada por acción de la ABCA1 o ser eliminada renalmente. Entonces puede decirse que hay un reservorio de Apo A-I formado por la apolipoproteína recién sintetizada a nivel hepático e intestinal y la liberada por acción de la HL, EL y de la PLTP⁽⁶⁾.

Finalmente la partícula de HDL llega al hígado e interactúa con SR-BI y descarga su contenido de CE y puede también reaccionar con la HL y sufrir hidrólisis de TAG. Esto es seguido por el desprendimiento de la HDL y su retorno al torrente sanguíneo para iniciar un nuevo ciclo (al perder parte de su contenido se reduce su tamaño y su contenido de CE). Adicionalmente a SR-BI el hígado posee también un receptor endocítico de HDL, la cadena beta de la ATP sintetasa, que se une e internaliza HDL para su degradación⁽²⁾. El resultado final es la descarga de CE en el hígado para su posterior eliminación.

III. LIPOPROTEÍNAS ATEROGÉNICAS

A. LDL

La inducción de hipercolesterolemia es un pre-requisito para la aterogénesis y como la LDL comprende el 60-70% del colesterol total sérico constituye la principal lipoproteína aterogénica⁽²²⁾. Un LDL colesterol aumentado constituye un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular (ECV)⁽²³⁾ y ocasiona que el colesterol HDL sea reconocido desde hace varios años como el blanco primario de la terapia para disminuir el colesterol.

Dentro de las LDL se reconocen dos grandes grupos según su tamaño, densidad y grado de aterogenicidad: una población pequeña, densa y más aterogénica y otra población más grande, menos densa y menos aterogénica⁽²⁴⁾. Hay también poblaciones de LDL con características intermedias.

Sin duda el menor tamaño aumenta la aterogenicidad de la LDL, pues puede atravesar más fácilmente la barrera endotelial y acumularse dentro de la capa íntima.

B. Remanentes de lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRLs)

No obstante no solo las LDL se consideran aterogénicas. La acumulación de TRLs se considera actualmente como un factor de riesgo independiente para ECV⁽¹²⁾.

Las TRLs consisten de QM y de VLDL y sus partículas remanentes originadas a partir de lipólisis y remodelación por parte de varias enzimas (LPL, CETP, PLTP, HL y EL). Esta remodelación resulta en un espectro de partículas heterogéneas en tamaño, densidad y composición lipídica y proteica ⁽²⁵⁾.

La evidencia indica que los remanentes de QM y de VLDL son aterogénicos, como resultado de su progresivo enriquecimiento con colesterol y su depleción de TAG en el plasma. Este proceso resulta también en una reducción progresiva en su tamaño ⁽²⁶⁾.

El tamaño de la partícula es crucial, pues estudios han mostrado una relación inversa entre el tamaño de las lipoproteínas y su habilidad para atravesar la barrera endotelial y entrar dentro de la íntima arterial ⁽²⁶⁾. Ni los QM ni los VLDL grandes pueden penetrar la pared arterial, en cambio sus remanentes de menor tamaño penetran la capa íntima, donde se unen a la matriz extracelular y son retenidas. La acumulación tanto de remanentes de QM y de VLDL ha sido demostrada en placas ateroscleróticas en humanos y conejos ⁽²⁵⁾.

La retención de lipoproteínas ricas en colesterol dentro de la matriz subendotelial de la pared arterial es clave en el proceso de la aterogénesis ⁽²⁷⁾. Los sitios para la penetración y acumulación de lipoproteínas y formación de la placa son aquellos donde hay disfunción o activación endotelial y por eso la disfunción endotelial se considera como el evento clave e iniciador de la aterogénesis ^(28, 29). Un endotelio activado expresa moléculas de adhesión y factores quimiotácticos y se vuelve más adhesivo para los monocitos. La mayor adherencia atrae más monocitos, que una vez unidos al endotelio lo atraviesan para situarse dentro de la capa íntima. A la vez el endotelio activado es más permeable y permite el paso de lipoproteínas pequeñas. En el interior de la capa íntima estas lipoproteínas son retenidas por proteoglicanos y sufren diferentes modificaciones (por ejemplo oxidaciones) que las vuelven más aterogénicas ^(27, 28, 30-32).

Aunque la LDL es considerada la principal lipoproteína aterogénica, otras partículas conteniendo Apo B, como los TRL y sus remanentes y Lp(a), también contribuyen a la deposición de colesterol.

¿Cuándo son significativos los remanentes de TRL de modo que su medición se vuelva importante?

La guía NCEP III indica que cuando el nivel de TAG es ≥ 200 mg/dl la presencia de remanentes aterogénicos puede aumentar el riesgo de ECV. En esta situación la medición de LDL colesterol subestimaría el riesgo y haría necesaria otra medición más exacta ⁽²³⁾.

A valores de TAG ≥ 200 mg/dl el VLDL colesterol no está elevado significativamente y basta la medición de LDL colesterol para predecir el RCV. Cuando el nivel de TAG es ≥ 200 mg/dl los niveles de VLDL colesterol están aumentados significativamente y se hace necesaria su medición, además de la LDL colesterol, para determinar el RCV. En estas condiciones es necesario calcular el colesterol no HDL, que se obtiene restando al valor de colesterol total el valor de HDL colesterol. El colesterol no HDL es la suma del colesterol VLDL y del colesterol LDL. Entonces en presencia de cifras altas de TAG el colesterol no HDL representa mejor la concentración de partículas aterogénicas que el LDL colesterol solo. A cifras normales de TAG el LDL colesterol representa bien la concentración de partículas aterogénicas.

Por último es necesario considerar que los niveles aumentados de TAG normalmente no se presentan aislados y con frecuencia se asocian con niveles disminuidos de HDL colesterol y con la presencia predominante de partículas de LDL pequeñas y densas. A estos tres hallazgos se les considera la triada aterogénica y suelen encontrarse en personas con resistencia a la insulina, diabéticos tipo 2 y en obesos ⁽²⁴⁾.

TAG elevados (en ayunas o no en ayunas) y niveles reducidos de HDL colesterol están asociados con un riesgo aumentado de ECV. Entonces el riesgo atribuido a los TAG elevados puede ser explicado por ser un marcador y causa de remanentes de TRL y por estar estrechamente asociado a una disminución de HDL colesterol y a un aumento del colesterol no HDL ⁽²⁵⁾.

HDL posee una serie de propiedades que la hace ser considerada como un factor de protección vascular: actividad anti-inflamatoria, anti-oxidativa, anti-apoptótica, anti-trombótica, anti-aterogénica, vasodilatadora, de transporte de colesterol hacia el hígado. Además HDL es un factor de protección endotelial que promueve la producción endotelial de óxido nítrico ^(6, 33-35). Todas estas propiedades hacen que la HDL sea considerada un factor antiaterogénico y la guía NCEP-III establece que los niveles bajos de HDL colesterol están fuerte e inversamente asociados con riesgo de ECV ⁽²³⁾.

Además, los TAG aumentados se asocian a la presencia de partículas de LDL pequeñas y densas. En este caso el aumento de los TAG causa que la LDL se cargue progresivamente de TAG por acción de la enzima CETP (intercambio VLDL y LDL) y que por medio de la acción de la HL pierda parte de estos TAG originando una partícula pequeña y densa.

Debido a los múltiples efectos anti-aterogénicos y a la gran heterogeneidad existente dentro de las HDL ahora se habla que no solo es importante cuantificar HDL colesterol, sino que debe también determinarse sus propiedades o su calidad. A esta heterogeneidad natural de la HDL se agregarían las modificaciones que puede sufrir in vivo y que podrían modificar sus propiedades ⁽³⁶⁾.

Se citan diversos ensayos que se han desarrollado para medir diferentes propiedades de las HDL entre ellas su capacidad antioxidante, su capacidad antiinflamatoria y su habilidad para estimular la producción de óxido nítrico y mejorar la funcionalidad del endotelio ⁽³⁴⁾.

No obstante todo el progreso sustancial alcanzado en el desarrollo de métodos reproducibles, los ensayos de laboratorio de la función de la HDL se encuentran todavía en su infancia.

C. Lipoproteína (a)

La Lipoproteína (a) o Lp(a) es sintetizada y secretada por el hígado y comprende una masa lipídica de colesterol LDL y apo B-100 rodeada por una apolipoproteína (a). Ambas apoproteínas se unen por un enlace disulfuro. Lp(a) posee una relación 1:1 de apo(a) y apo B-100 ⁽³⁷⁾.

El sitio de ensamble de la Lp(a) es controversial y se sugiere que podría ser intracelular o extracelular. Además Lp(a) no es un producto metabólico de otra lipoproteína, ni es metabolizada a otras lipoproteína ⁽³⁸⁾.

Hay una gran heterogeneidad en el tamaño de la apo(a) y la asociación de menores tamaños con mayores niveles de Lp(a) hace que sea posible que dicha variación de tamaño se asocie a la ECV. De hecho se ha demostrado un efecto sinérgico de las formas más pequeñas de apo(a) con las LDL pequeñas y densas y con las LDL oxidadas ⁽³⁹⁾.

Lp(a) ha sido detectada en la pared arterial donde parece ser retenida con mayor avidéz que la partícula de LDL y también se han hallado fragmentos de Lp(a) en ateromas humanos y su potencial bioactividad ha sido sugerida por estudios de cultivo celular ⁽⁴⁰⁾.

Todo esto indicaría que Lp(a) atraviesa la barrera endotelial para acumularse dentro del espacio subendotelial y podría sufrir diversas modificaciones que la harían más aterogénica. De hecho Lp(a) oxidada ha sido encontrada en lesiones ateroscleróticas y más estrechamente asociada con el engrosamiento de las capas íntima-media de la arteria carótida que la Lp(a) no oxidada. Además los niveles plasmáticos elevados de Lp(a) oxidada están asociados con la presencia y severidad del síndrome agudo coronario ⁽³⁸⁾.

Con respecto a las acciones que convertirían a Lp(a) en una partícula aterogénica se citan varias: promoción de la expresión del Factor Tisular (TF), un activador del proceso de coagulación, inhibición del Inhibidor de la Vía del Factor Tisular (TFPI), atracción y migración de monocitos a través el endotelio, inducción de moléculas de adhesión por parte del endotelio, proliferación y migración de células de músculo liso.

Además, basado en la gran homología existente entre Lp(a) y plasminógeno se ha postulado que Lp(a) podría interferir con el plasminógeno e inhibir de ese modo la lisis del coágulo. Todas esas acciones convierten a LP(a) en un factor de riesgo independiente de ECV ^(22, 37, 39).

CONCLUSIONES

Las lipoproteínas transportan los lípidos en sangre a través de todos los órganos.

Los QM movilizan los lípidos exógenos y VLDL los lípidos endógenos. LDL lleva colesterol hacia las células y HDL saca el exceso de colesterol de las células y lo retorna al hígado para su eliminación.

Los QM, VLDL y sus remanentes, LDL y Lp(a) se consideran partículas aterogénicas, mientras que HDL es una lipoproteína anti-aterogénica.

Valores altos de TAG se asocian a HDL colesterol disminuido y a la presencia de partículas pequeñas y densas de LDL formando la triada aterogénica.

REFERENCIAS.

1. Daniels T. Killinger K. Michael J. Wright R. Jiang Z. Lipoproteins, cholesterol homeostasis and cardiac health. *International J Biological Sciences* 200); 5(5):474-488.
2. Young S. Zechner R. Biochemistry and pathophysiology of intravascular and intracellular lipolysis. *Genes & Development* 2013; 27:459-484.
3. Sundaram M. Yao Z. Recent progress in understanding protein and lipid factors affecting hepatic VLDL assembly and secretion. *Nutrition & Metabolism* 2010; 7(35):1-17.
4. Kita T. Brown M. Bilheimer D. Goldstein J. Delayed clearance of very low density and intermediate density lipoproteins with enhanced conversion to low density lipoprotein in WHHL rabbits. *Proc. Natl. Acad Sci USA* 1982; 79:5693-5697.
5. Rothblat G. Phillips M. High-density lipoprotein heterogeneity and function in reverse cholesterol transport. *Current Opinion in Lipidology* 2010; (21):229-238.
6. Yazdanyar A. Yenag C. Jiang X. Role of Phospholipid Transfer Protein in High-Density lipoprotein-mediated reverse cholesterol transport. *Curr Atheroscler Rep* 2011; 13:242-248.
7. Pan X. Hussain M. Gut triglyceride production. *Biochim Biophys Acta* 2012;1821(5):727-735.
8. Hussain M. Rava P. Walsh M. Rana M. Iqbal J. Multiple functions of microsomal triglyceride transfer protein. *Nutrition & Metabolism* 2012; 9(14):1-16.
9. Hesse D. Jaschke A. Chung B. Schurmann A. Trans-Golgi proteins participate in the control of lipid droplet and chylomicron formation. *Biosci Rep.* 2013; 33: 1-11.
10. Vaziri N. Causes of dysregulation of lipid metabolism in chronic renal failure. *Semin Dial.* 2009; 22(6):644-651.
11. Rousset X. Vaisman B. Amar M. Sethi A. Remaley A. Lecithin: cholesterol acyltransferase: from biochemistry to role in cardiovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*
12. Gonzales J. Gordts P. Foley E. Esko J. Apolipoproteins E and AV mediate lipoprotein clearance by hepatic proteoglycans. *Journal of Clinical Investigation* 2013; 123(6):2742-2751.
13. Mahley R. Huang Y. Atherogenic remnant lipoproteins: role for proteoglycans in trapping, transferring, and internalizing. *Journal of Clinical Investigation* 2007; 117(1):94-98.
14. Tiwari S. Siddiqi S. Intracellular trafficking and secretion of very low density lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32(5):1079-1086.
15. Choi S. Ginsberg H. Increased very low density lipoprotein secretion, hepatic steatosis, and insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab.* 2011; 22(9):353-363.
16. Fisher E. The degradation of apolipoprotein B100: multiple opportunities to regulate VLDL triglyceride production by different proteolytic pathways. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1821(5):778-781.
17. Fitzgerald M. Mujawar Z. Tamehiro N. ABC transporters, atherosclerosis and inflammation. *Atherosclerosis* 2010; 211(2):361-370.

18. Go G. Mani A. Low-density lipoprotein receptor (LDLR) Family orchestrates cholesterol homeostasis. *Yale journal of Biology and medicine* 2012: 85:19-28.
19. Chung S. Sawyer J. Gebre A. Maeda N. Parks J. Adipose tissue ABCA1 contributes to HDL biogenesis in vivo. *Circulation* 2011: 124 (15):1663-1672.
20. Sorci-Thomas M. Thomas M. High Density lipoprotein biogenesis, cholesterol efflux, and immune cell function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012: (11):2561-2565.
21. Rader D. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. *Journal of Clinic Investigation* 2006: 116(12):3090-3100.
22. The Expert Panel. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (Adult Treatment Panel III). Final Report. *Circulation* 2002; 106:3143-3421.
23. Rubiés-Prat j. Factores de riesgo cardiovascular. *Medicine* 2005: 9(38):2506-2513
24. Carmena R. Duriez P. Fruchart J. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation* .2004: 15: III-2 – III-7.
25. Chapman M. Ginsberg H. Amarenco P. Andreotti F. Borén J. Catapano L. et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for manegement. *European Heart Journal* 2017. 1: 32:1345-1361.
26. Fruchart J. Nierman M. Stroes E. Kastelein J. Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation* 2004: 15: III-15 – III-19.
27. Packard R. Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clinical Chemistry* 2008: 54(1):24-38.
28. Pyle A. Young P. Atheromas feel the pressure. *Biochemical stress and atherosclerosis. American journal of pathology* 2010: 177(1):4-8.
29. Davignon J. Ganz P. Role of endotelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004: 15: III-27 – III-32.
30. Parthasarathy S. Raghavamenon A. Garelnabi M. Santanam N. Oxidized Low-Density lipoprotein. *Methods Mol Biol.* 2010: 610:403-417.
31. Maiolino G. Rossitto G. Caielli P. Bisogni V. Rossi G. Calò L. The role of oxidized Low-Density lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts. *Mediators of Inflammation* 2013: 2013:1-13.
32. Yang H. Salem A. Zhou S. Oxidized low density lipoprotein, stem cells, and atherosclerosis. *Lipids in Health and Disease* 2012: 11:85-94.
33. Assmann G. Gotto A. HDL cholesterol and protective factors in atherosclerorisis. *Circulation* 2004: 15: III-8 – III-13.
34. Movva R. Rader D. Laboratory assessment of HDL heterogeneity an function. *Clinical Chemistry* 2008: 54(5):788-800.
35. Lund-Katz S. Phillips M. High density lipoprotein structure-function and role in reverse cholesterol transport. *Subbcell Biochem* 2010: 51:183-227.
36. Lee-Rueckert M. Kovanen P. Extracellular modifications of HDL in vivo and the emerging concept of proteolytic inactivation of pre β -HDL. *Current Opinion in Lipidology* 2011: 22:394-402.
37. Riches K. Porter K. Lipoprotein(a): cellular effects and molecular mechanisms. *Cholesterol* 2012: 2012:1-10.
38. Hoover-Plow J. Huang M. Lipoprotein(a) metabolism: potential sites for therapeutic targets. *Metabolism* 2013: 62(4):479-491.
39. Anuurad E. Enkhmaa B. Berglund L. Enigmatic role of lipoprotein(a) in cardiovascular disease. *Clin Transl Sci* 2010: 3(6):327-332.
40. Scanu A. Lp(a) Lipoprotein – coping with heterogeneity. *N Engl J Med* 2003: 349(22):2089-2091.