

Mecanismos de hipo e hiper alfalipoproteinemia en individuos adultos chilenos

Ada Cuevas M¹, Verónica Alvarez V^{1a}, Ana María Acosta B¹, Marcela Altayó F², Joaquín Montero L³, Attilio Rigotti R².

Mechanisms of hypo and hyper alhalipoproteinemia in Chilean adults

Background: High density lipoprotein (HDL) cholesterol is inversely associated to atherosclerotic cardiovascular risk. Disturbances in HDL cholesterol plasma levels are frequent in the Chilean population, however the pathophysiological mechanisms are unknown. **Aim:** To evaluate the mechanisms involved in the hypo and hyper alhalipoproteinemias in Chilean subjects. **Materials and Methods:** Twenty three subjects with hyperalhalipoproteinemia and 12 with hypoalhalipoproteinemia, paired with control subjects (col-HDL between 35 and 55 mg/dl) were studied. We measured plasma lipids, subfractions and sizing of HDL particles and enzymatic activity of cholesteryl ester transfer protein (CETP), lecithin: cholesterol acyltransferase (LCAT), lipoprotein lipase (LPL) and hepatic lipase (LH). **Results:** Subjects with hyperalhalipoproteinemia showed significantly higher levels of total HDL-cholesterol (70 ± 2 vs 44 ± 1 mg/dl), HDL 2 (30 ± 3 vs 5 ± 1 mg/dl), Apo A I (175 ± 3 vs 146 ± 4 mg/dl), lower HL activity ($23,7\pm 0,8$ vs $32,4\pm 1,8$ mmol/h/l) and HDL particles of greater size, compared to their controls. Subjects with hypoalhalipoproteinemia, showed significantly lower levels of total HDL-cholesterol (26 ± 1 vs 48 ± 2 mg/dl), HDL 3 (21 ± 1 vs 40 ± 2 mg/dl), Apo A I (107 ± 5 vs 145 ± 7 mg/dl), lower LCAT activity ($18,6\pm 1,9$ vs $26,2\pm 1,6$ nmol/h/ml) and smaller HDL particles, compared to their controls. **Conclusion:** Changes in hepatic lipase and lecithin cholesterol acyltransferase activities may explain the hyper and hypo alhalipoproteinemia respectively, in Chilean subjects (Rev Méd Chile 2004; 132: 421-8).

(Key Words: Lecithin acyltransferasa deficiency; Lipoproteins, HDL; Lipoproteins, HDL cholesterol; Lipoproteins, VLDL cholesterol)

Recibido el 31 de marzo, 2003. Aceptado en versión corregida el 23 diciembre, 2003. Trabajo financiado por la Beca de Investigación Clínica Sociedad Médica de Santiago-Laboratorio Saval 2000 y el Proyecto FONDECYT #8990006.

¹Departamentos de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, ²Gastroenterología y ³Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^aTesista del Programa de Magister en Nutrición, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia a: Dra. Ada Cuevas Marín. Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica. Marcoleta 367, Santiago. Fono: (562) 6863862. Fax: (562) 6338298. E mail: acuevas@rdc.cl

Diversos estudios epidemiológicos han establecido que un bajo nivel plasmático de colesterol-HDL constituye un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica^{1,2}. Inversamente, un colesterol-HDL plasmático elevado constituye un factor protector frente al desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Incluso, un estudio de intervención con gemfibrozilo en pacientes portadores de enfermedad coronaria e hipoalfalipoproteinemia demostró una reducción de eventos cardiovasculares asociado al incremento de colesterol-HDL³. Los mecanismos por los cuales el colesterol-HDL disminuye el riesgo de aterosclerosis son variados e incluyen el transporte reverso de colesterol, la disminución de la oxidación de las LDL, el posible efecto antiinflamatorio, la regulación de factores de coagulación y la mejoría de la función endotelial⁴.

Los niveles plasmáticos de colesterol HDL se encuentran determinados por una compleja interacción de factores ambientales, metabólicos y genéticos. Dentro de los factores secundarios que tienen impacto en el colesterol-HDL destacan el ejercicio, tabaquismo, cantidad y calidad de ingesta grasa y el consumo de alcohol. Por otro lado, los factores metabólicos y genéticos que afectan el colesterol-HDL plasmático son las hipertriglicidemias primarias, diabetes mellitus, obesidad y variantes de los genes que codifican elementos claves del metabolismo de HDL, tales como la apolipoproteína A-I (apo A-I), principal constituyente proteico de las HDL, las lipasas hepática y lipoproteica, la enzima de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), la enzima esterificadora de colesterol libre (LCAT), el transportador ABCA1 y el receptor de HDL SR-BI⁵⁻⁷. La comprensión detallada de los mecanismos involucrados en las dislipidemias del colesterol-HDL debiera permitir un manejo más racional de esta importante variable metabólica determinante del riesgo cardiovascular aterosclerótico.

En Chile, alrededor de 10% de las mujeres y 20% de los hombres adultos presentan bajos niveles sanguíneos de colesterol HDL⁸. Sin embargo, y a pesar de la importancia de las enfermedades cardiovasculares en nuestra población, no se han realizado estudios que establezcan los mecanismos determinantes de hipo e hiper alfalipoproteinemias en sujetos adultos chilenos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio caso-control que incluyó 12 individuos adultos portadores de hipoalfalipoproteinemia (colesterol-HDL ≤ 30 mg%) y 23 con hiperalfalipoproteinemia (colesterol-HDL ≥ 60 mg%), los cuales fueron reclutados del policlínico de dislipidemias del Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo y de las bases computacionales de pacientes que acuden a chequeos médicos en la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Cada sujeto fue pareado por sexo, edad e índice de masa corporal (IMC) con un sujeto control con colesterol-HDL entre 35 y 55 mg/dl. Se excluyeron del estudio sujetos portadores de hipertrigliceridemia (triglicéridos >250 mg/dl), tabaquismo, enfermedades hepáticas o renales, hipotiroidismo, diabetes mellitus, enfermedad coronaria clínica, alcoholismo, uso de estrógenos, terapia hipolipemiente, alteraciones de la coagulación y enfermedades inflamatorias recientes. Todos los sujetos dieron su consentimiento informado para participar en el estudio y el protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Posterior a 12 h de ayuno, los pacientes se sometieron a extracción de una muestra de sangre venosa para realizar las determinaciones de lípidos plasmáticos, subfracciones de HDL, Apo A-I, tamaño de HDL, actividad de LCAT y CETP. Además, se tomó una segunda muestra de sangre 15 min después de una inyección endovenosa de heparina (70 unidades por kilo de peso) para la determinación de lipasa hepática (LH) y lipoproteica (LPL) en plasma.

Los niveles de colesterol y triglicéridos totales se determinaron por métodos enzimáticos. El colesterol-HDL se midió después de la precipitación de las lipoproteínas plasmáticas no HDL con ácido fosfotúngstico. El colesterol-LDL fue calculado mediante fórmula de Friedewald. Las subfracciones de HDL (HDL2 y HDL3) fueron determinadas por precipitación con dextran sulfato⁹. Los niveles de Apo A-I plasmática fueron medidos por un método inmunoturbidimétrico. El tamaño de las partículas de HDL se analizó por cromatografía de filtración de alta resolución (FPLC).

Las actividades de las enzimas lipasa hepática y lipasa lipoproteica fueron determinadas

por el método de Nielson-Ehle y Ekman¹⁰. La actividad de CEPT fue evaluada por un método radioactivo que mide la transferencia de colesterol esterificado marcado con tritio entre partículas de HDL y LDL (*Amersham Pharmacia Biotech*, Uppsala, Suecia). La actividad enzimática de LCAT fue determinada por el método de Manabe et al¹¹.

Estadística. El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante *software* computacional. Para analizar la significancia estadística de las diferencias entre los diferentes grupos estudiados, se utilizó el test de Student, test de varianza y χ^2 . Para evaluar las correlaciones entre las distintas variables medidas, se aplicó el método de análisis de regresión simple o múltiple. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado como un índice de diferencia estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Características generales. El grupo con hiperalfalipoproteinemia incluyó 20 mujeres y 3 hombres con un promedio de edad de $50 \pm 4,3$ años e IMC de $25 \pm 1,0$ kg/mt², sin diferencias estadísticamente significativas con sus respectivos controles. El grupo con hipoalfalipoproteinemia incluyó 4 mujeres y 8 hombres con un promedio de edad de $45 \pm 3,9$ años e IMC de $27 \pm 1,0$ kg/mt², siendo ambos parámetros estadísticamente similares a su grupo control (Tabla 1). Todos los sujetos cumplían los criterios de inclusión y exclusión antes mencionados. También mantenían una actividad física liviana y ninguno de ellos (casos y controles) realizaba algún tipo de alimentación especial o restricción dietaria.

Lípidos plasmáticos (Tabla 2). Como era esperable por los criterios de selección, los sujetos portado-

Tabla 1. Características generales de los individuos con hiper e hipo alfalipoproteinemia y sus respectivos controles

Característica	Hiperalfalipoproteinemia		Hipoalfalipoproteinemia	
	Casos (n=23)	Controles (n=23)	Casos (n=12)	Controles (n=12)
Sexo (M:H)	20:3	20:3	4:8	4:8
Edad (años)	50,0±4,3	48,0±3,2	45,0±3,9	44,0±4,0
IMC (kg/mt ²)	25,0±1,0	26,0±1,0	27,0±1,0	28,0±1,0

H=hombres, M=mujeres. IMC= Índice de masa corporal. Valores son expresados como promedio ± error estándar (ES).

Tabla 2. Niveles de lípidos y Apo AI plasmáticos en sujetos con hipo e hiper alfalipoproteinemia

Lípidos (mg/dl)	Hiperalfalipoproteinemia		Hipoalfalipoproteinemia	
	Casos (n=23)	Controles (n=23)	Casos (n=12)	Controles (n=12)
Colesterol total	208±10	194±11	185±10	188±9
Triglicéridos	99±10	114±12	134±18	98±9
Colesterol LDL	118±8	128±10	132±8	120±9
Colesterol HDL	70±2	44±1*	26±1	48±2**
HDL 2	30±3	5±1*	5±1	8±2
HDL 3	40±3	38±1	21±1	40±2**
Triglicéridos de HDL	6,7±0,9	3,2±0,5*	3,3±0,5	5,1±0,9
Apo AI	175±3	146±4*	107±5	145±7**

Valores son expresados como promedio ± ES. * $p < 0,05$ versus hiperalfalipoproteinemia. ** $p < 0,05$ hipoalfalipoproteinemia.

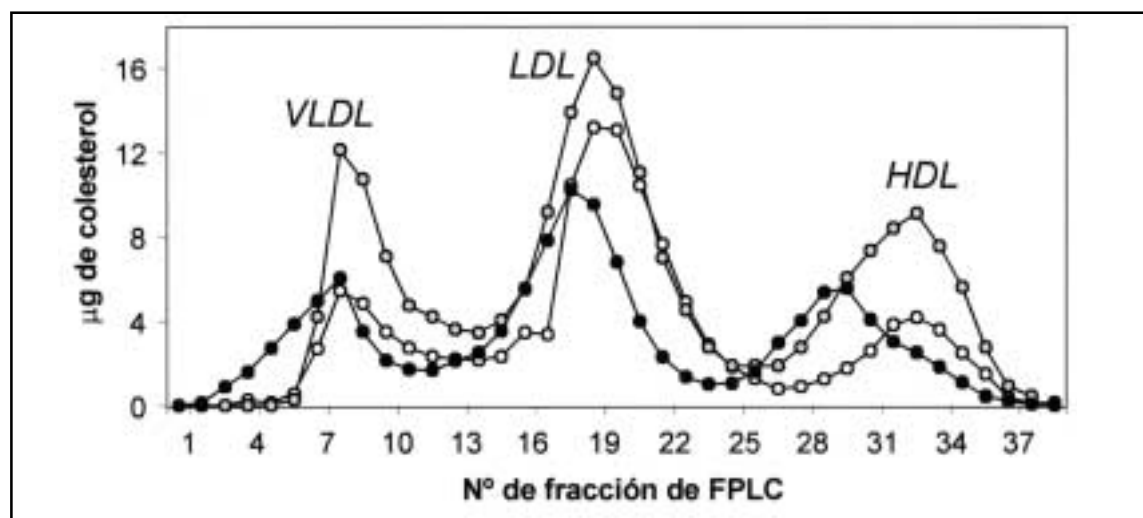


FIGURA 1. Tamaño de las partículas de HDL por cromatografía de filtración de alta resolución (FPLC). Círculos blancos = control; círculos grises = hiperalfalipoproteinemia con HDL de tamaño normal; círculos negros = hiperalfalipoproteinemia con HDL de tamaño grande.

res de hiperalfalipoproteinemia e hipoalfalipoproteinemia presentaron niveles de colesterol-HDL significativamente más altos y más bajos en comparación a su grupo control. Las concentraciones plasmáticas de colesterol total, triglicéridos y colesterol-LDL fueron similares en los hiper e hipoalfalipoproteinémicos respecto a sus correspondientes controles.

Subfracciones de HDL (Tabla 2). Los sujetos con hiperalfalipoproteinemia presentaron niveles significativamente más altos de colesterol HDL2 en comparación a sus controles. El 57% del total del colesterol-HDL correspondió a HDL3 y 43% a HDL2. En cambio, en su respectivo grupo control, 80% del total de HDL correspondió a HDL3 y sólo 20% a HDL2. En el grupo con hipoalfalipoproteinemia los niveles de HDL3 fueron significativamente más bajos en comparación a sus controles, correspondiendo esta subfracción a 81% del total de HDL y 19% a HDL2, similar a lo detectado en sus controles, los cuales presentaron porcentajes de 83 y 17% respectivamente.

Triglicéridos en HDL (Tabla 2). Los sujetos con hiperalfalipoproteinemia presentaron un mayor contenido de triglicéridos en HDL en comparación

a su grupo control. No se detectaron diferencias en los individuos con hipoalfalipoproteinemia en comparación a sus respectivos controles.

Apo A-I (Tabla 2). Los niveles plasmáticos de Apo AI fueron significativamente más altos en el grupo de hiperalfalipoproteinemia en comparación a su grupo control. En cambio, en los individuos con hipoalfalipoproteinemia los niveles de Apo AI fueron significativamente menores en relación al control.

Tamaño de partículas de HDL (Figura 1). El 32% (7/22) de los sujetos con hiperalfalipoproteinemia presentaron HDL de mayor tamaño en comparación a su control y 68% (15/22) presentó HDL de tamaño normal. En los casos de hipoalfalipoproteinemia, 22% (2/9) presentó HDL de tamaño más pequeño y 78% (7/9) HDL de tamaño semejante a su respectivo control.

Actividad de enzimas plasmáticas involucradas en el metabolismo de HDL (Tabla 3). Los individuos con hiperalfalipoproteinemia presentaron una menor actividad enzimática de la lipasa hepática en comparación a los controles. No se encontraron diferencias estadísticamente significa-

Tabla 3. Actividad enzimática de CETP; LCAT; LPL y LH en individuos con hipo e hiper alfalipoproteinemia

Actividad enzimática	Hiperalfalipoproteinemia		Hipoalfalipoproteinemia	
	Casos (n=12)	Controles (n=12)	Casos (n=12)	Controles (n=12)
CETP (% actividad/hr)	17,0±2,3	17,3±2,4	14,7±3,7	17,4±4,0
LCAT (nmol/hr/ml)	30,7±1,9	28,3±1,2	18,6±1,9	26,2±1,6**
LPL (mmol/hr/lt)	14,1±0,5	14,0±0,5	14,3±0,7	13,3±0,7
LH (mmol/hr/lt)	23,7±0,8	32,4±1,8*	40,7±2,6	36,8±2,3

Valores son expresados como promedio ± ES.

*p <0,05 *versus* hiperalfalipoproteinemia; **p <0,05 hipoalfalipoproteinemia.

CETP=enzima de transferencia de ésteres de colesterol; LCAT: enzima esterificadora de colesterol; LPL: lipasa lipoproteica endotelial; LH= lipasa hepática.

tivas con el grupo control en actividad de CETP, LCAT y LPL. En el grupo con hipoalfalipoproteinemia se detectó una significativa menor actividad de LCAT en comparación a los controles. No se detectaron diferencias significativas en la actividad de CETP, LPL y LH.

DISCUSIÓN

Desde hace varios años se ha establecido la importancia del colesterol-HDL en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, la principal causa de mortalidad en la población adulta chilena¹². Diversos estudios han demostrado que un bajo nivel plasmático de colesterol-HDL aumenta en forma independiente el riesgo de aterosclerosis. Por el contrario, un alto nivel de colesterol HDL es un factor protector al desarrollo de la patología cardiovascular isquémica¹. En la población adulta chilena, aproximadamente 10% de las mujeres y 20% de los hombres presentan bajos niveles plasmáticos de colesterol HDL⁸. Sin embargo, hasta la fecha no se disponía de estudios que evaluaran los mecanismos fisiopatológicos de las alteraciones en los niveles de colesterol-HDL en sujetos chilenos.

Los resultados de este trabajo evidencian que individuos chilenos con hiper e hipo alfalipoproteinemia presentan alteraciones metabólicas específicas que, potencialmente, explicarían los cambios observados en los niveles plasmáticos de colesterol-HDL. En el caso de los sujetos con

hipoalfalipoproteinemia, la principal alteración detectada fue una menor actividad de LCAT, en concomitancia con menores niveles de la subfracción de HDL3 y de Apo A-I. La importancia de este hallazgo radica en que estas alteraciones metabólicas pueden estar condicionando una disfunción del sistema de transporte reverso de colesterol¹³, ya que una disminución en el proceso de esterificación de colesterol en la partícula de HDL, genera a su vez una reducción en la capacidad aceptora de colesterol por esta partícula a partir de los tejidos periféricos. Por otra parte, la misma reducción de la fracción de HDL3, correspondiente a las partículas de HDL con mayor eficiencia en la captación de colesterol desde las células periféricas, produciría también una alteración de este proceso, que afectaría en último término el transporte reverso de colesterol. Si bien la reducción de los niveles plasmáticos de Apo A-I observada en los sujetos hipoalfalipoproteinémicos se podría atribuir a una disminución de la síntesis de las partículas precursoras de HDL en el hígado y en el intestino, la explicación más probable está relacionada a un mayor catabolismo de las partículas de HDL que no logran madurar adecuadamente hacia partículas de HDL2, como consecuencia de la menor actividad enzimática de LCAT. Nuestros hallazgos son concordantes con datos previos de pacientes con deficiencia genética de LCAT, los cuales presentan niveles muy bajos de colesterol HDL total, reducción de Apo A-I, de las subfracciones HDL2 y HDL3 y partículas de HDL pequeñas¹⁴. Desde el punto de vista

cardiovascular, se ha descrito que estos pacientes presentan un mayor riesgo de desarrollar enfermedad aterosclerótica clínica, principalmente de tipo coronario¹⁵.

En los sujetos con hiperalfalipoproteinemia de nuestro estudio, la principal alteración metabólica detectada fue una menor actividad de la enzima lipasa hepática, asociada a un aumento de la subfracción HDL2 y Apo A-I y un mayor porcentaje de partículas de HDL de mayor tamaño en comparación al grupo control. La menor actividad de la lipasa hepática observada en estos individuos hiperalfalipoproteinémicos, produciría una reducción en el catabolismo terminal de la partícula de HDL, con el consecuente incremento de HDL2, la cual es la subfracción de HDL que participa en la fase final del transporte reverso de colesterol a nivel hepático. Adicionalmente, estos pacientes presentan partículas de HDL de mayor tamaño, probablemente atribuible a una falla en el metabolismo selectivo del colesterol-HDL, proceso que es modulado por la actividad de la lipasa hepática⁷. La situación inversa, pero concordante a nuestros hallazgos, corresponde a las alteraciones lipídicas descritas en poblaciones de Turquía, las cuales presentan un incremento de la masa y la actividad de la enzima lipasa hepática, con una consecuente reducción plasmática del colesterol-HDL total (10 a 15 mg/dl inferiores en comparación a población americana y de Europa occidental), pero principalmente con disminución de la subfracción HDL2¹⁶. También nuestros resultados son concordantes con las alteraciones descritas en pacientes con deficiencia genética de esta enzima, los cuales presentan una elevación marcada del colesterol-HDL total, con aumento de ambas subfracciones, pero principalmente del colesterol HDL2, aumento de triglicéridos en la partícula de HDL y predominio de partículas grandes en el plasma^{17,18}. Es interesante mencionar que estos pacientes presentan un mayor riesgo cardiovascular, a pesar de tener niveles de colesterol HDL en rangos considerado como «cardioprotectores». Resultados similares se han descrito en estudios de sujetos portadores del polimorfismo 514 C/T del promotor del gen de la lipasa hepática, en el cual ocurre una sustitución

de cisteína a timidina en posición 514, lo cual se asocia a reducción de la actividad de esta enzima con incremento del colesterol-HDL total, principalmente a expensas de HDL2, aumento de Apo A-I y un mayor riesgo de enfermedad aterosclerótica prematura^{19,20}. De acuerdo a estos antecedentes, nuestros resultados pueden tener interpretaciones aparentemente paradójales. Por un lado, los altos niveles de colesterol-HDL de estos sujetos conferirían un menor riesgo cardiovascular, dada la clásica relación inversa entre prevalencia de aterosclerosis y niveles plasmáticos de HDL. Por otra parte, existirían subgrupos de sujetos con hiperalfalipoproteinemia que no necesariamente estarían protegidos frente al desarrollo de patología vascular isquémica. Cuando el incremento del colesterol-HDL plasmático ocurre a expensas de una alteración de su catabolismo terminal hepático, se afectaría desfavorablemente el transporte reverso desde la periferia y, consecuentemente, podría existir un estado proaterogénico. Es así como se ha reportado que sujetos con una elevación moderada del colesterol-HDL, secundaria a menor actividad de CETP, tienen una mayor prevalencia de enfermedad coronaria isquémica²¹. En nuestro estudio, el seguimiento clínico a largo plazo de los sujetos hiperalfalipoproteinémicos con menor actividad de lipasa hepática en relación a un grupo control con HDL alta y lipasa hepática normal, debiera permitirnos establecer la relevancia pro o anti aterogénica del fenotipo metabólico de estos individuos.

Debemos destacar que, si bien dentro del grupo general de sujetos con hiperalfalipoproteinemia la alteración predominante fue una menor actividad de la lipasa hepática, en el análisis individual se detectaron 2 sujetos que presentaban una muy baja actividad de CETP. Este hallazgo nos hace plantear que en estos casos particulares el incremento de colesterol-HDL sería consecuencia de una menor transferencia de colesterol desde las partículas de HDL hacia VLDL, lo cual también podría afectar negativamente el transporte reverso de colesterol hacia el hígado mediado por las partículas de VLDL, y por otra parte disminuiría la capacidad aceptora de colesterol de las partículas de HDL a nivel periférico. También puede especu-

larse que una deficiencia en la expresión o actividad funcional del receptor de HDL SR-BI, podrían explicar algunos de los casos de hiperalfalipoproteinemia con partículas de HDL de mayor tamaño en que no se detectó cambios en las actividades enzimáticas de lipasa hepática o CETP.

El principal problema de nuestro estudio obedece principalmente a la muestra estudiada, ya que fueron sujetos seleccionados a partir de individuos que acudieron a consulta por dislipidemias o chequeo médico. Esto podría constituir un sesgo en el estudio y los sujetos analizados no serían representativos de la población chilena. Además, el

número de casos estudiados es pequeño. Por lo tanto, los posibles estudios futuros en este campo, en nuestro país, deben ser realizados en una mayor cantidad de sujetos más representativos de la población chilena general. No obstante, este trabajo representa, en nuestro conocimiento, el primer estudio que ha evaluado las posibles alteraciones fisiopatológicas del metabolismo del colesterol-HDL en sujetos chilenos. Estudios adicionales serán necesarios para establecer la prevalencia real de estas alteraciones en nuestra población, así como también, determinar el impacto de éstas en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica.

REFERENCIAS

1. BARTER PJ, RYE KA. High density lipoproteins and coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1996; 121: 1-12.
2. CASTELLI WP, ANDERSON K, WILSON PW, LEVY D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 23-8.
3. ROBINS S, COLLINS D, WITTES J, PAPADEMETRIOU V, DEEDWANIA P, SCHAEFER E ET AL. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events. VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1585-91.
4. KWITEROVICH PO JR. The antiatherogenic role of high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 1998; 82: 13Q-21Q.
5. EISENBERG S. High density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res* 1984; 25: 1017-58.
6. TALL AR. Plasma high density lipoproteins. Metabolism and relationship to atherogenesis. *J Clin Invest* 1990; 86: 379-84.
7. ALVAREZ V, CUEVAS A, RIGOTTI A. Estructura y metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). *Clínica e Investigación en Aterosclerosis* 2001; 13: 2-8.
8. BERRÍOS X, JADUE L, PIEROTIC M. Perfil lipídico en la población adulta de la Región Metropolitana. *Rev Méd Chile* 1992; 120: 331-3.
9. ATGER V, WIRBEL E, ROCHE D, APFELBAUM M, BURSTEIN M, GIRARD-GLOBA A. Distribution of HDL 2 y HDL 3 in a random population of healthy French males and females, evaluation by a two step precipitation procedure. *Clinica Chimica Acta* 1990; 189: 111-22.
10. NILSSON-EHLE P, EKMAN R. Rapid, simple and specific assays for lipoprotein lipase and hepatic lipase. *Artery* 1977; 3: 194-209.
11. MANABE M, ABE T, NOZAWA M, MAKI A, HIRATA M, ITAKURA H. New substrate for determination of serum lecithin: cholesterol acyltransferase. *J Lipid Res* 1987; 28: 1206-15.
12. *Situación de la Salud en Chile*. Ministerio de Salud. Capítulo II: Situación y tendencias 1999; 14-29.
13. TALL AR. An overview of reverse cholesterol transport. *Eur Heart J* 1998 Suppl A: A31-5.
14. RADER DJ, IKEWAKI K, DUVERGER N, SCHMIDT H, PRITCHARD H, FROHLICH J ET AL. Markedly accelerated catabolism of apolipoprotein A-II (Apo A-II) and high density lipoprotein containing Apo A-II in classic lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency and fish-eye disease. *J Clin Invest* 1994; 93: 321-30.
15. ROSSET J, WANG J, WOLFE BM, DOLPHIN PJ, HEGELE RA. Lecithin: cholesterol acyl transferase G30S: association with atherosclerosis, hypoalphalipoproteinemia and reduced in vivo enzyme activity. *Clin Biochem* 2001; 34: 381-6.
16. MAHLEY R, PÉPIN J, PALAOGU K, MALLOY M, KANE J, BERSOT T. Low levels of high density lipoproteins in Turks, a population with elevated hepatic lipase: high density lipoprotein characterization and gender specific effects of apolipoprotein E genotype. *J Lipid Res* 2000; 41: 1290-301.

17. COHEN J, VEGA G, GRUNDY SM. Hepatic lipase: new insights from genetic and metabolic studies. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 259-67.
18. CONNELLY PW, HEGELE RA. Hepatic lipase deficiency. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1998; 35: 547-72.
19. COUTURE P, OTVOS JD, CUPPLES LA, LAHOZ C, WILSON PW, SCHAEFER EJ, ORDOVAS JM. Association of the C-514T polymorphism in the hepatic lipase gene with variations in lipoprotein subclass profiles: The Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 815-22.
20. JI J, HERBISON CE, MAMOTTE CD, BURKE V, TAYLOR RR, VAN BOCKXMEER FM. Hepatic lipase gene 514C/T polymorphism and premature coronary heart disease. *J Cardiovasc Risk* 2002; 9: 105-13.
21. ZHONG S, SHARP D, GROVE J, BRUCE C, YANO K, CURB D ET AL. Increased coronary heart disease in Japanese-American men with mutation in the cholesterol ester transfer protein gene despite increased HDL levels. *J Clin Invest* 1996; 97: 2917-23.