

La lecitin: colesterol aciltransferasa y la enfermedad carotídea

Lecithin: cholesterol acyltransferase and the carotid disease

Lic. María Eugenia Triana Mantilla

Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la lecitin: colesterol aciltransferasa es la enzima encargada de esterificar el colesterol libre extracelular y de participar en la conversión de las subfracciones de lipoproteínas de alta densidad, sin embargo, se desconoce su papel en la enfermedad carotídea.

Objetivo: identificar el papel de la lecitin:colesterol aciltransferasa en la enfermedad carotídea y si puede ser considerado o no como un biomarcador de dicha enfermedad.

Métodos: se revisaron las bases de datos MedLine, PubMed, SciELO, Web of Science y revistas biomédicas cubanas, se seleccionaron artículos de diferentes tipos publicados entre 2009-2013. Los descriptores utilizados fueron: lecitin:colesterol aciltransferasa, dislipidemia, aterosclerosis carotídea, enfermedad carotídea.

Síntesis de la información: existen evidencias que soporta la relación inversa del colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad y la enfermedad carotídea y de la participación de la lecitin:colesterol aciltransferasa en el metabolismo de estas lipoproteínas, sin embargo, las mismas señalan que la lecitin:colesterol aciltransferasa no es necesaria para la protección vascular, y que el efecto "antiaterogénico" de la enzima depende de la calidad de las lipoproteínas mencionadas y del componente genético.

Conclusiones: aún faltan resultados que identifiquen la relación causal entre la lecitin:colesterol aciltransferasa y la enfermedad carotídea, ya que los resultados no son concluyentes, por lo que no se puede considerar a la enzima como un biomarcador predictor de dicha enfermedad.

Palabras clave: lecitin: colesterol aciltransferasa, dislipidemia, aterosclerosis carotídea, enfermedad carotídea, enfermedad cerebrovascular extracraneal.

ABSTRACT

Introduction: lecithin:cholesterol acyltransferase is the enzyme in charge of esterifying the free extracellular cholesterol and of helping in the conversion of high density lipoprotein sub-fractions, but its role in the carotid disease is still unknown.

Objective: to identify the role of lecithin: cholesterol acyltransferase in the carotid disease, and whether it may be considered as a biomarker of the disease.

Methods: the databases MedLine, PubMed, SciELO, Web of Science, and Cuban biomedical journals of last five years (2009-2013) were reviewed. The subject headings were lecithin: cholesterol acyltransferase, dyslipidemia, carotid atherosclerosis, carotid disease.

Information synthesis: there is evidence supporting the reverse relation of high density lipoprotein-transported cholesterol and the carotid disease and of the participation of lecithin: cholesterol acyltransferase in the metabolism of these lipoproteins. However, the evidence point out that lecithin: cholesterol acyltransferase is not necessary for vascular protection and the "anti-atherogenic" effect of the enzyme depends on the quality of the said lipoproteins and the genetic component.

Conclusions: there are not enough results that allow identifying the causative relationship between lecithin: cholesterol acyltransferase and the carotid disease, since the results are not conclusive, and this enzyme cannot be considered so far a predictive biomarker of the disease.

Keywords: lecithin: cholesterol acyltransferase, dyslipidemia, carotid atherosclerosis, carotid disease, extracranial cerebrovascular disease.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) planteó que, aún en este siglo XXI, las enfermedades crónicas no transmisibles, donde se encuentran las enfermedades vasculares (corazón, cerebro, y miembros inferiores) constituyen un problema de salud de primer orden,¹ sobre los cuales los gobiernos, los estados y todo el personal sanitario debe desempeñar sus mayores esfuerzos, puesto que se trata de enfermedades prevenibles, por lo que todas las investigaciones que se realicen para su prevención, diagnóstico precoz y tratamiento son justificadas.

La enfermedad cerebrovascular es un problema de salud en el ámbito internacional por el elevado número de fallecidos, por ser la primera causa de discapacidad, demencia e invalidez, de tener elevadas tasas de mortalidad intra- y extrahospitalaria, y por influir negativamente en la calidad de vida de quienes las padecen.^{1,2}

Cuba registra entre 2008 y 2012 más de 9 000 defunciones, y un total de años de vida útil potencialmente perdidos entre 3,5 y 4 años, por lo que esta enfermedad mantiene el tercer lugar en la mortalidad poblacional.³

La enfermedad carotídea, también denominada como enfermedad cerebrovascular extracraneal o asintomática, es el primer grupo de cuatro que conforman las

enfermedades cerebrovasculares; definida como aquella que aún no ha dado síntomas cerebrales o retineanos, aunque sea demostrable la presencia del daño vascular, ejemplo de ello son las personas con una estenosis carotídea asintomática. Se puede presentar por igual en hombres (7-9 %) y mujeres (5-7 %) de la tercera edad; es un indicador de isquemia coronaria; es causa frecuente de infarto cerebral (1-3,4 %), riesgo que estará en dependencia del grado de oclusión de la luz del vaso y que puede disminuir en la medida que se produzca un diagnóstico precoz y se utilicen diferentes tratamientos médicos o quirúrgicos.⁴⁻⁷

Existe el consenso de que la aterosclerosis es una enfermedad multifactorial que comienza con la vida, cursa con ella silenciosamente y avanza con los años hasta que puede aparecer la muerte súbita o las manifestaciones clínicas agudas de las enfermedades vasculares (corazón, cerebro, miembros inferiores).⁸⁻¹⁰ Se ha señalado que la ateromatosis de la bifurcación carotídea está directamente asociada con el riesgo de infarto cerebral y es responsable del 30% de todos los eventos cerebrovasculares, con los mismos factores de riesgo de otras enfermedades ateroscleróticas, incluido el grosor íntima media carotídeo como marcador ultrasonográfico precoz de la aterosclerosis subclínica.^{5,11-13}

Existe también consenso, desde el pasado siglo xx, del papel protagónico que tiene el metabolismo lipoproteico en la etiopatogenia de las enfermedades vasculares de origen aterosclerótico,^{14,15} señalan a la hipercolesterolemia como un factor predictor del riesgo y a las altas concentraciones de colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) como un factor protector de la enfermedad,¹⁶⁻¹⁸ donde la enzima lecitin:colesterol aciltransferasa (LCAT) pudiera tener un papel fundamental.

Si bien se ha incrementado los estudios sobre el desempeño de la LCAT en el metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), aún hay desconocimiento sobre su papel en la patogénesis de las complicaciones vasculares, y especialmente en la enfermedad carotídea, de ahí que en la presente revisión se pretenda identificar el papel de la LCAT en la enfermedad carotídea y si puede ser considerada o no como un biomarcador de dicha enfermedad.

MÉTODOS

La fuente de los datos la constituyeron las publicaciones de los últimos cinco años (2004-2013) que aparecen en Medline, PubMed, SciELO, Web of Science, revistas biomédicas cubanas certificadas por el CITMA y LILACS, seleccionadas según su calidad medida por guías de evaluación de la calidad, y tipo de artículo (de cohorte, caso-control, clínicos, epidemiológicos, de revisión, ensayos clínicos, metanálisis, entre otros). Se utilizaron las siguientes palabras claves: Lecitin:colesterol aciltransferasa, aterosclerosis, enfermedad carotídea, enfermedad cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular extracraneal, dislipidemia y grosor íntima media carotídeo.

SÍNTESIS DE LA INFORMACIÓN

LA ENZIMA LECITIN:COLESTEROL ACILTRANSFERASA (LCAT)

El metabolismo lipoprotéico está diseñado para la síntesis, el transporte y el catabolismo de los lípidos y lipoproteínas plasmáticas, en un proceso complejo regulado por proteínas, enzimas específicas, inhibidores y cofactores^{14,15}

La LCAT; EC: 2.3.1.43) es una enzima lipoprotéica con la función biológica de esterificar el colesterol libre extracelular, transportado por las HDL, antes de ser llevado al hígado para su catabolismo (vía clásica del transporte reverso del colesterol), lo que mantiene el equilibrio entre las concentraciones plasmáticas y las tisulares de colesterol libre. Su actividad catalítica es responsable de la transformación de la seudomicela discoidal de las HDL nacientes a la forma esférica; además de participar en la conversión de las subfracciones de HDL₃ a HDL₂.^{19,20}

La enzima es sintetizada en el hígado y secretada al torrente circulatorio junto con las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), tiene un tiempo de vida media de 4,6 días y su concentración normal oscila entre 4,5 y 8 mg/mL; es activada por las apolipoproteínas (apo-) A-I y apo D, e inhibida por las apo- A-II, C-II, C-III.

El mecanismo de esterificación consiste en la transferencia de un grupo acilo (ácido linoléico) de la posición beta de la fosfatidilcolina (lecitina) a la posición 3-beta-hidroxilo del colesterol libre. En el primer paso de la reacción, la LCAT actúa como una fosfolipasa al aceptar el grupo acilo y convertirse en un complejo de transición que es disociado al donárselo a la molécula de colesterol libre de origen celular; en este segundo paso la enzima actúa como una transferasa. La velocidad de las reacciones dependerá de la naturaleza del ácido graso libre transferido.

Si bien el sustrato de la LCAT son las HDL, la enzima puede esterificar también el colesterol libre en otras lipoproteínas, al existir dos isoformas para la LCAT: α -LCAT y β -LCAT. La primera utiliza como sustrato a las HDL, mientras que la segunda a las VLDL y las lipoproteínas de baja densidad (LDL).^{19,20}

Se acepta que la enzima LCAT tiene un papel clave en el metabolismo de las HDL (humano y animales) y que su deficiencia provoca una marcada reducción de las concentraciones de C-HDL, sin embargo, los resultados encontrados en animales de experimentación son contradictorios con respecto a la aparición precoz de la aterosclerosis e incluso los estudios llevados a cabo en animales transgénicos no dan respuesta a si la disminución de la actividad enzimática es pro- o antiaterogénica, ya que se ha observado que una moderada sobreexpresión de la misma no influye en la aparición de la enfermedad, por lo que está en duda la vulnerabilidad a la aterosclerosis por cambios en las concentraciones del C-HDL.²¹

En pacientes con deficiencia de LCAT, se encuentran resultados contradictorios en relación con el riesgo cardiovascular que presentan puesto que tienen una deficiencia severa de HDL y ausencia de aterosclerosis subclínica, resultado que es utilizado para rechazar el supuesto de que el C-HDL protege contra la aterosclerosis, aunque vale aclarar que la veracidad de esta hipótesis aún se mantiene en debate.²²

La deficiencia familiar de LCAT, también conocida como la enfermedad de Tangier, es un trastorno del metabolismo lipoproteico descrito por primera vez en el año 1961, como un defecto congénito en la enzima LCAT, de transmisión autosómica recesiva, caracterizada por la combinación de concentraciones muy bajas de C-LDL, e indetectable de C-HDL, lo que provoca un acumulo de colesterol esterificado en las células del tejido retículo-endotelial y de colesterol libre circulante. Es una enfermedad rara, con una prevalencia inferior a 1/1 000 000, de hecho, en la literatura se publican, aproximadamente 30 familias con esta entidad.^{22,23}

El estudio de la enfermedad de Tangier permitió conocer las propiedades químico-físico y las funciones biológicas de la LCAT, sin embargo, su comportamiento ha sido poco estudiado en la población general, en otras enfermedades, incluidas las vasculares, y menos aún dentro de ésta última, a la enfermedad carotídea.

En los últimos años, después de un *impasse* de más de 45 años de investigación, aún no está claro el comportamiento de la LCAT en las enfermedades vasculares de origen aterosclerótico y además es desconocida la influencia de su actividad sobre la incidencia de dichas enfermedades.

Los resultados obtenidos (pasados y recientes) en investigaciones realizadas en humano sobre la bioquímica de la LCAT; su efecto sobre la aterosclerosis, las características clínicas de su deficiencia y su impacto sobre las enfermedad vasculares, encuentran que a pesar del avance y el aumento de conocimiento científico sobre el tema, no queda claro el papel de la LCAT en la patogenia de la aterosclerosis humana, a pesar de que estudios realizados en animales de experimentación revelan que la relación entre ambos aspectos es compleja y pudiera ser modificada por la dieta u otras proteínas.^{24,25}

A pesar de estos hallazgos recientes, y el hecho de notificarse bajas concentraciones de LCAT en la población general, no se encuentra una asociación consistente entre la LCAT y las enfermedades vasculares, señalándose que la disminución de la enzima no tienen que ver con el riesgo incrementado de aterosclerosis en esta población, por lo que el papel beneficioso que se le quiere asignar a la LCAT en la reducción de la aterogénesis, queda por definir y establecer, para lo cual es necesario la realización de más investigaciones con diseños apropiados.^{24,25}

Es de señalar que los resultados son contradictorios cuando se estudia el papel de la LCAT en la aterosclerosis, específicamente relacionado con el riesgo de presentar en el futuro un evento vascular. Al respecto, *Holleboom* y colaboradores²⁵ no encuentran diferencias significativas en la concentración y actividad de la LCAT entre enfermos y sanos, pero que la enzima está más elevada en las mujeres que en los hombres y este incremento sí se asocia con un riesgo aumentado de enfermedad vascular que no fue explicado por la disminución del C-HDL ya que inesperadamente no se encuentra asociación entre ambos indicadores, por el contrario, en el estudio de cohorte PREVEND se concluye que una actividad elevada de LCAT no predice la reducción del riesgo vascular y que además pudiera atenuar el efecto protector asociado con el incremento de C-HDL.²⁶

Estudios de mutación genética realizados en humanos, arrojan también resultados contradictorios en cuanto al efecto protector adjudicado a la LCAT y sugieren que la aterogénesis en presencia de una deficiencia de la enzima puede depender de otras mutaciones genéticas, como las vistas en algunas enfermedades metabólicas (resistencia a la insulina, la diabetes y la obesidad), y que solo la variante S208T de la LCAT (rs4986970, alelo con una frecuencia del 4 %) es la asociada con las concentraciones de C-HDL, lo que significa que si bien las bajas concentraciones de C-HDL predice un aumento de enfermedad aterosclerótica de cualquier tipo, el efecto protector de la lipoproteína se pierde cuando la disminución es debida a una deficiencia genética de la LCAT, lo que es lo mismo, baja concentraciones de C-HDL, por sí misma, no provoca una enfermedad vascular.²⁷⁻³⁰

Estos datos son interesantes, por lo que se deben tener en cuenta a la hora de clasificar a un paciente con riesgo o no de enfermedad vascular ya que en la práctica médica, indistintamente se trata las bajas concentraciones de C-HDL sin tener en cuenta su génesis, ya que al parecer, elevadas concentraciones de este

colesterol y de actividad de LCAT no predicen la reducción del riesgo de enfermedad vascular y este se asocia con las elevadas concentraciones de C-HDL, pero no a la enzima *per se*.

Ha sido estudiada el comportamiento de la LCAT en la diabetes mellitus (DM) ya que es conocido que el proceso aterosclerótico en los diabéticos es diferente. Se registra en estos enfermos un aumento de la glucosilación no enzimática de proteínas, y un trastorno del metabolismo del C-HDL, quizás debido a una modificación química de la lipoproteína o a una anomalía en la LCAT.

Se señala que en la población diabética existe una correlación negativa, altamente significativa, entre la LCAT y la hemoglobina glucosilada (HbA1c), y que la modificación de la HDL debida a la glucosilación no enzimática de la lipoproteína disminuye la actividad de la LCAT.³¹ Además, se señala una correlación lineal entre la LCAT y la velocidad de esterificación del colesterol, y un aumento significativo de ambos parámetros en los diabéticos con enfermedad vascular aunque no se haya podido establecer tampoco un vínculo entre la LCAT y la enfermedad vascular.³²

LA LCAT Y LA ENFERMEDAD CAROTÍDEA

Es conocido la controversia existente con respecto a la enfermedad arterial de la carótida, lo que mantiene despierto el interés entre los facultativos, con el consecuente aumento de las publicaciones durante el 2010.

Las carótidas son arterias que se pueden explorar fácilmente, por lo que se puede detectar cualquier alteración a través de medios de diagnóstico no invasivos basados en técnicas ultrasonográficas. Se ha planteado que el grado de afectación por aterosclerosis de las arterias carótidas y de las vertebrales es el mayor responsable de la aparición de la enfermedad cerebrovascular, y que el tratamiento oportuno de las lesiones carotídeas severas contribuye a prevenir el ictus u otro tipo de enfermedad cerebrovascular más grave.

El 75 % de los accidentes vasculares encefálicos tienen un origen tromboembólico, donde el factor causal más importante es la lesión esteno-oclusiva de la arteria carótida. Se ha sugerido que los pacientes con estenosis carotídeas severas y manifestaciones cerebrales isquémicas reversibles presentan un riesgo de ictus que asciende al 10 % durante el primer año y al 35 % en los cinco años siguientes, mientras que los que presentan lesiones carotídeas asintomáticas tienen un riesgo menor (35 %) de padecer de ictus.³³

Existe desconocimiento en la fisiopatología de la enfermedad carotídea, pero por ser una entidad de origen aterosclerótico tiene, como ya se había mencionado, los mismos factores de riesgo que el resto de las enfermedades vasculares de este tipo, solo cambia el orden de relevancia. Se señala que el metabolismo lipoprotéico juega un papel importante en la etiopatogenia de la enfermedad carotídea, donde uno de los mecanismos posibles es el efecto que los lípidos y lipoproteínas tienen en la formación de la placa aterosclerótica en la arteria carótida, señalándose que los individuos con dislipidemia, en presencia o no de otros factores de riesgo, son mucho más susceptibles de presentar una enfermedad carotídea ateromatosa.^{34,35}

Existen evidencias clínicas que relacionan a las lipoproteínas con la aterosclerosis carotídea. Se informa que el C-LDL es el mejor predictor de la enfermedad carotídea y del ictus, con una relación directa entre ella y la concentración de dicha lipoproteína. Este planteamiento deriva de los ensayos clínicos llevados a cabo con

las estatinas, donde se demuestra la reducción en la progresión de la aterosclerosis carotídea con la disminución del C-LDL;^{36,37} además los estudios clínicos demuestran un aumento en las concentraciones de LDL oxidadas (LDL-ox), tanto en plasma como en la placa en los pacientes con enfermedad carotídea sintomática con respecto a los asintomáticos.³⁸ Otros estudios señalan que las concentraciones basales de (LDL-ox) pueden predecir la progresión de la enfermedad carotídea en los pacientes asintomáticos independientemente de la presencia del resto de los factores de riesgo cardiovasculares.³⁹

Otro parámetro del metabolismo lipídico estudiado ha sido los triglicéridos (plasma y lipoprotéico), y si bien es aceptado como un factor de riesgo aterosclerótico, su participación en la fisiopatología de la enfermedad carotídea es inconclusa aunque sí se registra solo una asociación entre las elevadas concentraciones de triglicéridos y los eventos vasculares, esta no soporta una relación causal entre ellos^{40,41}.

De vuelta a las otras fracciones lipoprotéicas hay datos que sugieren que una elevada velocidad de esterificación de la LCAT no es necesaria para la protección vascular, y que la enzima media la esterificación de las HDL en presencia de concentraciones suficiente de la subfracción HDL₂, mientras que la misma reacción de esterificación puede ser aterogénica cuando hay elevadas concentraciones de C-LDL, de forma tal que el potencial efecto "protector" o "antiaterogénico" de la LCAT estará en dependencia de la calidad de las HDL y de las concentraciones de C-LDL, lo que se corresponde con el alto valor predictivo que tiene la razón de colesterol entre las LDL y las HDL.⁴²

Estudios epidemiológicos no registran una relación causal entre el colesterol total y el riesgo de enfermedad carotídea; los estudios de cohorte prospectivos hallaron una asociación entre las concentraciones elevadas de C-HDL y la disminución del riesgo de enfermedad carotídea y observan el 11-15 % de disminución del riesgo de enfermedad carotídea por cada 10 mg/dL de elevación del C-HDL, pero a pesar de lo anterior se necesita de más datos para establecer con firmeza el efecto protector del C-HDL.^{43,44}

CONSIDERACIONES FINALES

Las dislipidemias, concebida como un factor modificable de riesgo aterosclerótico continuará en estudio y los eventos vasculares de ella derivada serán cada vez más predecibles. Sin embargo, para que su diagnóstico en individuos y poblaciones tenga valor desde el punto de vista clínico y de salud pública es necesario esclarecer los mecanismos involucrados en su expresión, las estrategias que deben adoptarse para reducir su prevalencia, y en qué medida su corrección puede reducir el riesgo de eventos vasculares (en cualquier parte del árbol arterial) y muerte. En otras palabras, es decir, dónde y cómo el riesgo vascular modificable en realidad comienza, se establece y controla.

Se ha señalado en esta revisión el papel de la LCAT en el metabolismo del C-HDL y que su deficiencia provoca una marcada reducción de las concentraciones de C-HDL, si esto es así entonces, en la enfermedad carotídea ¿En qué medida contribuyen realmente las HDL a transportar el colesterol hacia el hígado para catabolismo?, ¿el transporte reverso de colesterol depende de otros factores y no son las HDL el factor limitante?, ¿realmente el déficit de LCAT guarda una asociación con la aterosclerosis precoz?, ¿puede ser considerada la LCAT como un biomarcador de enfermedad carotídea?. Lamentablemente, los resultados

encontrados hasta el presente no permiten dar respuestas concluyentes a estas interrogantes.

A pesar de lo anterior, y al tener en cuenta el estado actual del conocimiento, en la clínica se debe seguir considerando las concentraciones bajas de C-HDL como un factor de riesgo de aterosclerosis, aunque exista un desequilibrio entre la LCAT y las actividades de otras proteínas que intervienen en el transporte reverso de colesterol. Identificar y establecer estos desequilibrios en la enfermedad carotídea, es una meta fundamental para precisar el verdadero papel de la LCAT en la fisiopatología de dicha entidad, el tipo de asociación y relación causal entre ellas.

Como conclusión, se puede plantear que aún faltan más resultados que identifiquen una relación causal entre la LCAT y la enfermedad carotídea, ya que los obtenidos hasta el presente no son concluyentes, por lo que no se puede considerar a la enzima como un biomarcador de dicha enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la salud (OMS). Las enfermedades no transmisibles, un problema de salud de primer orden para el siglo xxi. En: Estadísticas Sanitarias Mundiales 2012. 2012 [citado 30 Oct 2013]: 1-178. Disponible en: http://www.who.int/healthinfo/ES_WHS2012_Full.pdf
2. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Global Health*. 2013;1(5):e259-e81. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70089-5
3. MINSAP. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico de salud. 2012 [citado 30 Oct 2013]. Disponible en: http://www.files.sld.cu/dne/files/2013/04/anuario_2012.pdf
4. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al. Guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: Executive summary. *Circulation*. 2011;124(4):489-532. doi: 10.1161/CIR.0b013e31820d8d78
5. Buergo Zuaznábar MA, Fernández Concepción O, Pérez Mellar J, Pando Cabrera A, Lara Fernández G, Lara Rodríguez R, et al. Estenosis carotídea. En: Sánchez Ferrán T, editor. Guía práctica clínica. Enfermedad cerebrovascular. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009 [citado 30 Oct 2013]: 35-7. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/guia_enf_cerebrovascular/completo.pdf
6. Taussky P, Hanel RA, Meyer FB. Clinical considerations in the management of asymptomatic carotid artery stenosis. *Neurosurgical Focus*. 2011 [cited 2013 Oct 31];31(6):1-9. Available from: <http://www.thejns.org/doi/pdf/10.3171/2011.9.FOCUS11222>
7. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ (Buddy), Culebras A. An updated definition of stroke for the 21st Century. *Stroke*. 2013 [cited 2013 Jul 18];44:2064-89. Available from: <http://www.stroke.ahajournals.org/content/44/7/2064.abstract.html> doi: 10.1161/STR.0b013e318296aeca

8. Fernández-Britto JE, Castillo Herrera JA. Atherosclerosis [editorial]. Rev Cubana Invest Bioméd. 2005 [citado 9 Oct 2013];24(3). Disponible en: <http://www.scielo.sld.cu/pdf/ibi/v24n3/ibi01305.pdf>
9. Nakano M, Stephen J, Kramer MCA, Ladich ER, Kolodgie FD, Virmani R. Insights into the natural history of atherosclerosis progression. In: Taylor AJ, Villines TC, editors. Atherosclerosis: Clinical Perspectives Through Imaging. London: Springer-Verlag; 2013. p. 3-12. doi 10.1007/978-1-4471-4288_1
10. Thompson RC, Allam AH, Lombardi GP, Wann LS, Sutherland ML, Sutherland JD, et al. Atherosclerosis across 4000 years of human history: the Horus study of four ancient populations. Lancet. 2013 [cited 2013 Nov 5]:1-12. Available from: <http://www.press.thelancet.com/atherosclerosisimmummies.pdf>
11. Gupta A, Baradaran H, Schweitzer AD, Kamel H, Pandya A, Delgado D, et al. Carotid plaque MRI and stroke risk. A systematic review and meta-analysis. Stroke. 2013 [cited 2013 Oct 22];44:3071-7. Available from: <http://www.stroke.ahajournals.org/content/44/11/3071.full.pdf?doi:10.1161/StrokeAHA.113.002551>
12. Berni A, Giuliani A, Tartaglia F, Tromba L, Sgueglia M, Blasi S, et al. Effect of vascular risk factors on increase in carotid and femoral intima-media thickness. Identification of a risk scale. Atherosclerosis. 2011;216:109-14.
13. Rundek T, Blanton SH, Bartels S, Dong Ch, Raval A, Demmer RT, et al. Traditional risk factors are not major contributors to the variance in carotid intima-media thickness. Stroke. 2013 [cited 2013 Oct 22];44:2101-8. Available from: <http://www.stroke.ahajournals.org/content/44/8/2101.abstract.html?doi:10.1161/StrokeAHA.111.000745>
14. Steinberg D. In celebration of the 100th anniversary of the lipid hypothesis of atherosclerosis. J. Lipid Res. 2013;54(11):2946-9.
15. Reiner Z. New ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias-any controversies behind the consensus? Eur J Cardiovasc Prev Rehabil [editorial]. 2011 [cited 2013 Oct 30];18(5):7247. Available from: <http://www.cpr.sagepub.com/content/18/5/7247.full.pdf+html?doi:10.1177/1741826711418946>
16. Navab M, Reddy ST, van Lenten BJ, Alan M. HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms. Nature Reviews Cardiol. 2010 [cited 2013 Nov 8];8:222-32. Available from: <http://www.nature.com/nrcardio/journal/v8/n4/pdf/nrcardio.2010.222.pdf?doi:10.1038/nrcardio.2010.222>
17. Choudhury RP, Ruparelia N. High-density lipoproteins and cardiovascular disease: the plots thicken. Heart. 2013 [cited 2014 Jan 8];99(4):222-4. Available from: <http://www.heart.bmj.com/content/99/4/222.full.pdf+html>
18. Camont L, Chapman MJ, Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. Trends Mol Med. 2011;17(10):594-603.
19. Glomset JA. The mechanism of the plasma cholesterol esterification reaction: plasma fatty acid transferase. Biochim Biophys Acta. 1962;65:128-35.

20. Glomset JA. The plasma lecithin: cholesterol acyl transferase reaction. *J Lipid Res.* 1968;91:155-67.
21. Vergeer M, Holleboom AG, Kastelein JJP, Kuivenhoven JA. The HDL hypothesis: does high-density lipoprotein protect from atherosclerosis? [review]. *J Lipid Res.* 2010 [cited 2013 Nov 8]; 51:2058-73. Available from: <http://www.jlr.org/content/51/8/2058.full.pdf> doi: 10.1194/jlr.R001610
22. Savel J, Lafitte M, Pucheu Y, Pradeau V, Tabarin A, Couffignal T. Very low levels of HDL cholesterol and atherosclerosis, a variable relationship a review of LCAT deficiency [review]. *Vas Health Risk Management.* 2012;8: 35761.
23. Huth K, Kracht J, Schoenborn W, Fuhrmann W. Tangier disease (á-lipoprotein deficiency). *Dtsch med Wochenschr.* 1970;95(47):2357-61.
24. Rousset X, Vaisman B, Amar M, Sethi AA, Remaley AT. Lecithin: cholesterol acyltransferase: From biochemistry to role in cardiovascular disease [review]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009 [cited 2013 Nov 8];16(2):16371. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2910390/pdf/nihms202842.pdf>
25. Holleboom AG, Kuivenhoven JA, Vergeer M, Hovingh GK, van Miert JN, Wareham NJ (†), et al. Plasma levels of lecithin:cholesterol acyltransferase and risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: a prospective case-control analysis nested in the EPIC-Norfolk population study. *J Lip Res.* 2010 [cited 2013 Nov 8]; 51:416-21. Available from: <http://www.jlr.org/content/51/2/416.full.pdf>
26. Ng DS. The role of lecithin:cholesterol acyltransferase in the modulation of cardiometabolic risks-a clinical update and emerging insights from animal models. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1821(4):654-9. doi: 10.1016/j.bbalip.2011.12.012
27. Dullaart RP, Perton F, Kappelle PJ, de Vries R, Sluiter WJ, van Tol A. Plasma lecithin: cholesterol acyltransferase activity modifies the inverse relationship of C-reactive protein with HDL cholesterol in nondiabetic men. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1801(1):84-8.
28. Calabresi L, Baldassarre D, Castelnuovo S, Conca P, Bocchi L, Candini C, et al. Functional lecithin: cholesterol acyltransferase is not required for efficient atheroprotection in humans. *Circulation.* 2009 [cited 2013 Nov 8];120:628-35.. Available from: <http://www.circ.ahajournals.org/content/120/7/628.full.pdf>
29. Calabresi L, Franceschini G. Lecithin:cholesterol acyltransferase, high-density lipoproteins, and atheroprotection in humans. *Trends Cardiovasc Med.* 2010;20(2)50-3. doi: 10.1016/j.tcm.2010.03.007
30. Haase CL, Tybjærg-Hansen A, Qayyum AA, Schou J, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R. LCAT, HDL cholesterol and ischemic cardiovascular disease: A Mendelian randomization study of HDL cholesterol in 54,500 individuals. *Clin Endocrinol Metabol.* 2012 [cited 2013 Nov 8];97(2):E248-56. Available from: <http://www.jcem.endojournals.org/content/97/2/E248.full.pdf+html>
31. Nakhjavani M, Esteghamati A, Esfahanian F, Ghanei A, Rashidi A, Hashemi S. HbA1c negatively correlates with LCAT activity in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;81(1):38-41.

32. Triana Mantilla ME, Fernández Montequín JI, Zapata Vinent JA, Morejón Reinoso O. Lecitin: colesterol aciltransferasa (LCAT) en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 con macroangiopatía diabética de miembros inferiores. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc.* 2011 [citado 9 Nov 2013]; 11(2). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/ang/vol_11_2_11/ang04211.htm
33. Ross Naylor A. Known knowns, known unknowns and unknown unknowns: A 2010 update on carotid artery disease. *The Surgeon.* 2010;8(2):79-86.
34. Buergo Zuaznáb ar MA, Fernández Concepción O, Pérez Mellar J, Pando Cabrera A, Lara Fernández G, Lara Rodríguez R, et al. Dislipidemia. En: Sánchez Ferrán T, editor. *Guía práctica clínica. Enfermedad cerebrovascular.* La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009 [citado 30 Oct 2013]:32-4. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/guia_enf_cerebrovascular/completo.pdf
35. Efthymios D, Avgerinos ED, Liapis CD. Role of lipoproteins in carotid arterial disease. Cap 4. In: Atique Gabriel E, Atique Gabriel S, editors. *Inflammatory response in cardiovascular surgery.* London: Springer-Verlag; 2013 [cited 2013 Oct 14]:29-36. Available from: http://www.link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4471-4429-8_4/fulltext.html
36. SPARCL Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355:54959.
37. Sillesen H, Amarenco P, Hennerici MG. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis. A secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke.* 2008;39:3297-300.
38. Sigala F, Kotsinas A, Savari P. Oxidized LDL in human carotid plaques is related to symptomatic carotid disease and lesion instability. *J Vasc Surg.* 2010;52:70413.
39. Wallenf eldt K, Fegerberg B, Wkstrand J. Oxidized low-density lipoprotein in plasma is a prognostic marker of subclinical atherosclerosis development in clinically healthy men. *J Intern Med.* 2004;256:41320.
40. Ebinger M, Sievers C, Klotsche J, Schneider HJ, Leonards CO, Pieper L, et al. Triglycerides and stroke risk prediction: lessons from a prospective cohort study in German primary care patients. *Front Neur.* 2010;1:1-2. doi: 10.3389/fneur.2010.00148
41. Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ. Association between change in plasma triglyceride levels and risk of stroke and carotid atherosclerosis systematic review and meta-regression analysis. *Atherosclerosis.* 2010;212:915.
42. Dobiášová M, Frohlich J. Understanding the mechanism of LCAT reaction may help to explain the high predictive value of LDL/HDL cholesterol ratio. *Physiol Res.* 1998;47(6):387-97.
43. Amarenco P, Labreuche J, Touboul PJ. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review. *Atherosclerosis.* 2008;196(2):489-96.

44. Khera AV, Marina Cuchel M, de la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, et al. Cholesterol efflux capacity, high density lipoprotein function, and atherosclerosis. N Engl J Med. 2011;364:127-35.

Recibido: 5 de diciembre de 2013.

Aprobado: 26 de marzo de 2014.

María Eugenia Triana Mantilla. Departamento de Bioquímica. Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascul ar. Calzada del Cerro 1 551 Esq. a Domínguez. Cerro 12 000. La Habana. Cuba.

Dirección electrónica: [triana@infomed.sld.cu](mailto: triana@infomed.sld.cu)