

Trabajos originales

Instituto Nacional de Endocrinología

COLESTEROL INMUNE Y ATEROSCLEROSIS CORONARIA DEMOSTRADA POR ANGIOGRAFÍA

Lic. Giovanna Pereira Roca,¹ Lic. Arturo Reyes Durán,² Dra. Emma Domínguez Alonso,³
Lic. Alina Rodríguez Riverón⁴ y Dr. Daniel Sánchez Serrano⁵

RESUMEN

Se evaluaron los niveles de colesterol inmune a través de un estudio descriptivo transversal, donde se analizaron 102 pacientes atendidos en la Consulta de Cardiopatía Isquémica del Instituto Nacional de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, por padecer supuestamente de la enfermedad, quienes concurrieron durante el período de un año (sin selección alguna). Se les indicó la angiografía coronaria como parte de su estudio, con vistas a conocer la utilidad clínica del colesterol inmune como marcador diagnóstico para la aterosclerosis coronaria, así como asociar el colesterol inmune con otros parámetros lipídicos. Se observó que la concentración de colesterol inmune fue menor en sujetos supuestamente normales que en pacientes con aterosclerosis coronaria, y a su vez dentro de estos últimos fue mayor en pacientes con grado 3 de estenosis. Se comprobó que existe una asociación positiva entre los niveles de colesterol inmune, colesterol total, y c-LDL, en el suero de los pacientes estudiados y el grado de severidad de la enfermedad arterial coronaria. No se demostró asociación entre el colesterol inmune y el resto de las variables lipídicas estudiadas. Niveles de "colesterol inmune" iguales o superiores a 17 mg/mL incrementan el riesgo de la aterosclerosis coronaria desde 1,3 a 8 veces, comportándose como mejor predictor de la severidad de la lesión coronaria y presencia de la aterosclerosis coronaria que los marcadores de riesgo lipídicos más comúnmente conocidos.

DeCS: COLESTEROL; LIPOPROTEINA LDL; ARTERIOSCLEROSIS CORONARIA;
ANGIOGRAFIA CORONARIA

-
- ¹ Licenciada en Bioquímica. Maestra en Bioquímica. Departamento de Bioquímica Clínica. Instituto Nacional de Endocrinología.
 - ² Licenciado en Bioquímica. Departamento de Bioquímica Clínica. Instituto Nacional de Endocrinología.
 - ³ Especialista de I Grado en Bioestadística. Departamento de Metodología de la Investigación. Instituto Nacional de Endocrinología.
 - ⁴ Licenciada en Bioquímica. Hospital Provincial de Pinar del Río "Abel Santamaría".
 - ⁵ Doctor en Ciencias. Especialista de II Grado en Bioquímica Clínica. Subdirector de Investigaciones. Instituto Nacional de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

La modificación oxidativa de las lipoproteínas de baja densidad (LDLs) es un paso temprano y crucial en el desarrollo de la aterosclerosis. Estudios clínicos, epidemiológicos y genéticos, han demostrado convincentemente que la LDL promueve la enfermedad, aunque el mecanismo preciso por el cual provocan el desarrollo de la aparición temprana de las estrías de grasa no ha sido aún dilucidado.¹⁻³

La entrada del colesterol a la célula por el mecanismo clásico del receptor de la LDL, está perfectamente regulada, sin que puedan producirse acúmulos del mismo, mediante un mecanismo de retroalimentación negativo, dependiente del contenido de colesterol intracelular. Sin embargo, las formas modificadas de las LDL, como la acetil-LDL o la LDL-oxidada son removidas del suero y entran en la célula a través de un mecanismo no regulado, mediado por un receptor de membrana distinto al anterior, el que se denomina *receptor scavenger*.^{4,5}

Este receptor se encuentra, fundamentalmente, en los macrófagos y las células musculares lisas, aunque también se ha detectado en algunas otras células, como las endoteliales, y es capaz de reconocer las LDLs modificadas.^{6,7}

La LDL-oxidada tiene un elevado potencial aterógeno, ya que al tener bloqueados residuos de lisina y arginina presenta una densidad de carga positiva menor que la LDL nativa, por lo que ya no es reconocida por el receptor Apo B100/E, mientras que sí lo es por el receptor *scavenger* de los macrófagos y células musculares lisas de la pared vascular. Al no estar regulado, este receptor permite a las células cargarse indefinidamente de colesterol hasta transformarse en células espumosas que se depositan en el vaso y desempeñan una función esencial en la génesis y el desarrollo de la lesión ateromatosa. Además de esto, las LDL

oxidadas adquieren una serie de propiedades citotóxicas y quimiotácticas para el sistema monocito-macrófago que van a contribuir a aumentar su carácter aterogénico.⁸⁻¹¹

La presencia de autoanticuerpos en el suero humano contra la LDL oxidada provoca que se desencadenen otros mecanismos celulares y moleculares, que contribuyen a acentuar aún más la lesión.¹²

Aparentemente, la LDL-oxidada es más inmunogénica que la LDL nativa, lo cual ha sugerido que el nivel de autoanticuerpos contra la misma refleja la extensión in vivo de la oxidación de la LDL nativa. La medición directa de la LDL oxidada en suero o plasma no es factible por la protección que sobre ella tienen los agentes antioxidantes presentes en la circulación general, de ahí que la localización primaria de la LDL oxidada se espera que no sea en sangre; por eso el descubrimiento de los autoanticuerpos contra las LDL oxidadas en suero humano haya despertado mucho interés.¹³⁻¹⁶

Recientemente, se han tenido evidencias directas e indirectas que indican que los autoanticuerpos pueden por sí solos estar involucrados en el proceso ateroesclerótico; el complejo inmune formado entre el autoanticuerpo y la LDL oxidada estimula la acumulación de ésteres de colesterol en macrófagos (progenitores de células espumosas) en un grado mucho mayor que la LDL nativa sola.¹⁷⁻²¹

Dada la importancia que tiene desde el punto de vista clínico y social poder detectar la presencia silente de la aterosclerosis y, teniendo en cuenta que la mortalidad por enfermedad cardiovascular y cerebrovascular es la primera causa de muerte en nuestra población, se hace necesario el estudio de los niveles de autoanticuerpos contra la LDL oxidada en nuestra población junto a los factores de riesgo reportados en

la literatura, para evaluarlo como un posible marcador de riesgo grande de aterosclerosis.²²⁻²⁷

Los objetivos propuestos en este trabajo fueron: relacionar los niveles de "colesterol inmune" con la severidad de la aterosclerosis coronaria (en términos de grado de estenosis) determinada por la angiografía coronaria, así como establecer la asociación del "colesterol inmune" con otros parámetros lipídicos como son colesterol total (Ct), triglicéridos (Tg), lipoproteína de alta densidad (c-HDL), lipoproteína de baja densidad (c-LDL), lipoproteína (a)[Lp(a)], apolipoproteína A1 y B (Apo-A1 y ApoB), para conocer de forma preliminar la utilidad clínica/potencial del "colesterol inmune" como marcador de riesgo en el diagnóstico de la aterosclerosis coronaria.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal donde se incluyeron 102 pacientes, atendidos en la Consulta de Cardiopatía Isquémica en el Instituto Nacional de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, por padecer, supuestamente la enfermedad, quienes concurrieron consecutivamente durante el período de un año (sin selección alguna). Se les realizó la angiografía como parte de su estudio (esta investigación no implicó exploraciones adicionales para el paciente, ya que los exámenes complementarios son parte del estudio correspondiente a su trastorno cardiovascular).

En cada paciente se precisó la edad en años, el sexo, el índice de masa corporal (kg/m^2) y el grado de estenosis.

Después de un ayuno de 12 h se le extrajo a cada paciente 10 mL de sangre por punción venosa, recogida en un tubo seco sin anticoagulante. Las muestras así

obtenidas se pusieron en incubadora a 37°, para provocar la retracción del coágulo, después de lo cual se centrifugaron a 2 000 rpm en una centrífuga "Rotanta", durante 10 min.

Se separó el suero de cada muestra, en alícuotas, en tubos Eppendorf y se guardó a 4° hasta el momento de realizar la determinación analítica, con la preparación descrita anteriormente.

La angiografía coronaria se realizó mediante el método de Judkins. La estenosis de las arterias coronarias fue determinada por 2 expertos que desconocían el resultado del colesterol inmune; se utilizó compás graduado y lupa. Cada coronariografía se puede clasificar en: *normal*, sin lesiones apreciables por la coronariografía, *estenosis coronaria no significativa* (< 49 %), *estenosis coronaria significativa* (> 50 %), y esta a su vez se clasifica en enfermedades de 1, 2, 3 o más vasos.

Las determinaciones de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas se realizaron en el Laboratorio de Bioquímica Clínica del Instituto Nacional de Endocrinología por personal técnicamente capacitado. El colesterol total (CT), y los triglicéridos (TG) se determinaron por métodos enzimáticos colorimétricos, la lipoproteína de alta densidad (c-HDL) se determinó después de la precipitación con fosfotungstato/ Mg^{++} de la lipoproteína de baja densidad (LDL) y de muy baja densidad (VLDL), según la instrucción del fabricante (Boehringer Mannheim).

Los valores de c-LDL fueron estimados usando la fórmula modificada de Friedewald que puede ser utilizada cuando los valores de triglicéridos son menores de 4,5 mmol/L.

La Apo A1 y B fueron cuantificadas por un método inmunturbidimétrico. La lipoproteína (a) [Lp(a)], por el método inmunoenzimático ELISA para la cuantificación de Lp(a) comercial de la INMUNO AG.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calcularon estadígrafos descriptivos (media, mediana, desviación estándar y valor máximo y mínimo) de las variables cuantitativas y distribución de frecuencia de las variables cualitativas. Se determinó el "valor de corte" por el método de máximo chi cuadrado.

Se obtuvieron las correlaciones de SPEARMAN entre el colesterol inmune y las variables lipídicas. Se comparó el colesterol inmune con las variables cualitativas por el *test* no paramétrico de Kruskal-Wallis. Se realizó un análisis multivariado según la regresión logística, donde la variable respuesta fue la presencia de cardiopatía isquémica y, como posibles predictores, las variables lipídicas. Se consideró significación estadística cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Las características generales del grupo de pacientes estudiados fue: edad promedio de 53,24 años, hombres 69 (67,6 %) y mujeres 33 (32,4 %). El valor de corte para el colesterol inmune, calculado por el método de máximo chi cuadrado se muestra en la tabla 1, fue de 17 $\mu\text{g/mL}$ determinado en el grupo que tenía grado 0 de estenosis (sin estenosis de las arterias coronarias apreciable por la angiografía), por tanto, un valor de colesterol inmune menor o igual que 17 $\mu\text{g/mL}$ es considerado normal y un valor superior, como patológico.

El valor medio de colesterol inmune en el grupo con grado 0 de estenosis fue de 11,6 $\mu\text{g/mL}$, el cual es 2 veces más bajo que el valor obtenido para los pacientes con grado 1,2 y 3 de estenosis (tabla 2). En todos los casos con grado de estenosis, los valores de colesterol inmune fueron

TABLA 1. Valor de corte del «colesterol inmune» por el método máximo de chi cuadrado

Colesterol inmune ($\mu\text{g/mL}$)	Chi-cuadrado
11	4,22
12	6,33
13	5,48
14	9,23
15	8,31
16	10,19
17	10,61
18	6,79
19	5,64

Valor de corte 17 $\mu\text{g/mL}$
Normal <17 $\mu\text{g/mL}$
Patológico \geq 17 $\mu\text{g/mL}$

considerablemente más altos (18,7; 24,7 y 20,4 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente), que en los casos que no presentaron estenosis, al comparar los valores entre las 4 categorías mediante el *test* no paramétrico de Kruskal-Wallis hubo diferencias estadísticamente significativas, cuando $p < 0,05$.

Además del colesterol inmune se determinaron también otros parámetros lipídicos como fueron: Col. total, Tg, col-HDL, col-LDL, Apo A1, apo B y Lp(a), y sólo se encontró diferencia estadísticamente significativa en el colesterol total y col-LDL, entre los distintos grados de estenosis. El valor del colesterol inmune fue correlacionado con el resto de los parámetros lipídicos estudiados, no se encontró correlación significativa entre los mismos.

En la tabla 3 se reflejan los resultados del análisis multivariado de las variables lipídicas y la cardiopatía isquémica utilizando la regresión logística. Las variables Apo A1, c-LDL, Lp(a) y el colesterol inmune fueron las mayores predictoras de la cardiopatía isquémica y, entre ellas, el colesterol inmune es el que ejerce mayor influencia sobre la enfermedad, el valor del exponencial β es de 3,27, esto quiere decir

TABLA 2. Datos clínicos, de laboratorio y angiográfico de los pacientes estudiados

Variables		Total (n=102)	Grado 0 (n=36)	Grado I (n=20)	Grado II (n=18)	Grado III (n=28)	Significación
Colesterol inmune (µg/mL)	X ± DE	16,35 ± 16,1	11,56 ± 7,30	18,67 ± 9,5	24,71 ± 27,31	20,38 ± 17,20	0,0485*
	mediana	12,55	10,8	16,92	17,35	15,30	
Colesterol total (mmol/L)	X ± DE	4,43 ± 0,96	4,26 ± 0,94	4,61 ± 0,58	4,29 ± 1,01	4,69 ± 1,17	0,0172*
	mediana	4,25	4,23	4,65	4,04	4,79	
Triglicéridos (mmol/L)	X ± DE	2,39 ± 1,04	2,28 ± 1,12	2,50 ± 0,88	2,17 ± 0,60	2,47 ± 1,20	0,4401
	mediana	2,13	1,91	2,36	2,05	2,22	
c-HDL (mmol/L)	X ± DE	0,88 ± 0,19	0,91 ± 0,19	0,91 ± 0,19	0,86 ± 0,23	0,85 ± 0,17	0,2129
	mediana	0,86	0,89	0,94	0,76	0,82	
c-LDL (mmol/L)	X ± DE	2,43 ± 0,85	2,25 ± 0,81	2,53 ± 0,54	2,34 ± 1,03	2,67 ± 0,94	0,0235*
	mediana	2,30	2,09	2,40	2,11	2,5	
Apo B (mg/dL)	X ± DE	4,73 ± 16,3	81,42 ± 13,4	89,91 ± 19,4	80,23 ± 12,93	88,91 ± 19,20	0,1125
	mediana	82,45	80,45	91,3	76,65	85,40	
Apo A1 (mg/dL)	X ± DE	118,5 ± 39	130,58 ± 45	113,05 ± 39,3	119,76 ± 30,9	08,88 ± 88	0,18816
	mediana	109,85	112,45	100,60	116,8	93,60	
Lp(a) (mg/dL)	X ± DE	53,05 ± 48,9	42,18 ± 44,4	58,41 ± 50,4	52,9 ± 52,56	65,74 ± 52,66	0,1502
	mediana	44,89	23,70	53,30	47,65	52,80	
ApoB/ApoA1 (mg/dL)	X ± DE	0,80 ± 0,31	0,72 ± 0,32	0,89 ± 0,33	0,71 ± 0,23	0,89 ± 0,34	0,0852
	mediana	0,81	0,66	0,98	0,65	0,89	
Edad (años)	X ± DE	53,24	50,80 ± 10,4	54,4 ± 10,51	54,4 ± 8,40	55,16 ± 7,42	0,3578
IMC(kg/m²)	X ± DE	25,80 ± 3,5	25,23 ± 4,04	26,26 ± 3,7	26,08 ± 2,94	26,11 ± 3,16	
	mediana	25,75	24,79	25,86	26,72	26,02	

Testno paramétrico de Kruskal-Wallis *p < 0,05.

TABLA 3. Análisis multivariado de las variables lipídicas y la cardiopatía isquémica mediante la regresión logística

Variables	β	Significación	Exp β	Riesgo
Apo A1	-0,014	0,0547	0,9886	2 %
c-LDL	0,5846	0,0529	1,7942	79 %
Lp(a)	0,0096	0,063	1,0097	1 %
Colesterol inmune	1,1837	0,0266	3,2665	3 veces

que cuando el colesterol inmune aumenta 3 unidades, la probabilidad de tener cardiopatía isquémica aumenta 3 veces. Para la c-LDL y Lp(a) cuando aumentan en una unidad la probabilidad de tener la cardiopatía isquémica aumenta en un 19 % y 1 %, respectivamente. El comportamiento de la variable Apo A1 es contrario al de las anteriores, ya que cuando esta aumenta en una unidad, la probabilidad de tener cardiopatía disminuye en el 2 % y ejerce un efecto protector. Cuando dicotomizamos los valores de colesterol inmune en normales y

patológico, según el valor de corte de 17 µg/mL, los resultados para valores mayores o iguales a esa cifra fueron, que el 90 % del "colesterol inmune" para el Exp β, puede incrementar el riesgo de la aterosclerosis coronaria desde 1,3 veces hasta 8.

DISCUSIÓN

Resulta notable el incremento experimentado en los años recientes en el número de investigaciones básicas, clínicas y

epidemiológicas en el campo de las lipoproteínas, particularmente en relación con la LDL. La oxidación de la LDL ocurre en el medio de la pared arterial, las moléculas oxidadas son secuestradas por diferentes antioxidantes. Las paredes de las arterias ateroscleróticas contienen niveles de iones metálicos redox activos, por lo que las LDL de los pacientes con enfermedades cardiovasculares a consecuencia de la aterosclerosis son más susceptibles a la oxidación, posiblemente como resultado de la reducción de antioxidantes endógenos como la vitamina E.¹⁰

La peroxidación de los lípidos de las LDL, y la subsecuente generación de aldehídos reactivos, produce cambios en la Apo B100, que modifican marcadamente las propiedades de las LDLs. Este proceso estimula la formación de autoanticuerpos (IgG, IgM), los que reconocen a estas Apo B100 modificadas,⁴ es por ello que no es factible medir directamente la LDLox en suero o plasma, pues se ha comprobado que los agentes antioxidantes presentes en la circulación general ejercen una protección sobre ella y de ahí que su localización primaria no pueda ser en la sangre.

Los autoanticuerpos contra la LDLox han sido detectados en el plasma humano, esto ha sugerido que los niveles de autoanticuerpos contra la LDLox refleje la extensión in vivo de la oxidación de la LDL nativa, así como del daño aterosclerótico. Los complejos inmune entre la LDLox y los autoanticuerpos actualmente estimulan la acumulación de ésteres de colesterol en los macrófagos (progenitores de la formación de las células espumosas) en un grado mucho mayor que la LDL nativa sola. *Tertov* y otros²⁸ aislaron la LDL contenida en el inmunocomplejo en sangre de pacientes con aterosclerosis coronaria, la LDL determinada por el colesterol o la Apo B contenida en ella, fue considerablemente más alta en los pacientes con estenosis

(diagnosticada por la angiografía coronaria) que en los sujetos controles (que fueron sujetos que no tenían afectación en las coronarias o sanos).

Poder remover el inmunocomplejo circulante del suero de pacientes con aterosclerosis coronaria reduce marcadamente el potencial aterogénico de estos sueros, el que consiste en inducir la acumulación intracelular de lípidos. La LDL presente en el complejo circulante constituye no más del 2 % de la LDL total circulante, no obstante, esa pequeña fracción de LDL es fundamental para la aterogenicidad del suero manifestada a nivel celular.

El estudio nos sugiere una relación muy estrecha entre la determinación cuantitativa de los niveles de "colesterol inmune" del suero y la aterosclerosis coronaria, por lo que se considera un predictor potente de la lesión aterosclerótica a nivel de las coronarias.

Se demostró una asociación positiva entre los niveles de colesterol inmune, colesterol total y col-LDL, en el suero de los pacientes estudiados, y el grado de severidad de la enfermedad arterial coronaria. Se demostró que niveles de colesterol inmune iguales o superiores a 17 µg/mL incrementan el riesgo de la aterosclerosis coronaria desde 1,3 a 8 veces, se comportan como un mejor predictor de la severidad de la lesión coronaria que los factores de riesgo lipídicos más comúnmente conocidos.

Recomendamos realizar estudios del comportamiento de los niveles de "colesterol inmune" en pacientes con aterosclerosis extracoronaria, y establecer una relación entre ellos, emplearlo como marcador de la aterosclerosis en poblaciones con desarrollo temprano de la misma y, por último, llevar a cabo estudios prospectivos para esclarecer el papel aterogénico de este inmunocomplejo.

SUMMARY

A descriptive and cross-sectional study was conducted to evaluate the levels of immune cholesterol. 102 patients who received attention at the Consulting Room of Ischemic Heart Disease of the National Institute of Cardiology and Cardiovascular Surgery during a year (no selection was made) were analyzed. These patients that apparently suffered from this disease underwent coronary angiography as part of the study in order to know the clinical usefulness of immune cholesterol as a diagnostic marker for coronary arteriosclerosis and to associate immune cholesterol with other lipid parameters. It was observed that the concentration of immune cholesterol was lower in apparently normal subjects than in patients with coronary arteriosclerosis and that among the latter it was higher in patients with degree 3 stenosis. It was proved that there is a positive association between the levels of immune cholesterol, total cholesterol and c-LDL in the serum of the studied patients and the degree of severity of the coronary arterial disease. No association was found between immune cholesterol and the rest of the lipid variables. Levels of "immune cholesterol" similar or higher than 17 µg/mL increase the risk for coronary arteriosclerosis from 1.3 to 8 times, being better predictors of the severity of the coronary lesion and of the presence of coronary arteriosclerosis than the most commonly known lipid risk markers.

Subject headings: CHOLESTEROL; LIPOPROTEINS, LDL; CORONARY ARTERIOSCLEROSIS; CORONARY ANGIOGRAPHY.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morriset JD, Jackson RR, Gatto AM Jr. Lipid protein interaction in the plasma lipoproteins. *Biochim Biophys Acta* 1977;472:93-1334.
2. Nichols AV, Gong EL, Blanche PL. Interconversion of high density lipoproteins during incubation of human plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1981;100:391.
3. Vassilis I, Zannis. Molecular biology of human apolipoproteins B and E and associated diseases of lipoproteins metabolism. *Advances in Lipid Research* 1989;(23):21-3.
4. Holvoet P, Callen D. Oxidized lipoproteins in atherosclerosis and thrombosis. *FASEB. J* 1994; 8(15):1279-84.
5. Bellomo G, Maggi E, Poli M, Agosta FG, Bollati P, Finardi G. Autoantibodies against oxidatively modified low density lipoproteins in NIDDM. *Diabetes* 1995;44(1):60-6.
6. Cathcart MK, Morel DW, Chisolm GM. Monocytes and neutrophils oxidized low density lipoproteins making it cytotoxic. *J Leukoc Biol* 1985;(38):341-50.
7. Hiramatsu K, Rosen H, Heinecke JW, Wolfbaver G, Chait A. Superoxide initiates oxidation of low density lipoprotein by human monocytes. *Arteriosclerosis* 1987;(7):55-60.
8. Heinecke JW, Kawamura M, Suzuki L, Chait A. Oxidation of low density lipoprotein by thiols superoxide dependent and independent mechanisms. *J Lipid Res* 1993;34:2051-61.
9. Savenkova MI, Mueller DM, Heimecke JW. Tyroyl radical generated by myeloperoxidase: A physiological catalyst for the initiation of lipid peroxidation in low density lipoprotein. *J Biol Chem* 1994;269:20394-400.
10. Hazfil LJ, Sackler R. Oxidation of low density lipoprotein with hypochlorite causes transformation of the lipoprotein into a high uptake form for macrophages. *Biochem J* 1993;90:165-72.
11. Hogg N, Darley-Usmar DM, Graham A, Moncada S. Peroxynitrite and atherosclerosis. *Biochem Soc Trans* 1993;21:358-62.
12. James TW, Phadand Lily L, Wu Phd. Autoantibodies against oxidized low density lipoproteins. A potential marker for atherosclerosis. *Clinics in Lab Med* 1997;17(3):303-8.
13. Grundy SM. Role of low density lipoproteins in atherogenesis and development of coronary heart disease. *Clin Chem* 1995;41(1):139-46.

14. Westhuyzen J. The oxidation hypothesis of atherosclerosis: an update. *Ann Clin Lab Sci* 1997;27(1):1-10.
15. Ishwarlal J, Srideni D. Low density lipoprotein oxidation, antioxidants and atherosclerosis: a clinical biochemistry perspective. *Clin Chem* 1996;42(4):498-506.
16. Klatt P, Esterbover H. Oxidative hypothesis of atherogenesis. *J Cardiovascular Risk* 1996 ;3(4):346-51.
17. Berliner JA, Hheinecke JW. The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis. *Free Radc Biol Med* 1996;20(5):707-27.
18. Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clark SL. Oxidized LDL decreased the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995;270(1):319-24.
19. Peter GS, Stephan J, Bakker L, Rabut J. Measurement of LDL particle size by high performance gel filtration chromatography. *Clin Chem* 1997;10:1904-6.
20. Paul SR, Bela FA. Clinical significance of lipoprotein size and risk factor for coronary atherosclerosis. *Clin Chem* 1995;1:147-8.
21. Anne S, Cindy JF, Srideni D, Ishwarlal G. Effect of aging on susceptibility of LDLs to oxidation. *Clin Chem* 1995;11:1628-32.
22. Deslypere JP. Modified lipoproteins in diabetes. *International Med* 1994;Suppl 736:69-74.
23. Mironova M, Virella G, Lopes-Virella MF. Isolation and characterization of human antioxidized LDL autoantibodies. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1996;16:222.
24. Zawadzki Z, Milne RV, Marcel YL. An immunochemical marker of low density lipoprotein oxidation. *J Lipid Res* 1989;30:885.
25. Schumacher M, Eber B, Tatzbher F. LDL oxidation and coronary atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:123.
26. Eber B, Schumacher M, Tatzbher F. Autoantibodies to oxidized LDL in restenosis following coronary angioplasty. *Cardiology* 1994;84:1994.
27. Vladimir VT, Alexander NO, Khachik SS, Serguey GS, Andrey GK. Correlation between cholesterol content in circulating immune complexes and atherogenic properties of CHD patients serum manifested in cell culture. *Atherosclerosis* 1990;81:183-9.
28. Tertov VV, Orekhov AN, Kacharava AG, Sobenin IA, Perova NV, Smirnov VN. Low density lipoprotein-containing circulating immune complexes and coronary atherosclerosis. *Exp Mol Pathol* 1990; 52:300-8.

Recibido: 8 de diciembre de 2000. Aprobado: 22 de enero de 2001.

Lic. *Giovanna Pereira Roca*. Instituto Nacional de Endocrinología, Zapata y D, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.