



Revista Latinoamericana de Hipertensión
ISSN: 1856-4550
latinoamericanadehipertension@gmail.com
Sociedad Latinoamericana de Hipertensión
Venezuela

HDL disfuncional en la diabetes mellitus tipo 2: una conexión entre la inflamación crónica y el riesgo cardiovascular

Mawyin Juez, Andrea Emilia; Saca Aguilar, Diana Elizabeth; Camargo Alvarado, Carlos Jair; Chávez Aynaguano, Byron Orlando; Ludizaca González, Diana Paola; Rodríguez Torres, Diego Andrés; Tito Moreno, María Verónica; Jaramillo Peñaloza, Byron Ismael

HDL disfuncional en la diabetes mellitus tipo 2: una conexión entre la inflamación crónica y el riesgo cardiovascular

Revista Latinoamericana de Hipertensión, vol. 13, núm. 3, 2018

Sociedad Latinoamericana de Hipertensión, Venezuela

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=170263335008>



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.


HDL disfuncional en la diabetes mellitus tipo 2: una conexión entre la inflamación crónica y el riesgo cardiovascular

Dysfunctional HDL in type 2 diabetes mellitus: A link between chronic inflammation and cardiovascular risk

Andrea Emilia Mawyin Juez

*Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. Hospital del
IESS Teodoro Maldonado Carbo, Guayaquil. República del
Ecuador., Ecuador*


andreamawyinjuez@gmail.com

 <http://orcid.org/0000-0001-8816-1973>

Redalyc: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=170263335008>

Diana Elizabeth Saca Aguilar

*Posgradista de Medicina Interna. Universidad de
Guayaquil. Hospital de Especialidades Dr. Abel Gilbert
Pontón. Guayaquil. República del Ecuador., Ecuador*

 <http://orcid.org/0000-0001-9047-0740>


Carlos Jair Camargo Alvarado

*Posgradista de Medicina Interna. Universidad de
Especialidades Espíritu Santo. Hospital SOLCA.
Guayaquil. República del Ecuador., Ecuador*

 <http://orcid.org/0000-0002-1623-1343>

Byron Orlando Chávez Aynaguano

*Posgradista de Medicina Interna. Universidad de
Guayaquil. Hospital de Especialidades Dr. Abel Gilbert
Pontón. Guayaquil. República del Ecuador., Ecuador*

 <http://orcid.org/0000-0002-8904-8574>

Diana Paola Ludizaca González

*Ministerio de Salud Pública. Hospital General Homero
Castanier Crespo. Azogues. República del Ecuador.,
Ecuador*

 <http://orcid.org/0000-0002-6252-1560>

Diego Andrés Rodríguez Torres

*Ministerio de Salud Pública. Hospital Básico General
Plaza, Limón. Morona Santiago. República de Ecuador.,
Ecuador*

 <http://orcid.org/0000-0001-8532-7982>

María Verónica Tito Moreno

NOTAS DE AUTOR

andreamawyinjuez@gmail.com

*Ministerio de Salud Pública. Hospital Básico General
Plaza, Limón. Morona Santiago. República de Ecuador.,
Ecuador*

 <http://orcid.org/0000-0002-0419-8697>

*Byron Ismael Jaramillo Peñaloza
Consultorio Bienestar Médico Familiar. Cuenca. Provincia
de Azuay. República del Ecuador., Ecuador*

 <http://orcid.org/0000-0003-1002-8229>

RESUMEN:

Las HDL son un conjunto de lipoproteínas ampliamente heterogéneas que tienen en común una alta densidad y pequeño tamaño en comparación a las otras lipoproteínas, acoplándose en la circulación con diversas proteínas y lípidos que son intercambiados de forma continua. Las HDL tienen como función el transporte en reverso del colesterol, así como funciones anti-oxidativas, anti-inflamatorias y anti-aterogénicas, consagrándose como moléculas protectoras. Sin embargo, el uso del HDL-C desde hace décadas, ha demostrado ser un pobre predictor de enfermedad cardiovascular en ciertas situaciones, sugiriendo que la calidad de las HDL es más importante que su cantidad. Es así como surge el concepto de HDL disfuncional, definiéndose como la incapacidad de cumplir sus funciones beneficiosas y en cambio se convierten en lipoproteínas pro-oxidativas, pro-inflamatorias y pro-aterogénicas, contribuyendo con el proceso de aterosclerosis. Estas alteraciones cobran vital importancia en los pacientes diabéticos, que poseen un riesgo cardiovascular elevado y presentan de forma clásica la dislipidemia aterogénica, utilizando la concentración de HDL-C como marcador de riesgo. El microambiente de inflamación crónica de bajo grado, estrés oxidativo e hiperglucemia crónica ocasiona alteraciones estructurales en la Apo A-I, la paraoxonasa, LCAT, en la composición lipídica de la lipoproteína y otras moléculas que pertenecen a su estructura, conllevándola a su disfuncionalidad. Es necesario conocer los mecanismos moleculares que están detrás de estas alteraciones, planteándonos nuevas estrategias para el tratamiento y seguimiento de la dislipidemia en los pacientes diabéticos, aproximándonos de manera más certera a la relación entre las HDL y el riesgo cardiovascular.

PALABRAS CLAVE: HDL disfuncional, diabetes mellitus tipo 2, Apo A-I, paraoxonasa.

ABSTRACT:

HDL are a heterogeneous group of lipoproteins that have in common a high density and a small size compared to the other lipoproteins, and are coupled in the circulation with other proteins and lipids that are continuously exchanged. The main function of HDL is reverse cholesterol transport, as well as anti-oxidative, anti-inflammatory and anti-atherogenic functions, consecrating it as protective lipoprotein. However, the use of HDL-C for decades has shown to be a poor predictor of cardiovascular disease in certain situations, suggesting that the quality of HDL is more important than its quantity. This is how the concept of dysfunctional HDL arises, being defined as the inability to carry out their beneficial functions and instead become pro-oxidative, pro-inflammatory and pro-atherogenic lipoproteins that contribute to the process of atherosclerosis. These alterations are of vital importance in diabetic patients, who have an elevated cardiovascular risk and present a classical atherogenic dyslipidemia, using the HDL-C concentration as a risk marker. The microenvironment of chronic inflammation, oxidative stress and chronic hyperglycemia causes structural alterations in Apo A-I, paraoxonase, LCAT, in the lipid composition of lipoprotein and other molecules that belong to its structure, leading to its dysfunction. It is necessary to know the molecular mechanisms that are behind these alterations, proposing new strategies for the treatment and monitoring of dyslipidemia in diabetic patients, approaching more specifically the relationship between HDL and cardiovascular risk.

KEYWORDS: Dysfunctional HDL, diabetes mellitus type 2, Apo A-I, paraoxonase.

INTRODUCCIÓN

Desde el surgimiento de los más importantes estudios prospectivos sobre los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) fueron consagradas como un factor protector para estas entidades clínicas. El estudio "Framingham", la más emblemática de las investigaciones epidemiológicas, siguió por 12 años a 2815 individuos, donde se encontró que el colesterol acarreado por estas lipoproteínas (HDL-C) se relacionó de forma inversa con la incidencia de eventos coronarios, independiente

a otros factores de riesgo como el tabaquismo, la presión arterial, el colesterol total, la glucemia, el consumo de alcohol y el peso¹.

Por otro lado, el “Emerging Risk Factors Collaboration” evaluó la asociación de los lípidos séricos con eventos vasculares como infarto agudo al miocardio fatal y no fatal, así como la incidencia de ictus hemorrágicos e isquémicos, encontrando que por cada aumento de 15 mg/dl de HDL-C disminuía el riesgo de presentar estos eventos (HR=0,78; IC 95%= 0,74-0,82)², mientras que el estudio PROCAM que incluyó a más de 4500 hombres sin antecedente de enfermedad coronaria seguidos por un periodo de 6 años, demostró que las concentraciones de HDL-C eran capaces de predecir eventos coronarios³. Esta evidencia epidemiológica ocasionó la recomendación inequívoca de la elevación de los niveles de HDL-C para prevenir la incidencia de eventos cardiovasculares, incluyéndose como objetivo terapéutico en las guías de manejo médico de dislipidemias, proponiéndose incluso puntos de corte específicos para su seguimiento⁴.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica que se caracteriza por presentar “dislipidemia aterogénica” con aumento de las concentraciones de triacilglicéridos (TAG) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), con disminución de las concentraciones de HDL-C y la presencia de LDL pequeñas, densas y susceptibles a la oxidación. Esta triada es característica de la insulinoresistencia y contribuye con el mayor riesgo cardiovascular presente en esta patología, sin embargo, se ha sugerido que el estado inflamatorio crónico, el estrés oxidativo y la hiperglucemia crónica presente en estos pacientes, no ocasiona únicamente una alteración en la cantidad de las HDL sino en su calidad, volviéndolas HDL disfuncionales. Las HDL disfuncionales son denominadas así porque pierden sus funciones anti-oxidativas, anti-inflamatorias y anti-aterogénicas beneficiosas en la salud cardiometabólica, independientemente de la concentración sérica del HDL-C⁵.

El concepto de las HDL disfuncionales surge de diversas evidencias: en primera instancia, se han observado mutaciones genéticas que afectan componentes de esta lipoproteína o de su metabolismo ocasionando una disminución marcada de la concentración de HDL-C, sin presentar una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares⁶. Por otro lado, algunos estudios no han constatado el rol beneficioso de concentraciones elevadas de HDL-C en los eventos coronarios⁷, lo que sugiere que sus funciones no son determinadas principalmente por la cantidad de HDL-C. De hecho, un estudio genético de aleatorización mendeliana realizado por Voight y cols, en el que evaluaron un polimorfismo de un solo nucleótido del gen de la lipasa endotelial (LIP Asn396Ser), observó un aumento de las concentraciones de HDL-C en 0,14 mmol/L (5,8 mg/dl) en los portadores de este polimorfismo, pero no se relacionó con las enfermedades cardiovasculares.

El estudio de los mecanismos moleculares que conllevan a la disfunción de las HDL constituye el primer paso para la identificación de potenciales dianas terapéuticas que disminuyan el riesgo cardiovascular⁹⁻¹³. Esto tiene especial importancia en los pacientes diabéticos ya que el estado metabólico e inflamatorio que lo caracteriza, los predispone a mayores alteraciones de la función de estas lipoproteínas. Esta revisión tiene como objetivo describir los principales componentes proteicos y lipídicos presentes en la estructura de las HDL, así como los mecanismos moleculares por los cuales surgen las HDL disfuncionales en la DM2.

ESTRUCTURA FUNCIONAL DE LAS HDL: ROL EN EL METABOLISMO LIPÍDICO Y CARDIOPROTECCIÓN

Las lipoproteínas constituyen un mecanismo de transporte lipídico, además de cumplir con funciones enzimáticas. Las lipoproteínas son estructuras pseudomicelares, ampliamente heterogéneas, que difieren en su composición de lípidos y proteínas, su carga eléctrica y tamaño. Las HDL son las partículas de menor tamaño (6-12,5 nanómetros) pero con la mayor densidad de todas (1,063-1,21 g/ml) al tener un mayor porcentaje de proteínas (55% proteínas, 3-15% triacilglicéridos, 26-46% fosfolípidos, 15-30% de ésteres de colesterol y 2-10% de colesterol no esterificado)¹⁴. Estas formaciones pseudomicelares forman un

además de otras moléculas como ácidos grasos y vitaminas liposolubles. La proporción relativa entre estos lípidos es de importancia para mantener la estructura funcional de las HDL. La esfingosina 1 Fosfato (S1F) resalta del lipidoma de las HDL, siendo un esfingolípido transportado por las HDL en la lipocalina Apo M, promoviendo funciones protectoras al endotelio y al tejido miocárdico.

Componentes proteicos

La principal apolipoproteína estructural de las HDL es la Apo A-I constituyendo un aproximado del 70% de la masa de la lipoproteína, aunque también se relaciona estructuralmente con la Apo A-II, Apo A-IV, Apo C y Apo E. La Apo A-I es sintetizada y secretada en hígado e intestino, adquiriendo fosfolípidos y colesterol no esterificado mediante el transportador ABCA1, formando las HDL discoidales, nacientes o pre- β , proceso fundamental para la posterior formación de las HDL maduras^{19, 20}. Las HDL pre- β son la estructura más simple de las HDL y engloban un 5-6% del total de estas lipoproteínas en el plasma, debido principalmente a que su alta capacidad de lipidación hace que se conviertan de forma rápida en otras subpoblaciones de HDL, jugando un papel importante en el flujo del colesterol²¹.

Además de ser un componente estructural, la Apo A-I es un ligando de la lecitin-colesterol aciltransferasa (LCAT), enzima encargada de esterificar el colesterol libre, proceso que comanda el paso de las HDL discoidales a esféricas o maduras, aumentando su tamaño de forma progresiva²². La esterificación del colesterol por la LCAT y su posterior inclusión al núcleo hidrofóbico, mantiene un gradiente del colesterol libre en la lipoproteína que permite la captación continua de este lípido desde los tejidos periféricos²⁰.

Por otro lado, la Apo A-I es una molécula antioxidante, reduciendo hidroperóxidos lipídicos mediante los grupos tiol de sus residuos Met-112 y Met-148, revirtiendo la peroxidación lipídica²³, mientras que tiene un efecto antiinflamatorio al reducir la carga de lípidos en los macrófagos, atenuando la actividad del factor nuclear kappa B (FN κ B) y la activación de los linfocitos T^{24,25}. La Apo A-I también cumple funciones anti-apoptóticas ante el estrés oxidativo, inhibiendo la actividad de la caspasa-3, disminuyendo la liberación del citocromo c y el factor inductor de apoptosis²⁶. Todos estos hallazgos son concordantes a la evidencia epidemiológica que constata un rol protector de esta apolipoproteína en las enfermedades cardiovasculares²⁷.

La Apo A-II también se encuentra en las HDL, constituyendo entre un 15-20% de la masa de esta lipoproteína, cumpliendo un rol importante en la estabilización de su estructura durante su expansión^{28,29}. En relación a sus otras funciones, hay evidencia que apoya la función anti-oxidativa de esta apolipoproteína³⁰, sin embargo hay otros reportes que evidenciaron que la Apo A-II reemplaza a la Apo A-I y la paraoxonasa (POX) de la estructura de las HDL, atenuando las acciones de estas proteínas³¹. La Apo A-IV es otra apolipoproteína acoplada a las HDL, con características estructurales y funcionales similares a la Apo A-I, pero con una menor actividad anti-aterogénica³².

A su vez, la Apo E es sintetizada y secretada por el hígado donde se asocia con lipoproteínas ricas en TAG (VLDL), posteriormente, es incorporada en las HDL en la circulación por la hidrólisis de las VLDL por parte de la lipoproteína lipasa²⁰. La Apo E también interactúa con el ABCA1 para la formación de las HDL nacientes³³. Esta apolipoproteína participa en la captación hepática de lipoproteínas siendo ligando del receptor de las LDL (LDLR), contribuyendo con el TRC, además parece tener efectos anti-oxidativos estimulando la actividad de la POX-1 similar, pero en menor medida que la Apo AI³⁴. Por otro lado, la Apo C-II es un activador de la lipoproteína lipasa, siendo requerida para una lipólisis eficiente de los TAG, por lo que su deficiencia se relaciona con aumento de las VLDL y quilomicrones, con disminución de las HDL y de la Apo AI³⁵.

La Apo M es una lipocalina, es decir una proteína que transporta pequeñas moléculas hidrofóbicas como lípidos, unida en más del 95% a las HDL. El principal lípido transportado en la Apo M es la esfingosina-1-

fosfato (S1F), la cual cumple múltiples funciones vasculares y anti-inflamatorias: esta apolipoproteína serviría de plataforma para la interacción de la S1F con su receptor³⁶. También se ha descrito la capacidad de la Apo M en la captación de fosfolípidos oxidados lo que incrementa su actividad antioxidante³⁷, así como la estimulación de la señalización dependiente de Akt y ERK para promover señales de supervivencia en las células endoteliales³⁸.

Las HDL están acopladas con múltiples enzimas con actividad anti-oxidativa, anti-inflamatoria y anti-aterogénica. La POX es una de las enzimas más importantes con actividad anti-oxidativa, relacionándose con las HDL dos isoformas: la paraoxonasa-1 (POX-1) y la paraoxonasa 3 (POX-3). La POX-1 es la más importante, siendo una enzima multifuncional con actividad aril-esterasa y lactonasa, que provee a las HDL un efecto protector contra el estrés oxidativo, previene la oxidación de las LDL, hidroliza lípidos peroxidados, peróxido de hidrógeno, tiolactona de homocisteína e inhibe la expresión de moléculas de adhesión celular³⁹. La POX interviene también en el eflujo de colesterol facilitando la unión de las HDL con el receptor ABCA1^{40,41}. Un meta-análisis realizado por Wang y cols, reportó que la disminución de la actividad de la POX-1 se ha relacionado con un mayor riesgo de enfermedad coronaria independientemente de la edad, etnia y metodología utilizada en los estudios⁴², lo que denota la importancia de esta enzima en las funciones protectoras de las HDL.

Otra proteína asociada a las HDL, es el factor activador de plaquetas-acetilhidrolasa (PAF-AH) también denominado lipoproteína asociada a fosfolipasa A. (LP-PLA2), la cual cataliza la hidrólisis del enlace éster de fosfolípidos oxidados así como del factor activador de plaquetas, haciendo a la lipoproteína más resistente al estrés oxidativo y promoviendo las funciones anti-aterogénicas de las HDL⁴³. El rol de esta proteína en la salud cardio-metabólica depende principalmente de la lipoproteína en donde se acopla, ya que se ha evidenciado que su aumento en las LDL-C constituye un marcador de riesgo, mientras que su actividad en las HDL es beneficiosa⁴⁴.

Estas dos últimas enzimas son las de mayor preponderancia en la función anti-oxidativa de las HDL, sin embargo se ha descrito que la glutatión peroxidasa-3 (GPx3) es otra enzima asociada a las HDL con acción anti-oxidativa, catalizando la reducción de peróxidos lipídicos en una reacción dependiente del glutatión. La disminución de la actividad de esta enzima se ha relacionado con un mayor riesgo cardiovascular en pacientes con HDL-C bajas⁴⁵. Todas estas proteínas con actividad enzimática son críticas para la funcionalidad de las HDL.

Durante el transporte y metabolismo lipídico, las HDL se interrelacionan con otras lipoproteínas como las VLDL y las LDL, transfiriéndose componentes lipídicos y apolipoproteínas. La transferencia lipídica es mediada por dos proteínas: la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) y la proteína transferidora de fosfolípidos (PLTP). La CETP se encarga de transferir TAG con ésteres de colesterol, entre las lipoproteínas ricas en TAG y las HDL. Esto ocasiona que aumente el tamaño de las HDL, siendo más ricas en TAG y haciéndolas más susceptibles al metabolismo por parte de la lipasa hepática o endotelial, degradándola y liberando Apo A-I para iniciar de nuevo el proceso de captación de colesterol. A su vez, el colesterol esterificado se transporta hacia el hígado por medio de las VLDL y LDL, siendo captados por el receptor de la Apo B/E o los LDLR⁴⁶.

Por otro lado, la PLTP está acoplada a las HDL e interviene en la transferencia de fosfolípidos u otros lípidos como diacilglicerol, lipopolisacáridos, α -tocoferol y cerebrósidos desde vesículas lipídicas así como su intercambio entre lipoproteínas, lo que da lugar a HDL de mayor tamaño y menor densidad⁴⁷. El rol fisiológico de la PLTP es aún incierto, pero se plantea que favorezca la conversión de las HDL, proceso que media la fusión de dos partículas de HDL, volviéndola inestable y liberando Apo AI que puede actuar como aceptor de colesterol⁴⁸.

El avance de la proteómica ha permitido evaluar las proteínas asociadas a las HDL desde un ámbito más molecular. Los estudios proteómicos llevados a cabo por Gordon y cols⁴⁹, así como Vaisar y cols⁵⁰, han confirmado la presencia de proteínas que no han sido clásicamente relacionadas con la estructura de las HDL, como proteínas del complemento (factor B, C4, subcomponente C1q, el precursor del C5, C2, ficolina-3), que actúan sobre la cascada de la coagulación (cofactor II de la heparina, antitrombina III) y proteínas que actúan sobre serinproteasas (α -1-anti-quimiotripsina, α -1-anti-tripsina, factor derivado del epitelio pigmentario). El análisis ontológico de los genes de estas proteínas plantea nuevas funciones en la inmunidad, coagulación, neurogénesis, desarrollo óseo, citoesqueleto y señalización intracelular que deben ser estudiadas a profundidad⁴⁹.

Componentes lipídicos en las HDL

Los componentes lipídicos de las HDL también cumplen un papel importante en las funciones de esta lipoproteína. El principal componente lipídico de las HDL son los fosfolípidos que conforman la monocapa superficial de las HDL constituyendo del 40-60% del lipidoma, especialmente fosfatidilcolina, pero también contiene cantidades significativas de esfingomielina, lisofosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol y plasmalógenos. En menor medida, se encuentra el fosfatidilglicerol, fosfatidil serina, el ácido fosfatídico y la cardiolipina^{51,52}. La capacidad de eflujo del colesterol está determinado en forma importante por los fosfolípidos de las HDL, principalmente la cantidad de fosfatidilcolina^{53,54}. Los fosfolípidos se correlacionan positivamente con la Apo A-I y Apo A-II debido a su alta capacidad de unión a estas proteínas⁵⁵.

La fluidez de la membrana lipídica está determinada por la relación de lípidos que la conforman (cantidad de esfingomielina y colesterol libre en relación a la fosfatidilcolina y la cantidad de ácidos grasos saturados y monoinsaturados en relación a los ácidos grasos saturados), con mayor capacidad anti-oxidativa y de eflujo de colesterol por parte de las HDL ante una membrana fluida^{56,57}. Esto puede deberse a la mayor capacidad de intercambio de moléculas por parte de las HDL ante una membrana fluida, a diferencia de una rígida⁵⁸. Estos fosfolípidos también intervienen en el proceso inflamatorio inhibiendo la expresión de moléculas de adhesión celular⁵⁹.

Por otro lado, el 30-40% del lipidoma de las HDL está formado por colesterol esterificado, 5-12% por triacilglicéridos y 5-10% por colesterol libre. En esta lipoproteína también se encuentran glicoesfingolípidos, gangliósidos, lisoesfingolípidos, ceramidas, diacilglicéridos, monoacilglicéridos, ácidos grasos libres⁶⁰. En el núcleo hidrofóbico es necesaria una adecuada relación entre los ésteres de colesterol y los TAG, para mantener una estructura adecuada de la Apo A-I que permita la interacción entre los residuos de metionina y los lípidos peroxidados que son transferidos o sintetizados en la HDL⁶⁰. La relación de los lípidos del núcleo hidrofóbico también determina el porcentaje de captación selectiva de los ésteres de colesterol por parte del SR-B1, siendo necesario un radio CE/TAG aproximado de 9⁶¹.

Un lípido de importancia biológica acoplado a las HDL es la S1F, un esfingolípido que es transportado en el plasma mayoritariamente por la HDL unido físicamente a la Apo M, que cumple funciones protectoras en el endotelio⁶². La PLTP es una de las proteínas que se encarga de transferir la S1F desde otras fuentes como el eritrocito hasta las HDL⁶³. La S1F se une a su receptor acoplado a proteína G e induce la producción de óxido nítrico por parte de la eNOS, promueve la vasodilatación por estimulación de la producción de prostaciclina, inhibe la expresión de moléculas de adhesión celular y activa señales pro-supervivencia en las células endoteliales y miocardiocitos^{64,65}.

HDL DISFUNCIONAL EN DIABETES: ¿CANTIDAD O CALIDAD?

Desde hace algunas décadas se ha planteado la disfuncionalidad de las HDL, es decir, cuando estas partículas son incapaces de llevar a cabo las funciones biológicas necesarias para disminuir el riesgo cardiovascular⁶⁶. La investigación en torno al Torcetrapib y Dalcetrapib, dos fármacos inhibidores de la CETP, son un ejemplo claro de la compleja relación entre estas lipoproteínas y el riesgo de presentar eventos coronarios. A pesar de incrementar de forma significativa las concentraciones de HDL-C con esta terapia, no hubo reducción de los eventos cardiovasculares^{7,67}.

Esta evidencia parece responder la interrogante que se plantea desde hace años en el estudio de las HDL: ¿calidad o cantidad? La cantidad de HDL se ha referido de forma clásica a la concentración sérica del colesterol acarreado en estas lipoproteínas o HDL-C, mientras que la calidad de las HDL hace referencia a las funciones anti-aterogénicas y pleiotrópicas de la molécula. En los últimos años, el uso del HDL-C ha sido criticado teniendo en consideración que algunos síndromes genéticos cursan con niveles bajos de HDL-C, pero no presentan aterosclerosis temprana⁶⁸. Otras mediciones cuantitativas han surgido en respuesta a esta problemática como la partícula de HDL (HDL-P) mediante la espectroscopía de resonancia magnética nuclear o la cuantificación de la Apo A-1, siendo relacionadas con incidencia de enfermedad cardiovascular en estudios prospectivos^{69,70}.

En cuanto a la calidad de las HDL, se puede cuantificar por diversos métodos como la habilidad de promover la producción de óxido nítrico por las células endoteliales, la protección frente a estímulos apoptóticos, la capacidad de disminuir la expresión de moléculas de adhesión celular o quimiotaxis de monocitos, la capacidad anti-oxidativa por la actividad de la POX u otras enzimas asociadas, así como la prevención de la oxidación de las LDL o fosfolípidos y por último, la capacidad de eflujo de colesterol desde macrófagos⁷¹.

Todos estos indicadores de la funcionalidad o calidad de las HDL podrían ser un mejor indicador del riesgo cardiovascular tanto en la población general como en los pacientes diabéticos. Sin embargo, su introducción en el ámbito clínico diario aún es incierto, debido a la baja reproducibilidad de las técnicas realizadas por múltiples protocolos utilizados, así como el requerimiento de un tiempo importante para su realización⁷¹.

Si bien las mutaciones genéticas o la intervención farmacológica pueden ocasionar la pérdida de las funciones de las HDL y generar su disfunción independientemente de su concentración, el estudio de las HDL disfuncionales es de importancia clínica en patologías que presenten inflamación crónica de bajo grado y estrés oxidativo, aumentando el riesgo de padecer eventos cardiovasculares⁷². La DM2 es considerada un equivalente de enfermedad cardiovascular, por su riesgo significativo de presentar eventos coronarios sintomáticos, caracterizada por la hiperglucemia crónica, los productos finales de glicación avanzada (AGEs), el estrés oxidativo e inflamación crónica de bajo grado¹⁸. Diversos estudios han constatado la disfuncionalidad de las HDL en la DM2 correlacionándose con el grado de hiperglucemia (**Tabla 1**) lo que puede ser una conexión fisiopatológica entre las alteraciones metabólicas y el riesgo cardiovascular de la enfermedad⁷³⁻⁸². En este apartado se discutirán los principales mecanismos moleculares que conllevan a la disfunción de las HDL en los pacientes diabéticos.

TABLA 1

Evidencia clínica que demuestra la disfunción de las HDL en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Autor	Metodología	Resultados relevantes
Kashyap y cols (68).	9 pacientes con DM2 controlados con dieta, donde se estudió por proteómica la funcionalidad de las HDL.	En los pacientes con DM2, se encontraron sitios de glicación no enzimática en residuos de lisina de la Apo A-I, lo que promovió la degradación de esta apolipoproteína y alteró la capacidad de flujo de colesterol y las propiedades antioxidantes de esta lipoproteína.
Vaisary y cols (69).	Estudio caso control (n=41 por cada grupo) perteneciente al «Cooper Center Longitudinal Study» que evaluó la capacidad de producción de óxido nítrico y la supresión del FNkB por parte de las HDL.	La concentración sérica de HDL-C, LDL-C, colesterol total y TAG fue similar en ambos grupos, no obstante, en los pacientes con DM2, las HDL perdieron un ~40% de su capacidad para estimular la actividad de la eNOS y ~20% de su habilidad para suprimir la actividad del FNkB en las células endoteliales. La concentración sérica de SIF estaba disminuida en los pacientes diabéticos y se correlacionó con la activación de la eNOS mediada por la HDL.
Ebtehaj y cols (70).	Estudio caso control que evaluó a 40 pacientes con DM2 y 36 sujetos no diabéticos comparando la actividad anti-inflamatoria y anti-oxidativa de las HDL.	En pacientes con DM2, se evidenció un aumento de las concentraciones de TNF- α y PCR-us, así como alteración en la actividad anti-inflamatoria de las HDL, aumentando la expresión de moléculas de adhesión celular (VCAM-1). En un modelo de regresión lineal multivariante evidenciaron que la pérdida de la capacidad anti-inflamatoria se relacionó con el grado de hiperglucemia, con baja actividad de la POX-1 y con mayor grado de inflamación crónica.
Griffiths y cols (71).	Estudio caso control que comparó la concentración de ASA, la actividad de la POX y la CETP en 42 pacientes diabéticos y 42 sujetos sin DM2.	Se encontró una mayor concentración sérica de ASA en los pacientes con DM2, así como en las subfracciones de HDL: en la HDL ² (1 mg/L vs 0,4 mg/L; $p<0,001$) y en la HDL ³ (13 mg/L vs 6 mg/L; $p<0,001$). La actividad de la POX-1 fue significativamente menor en los pacientes con DM2, mientras que la actividad de la CETP fue mayor, comparado al grupo control.
Viktorinova y cols (72).	Estudio caso control en 67 pacientes con DM2 y 40 sujetos sin DM2, donde se evaluó la funcionalidad de las HDL.	En los pacientes con DM2 se observó un aumento de TAG, lípidos peroxidados, No-HDL colesterol y Apo B, mientras que hubo una disminución de HDL-C, POX-1 y Apo A-I. No hubo correlación en la actividad de la POX-1 y la Apo A-I en pacientes con esta enfermedad.
Apro y cols (73).	Estudio caso control que evaluó la capacidad de flujo de colesterol de las HDL en plasma o en el intersticio.	En los pacientes con DM2, la capacidad de flujo de colesterol desde macrófagos fue 10% menor que los sujetos sanos controles, mientras que en el líquido intersticial la capacidad de flujo de colesterol fue reducida en un 28%.
Murakami y cols (74).	Estudio caso control que evaluó el flujo de colesterol y su relación con la POX-1 en 36 pacientes con DM2 y 9 controles.	El flujo de colesterol no demostró correlación con los niveles de Apo A-I o HDL-C en pacientes con DM2. La actividad de la POX-1 se correlacionó con el flujo de colesterol, mostrando una tendencia negativa con los niveles de HbA1c.
Kappelle y cols (75).	Estudio caso control que incluyó a 74 diabéticos y 75 controles, evaluándose la capacidad anti-oxidante de las HDL.	El índice de anti-oxidación de las HDL estuvo disminuido en los pacientes con DM2 correlacionándose de forma negativa con la actividad de la LCAT, mientras que se correlacionó de forma positiva con la actividad de la POX-1.
Brinck y cols (76).	Estudio experimental en miocardiocitos <i>in vitro</i> y <i>ex vivo</i> sujetos a estrés oxidativo con HDL aisladas de pacientes con DM2 y pacientes sanos.	Las HDL de los pacientes diabéticos fueron menos efectivas en disminuir el estrés oxidativo en estas células. Las HDL glicadas redujeron su capacidad de activar señales pro-supervivencia como Akt, STAT3 y ERK1/2, así como su contenido de SIF. La SIF se correlacionó de forma positiva con la supervivencia del miocardiocito frente al estrés oxidativo.
Amigó y cols (77).	Estudio que incluyó a 29 pacientes diabéticos y 26 controles, evaluando la composición lipídica de las HDL a través de técnicas moleculares.	En las HDL de los pacientes diabéticos se observó un mayor contenido de TAG y disminución de EC en el núcleo lipídico, mientras que en la superficie se encontró una disminución de los fosfolípidos. En esta enfermedad, hay un aumento de las HDL de pequeño tamaño que forzó al núcleo lipídico hacia la membrana superficial, formando una membrana herniada y haciéndola más hidrofóbica.

CETP: proteína transferidora de ésteres de colesterol, DM2: diabetes mellitus tipo 2, HDL: lipoproteína de alta densidad, LCAT: Lecitín:colesterol acil transferasa, POX-1: paraoxonasa 1, SIF: esfingosina 1 fosfato, TAG: triacilglicéridos

Mecanismos moleculares en la Diabetes Mellitus que conllevan a HDL disfuncional.

Las HDL son susceptibles a modificaciones oxidativas ocasionadas de forma directa por radicales libres, así como por enzimas y otras vías metabólicas que incluyen la glicación no enzimática. Se ha evidenciado que en procesos de fase aguda, las HDL pierden sus propiedades anti-inflamatorias volviéndose pro-inflamatorias^{83,84}, por lo que es factible sugerir que en la DM2, las HDL sufran múltiples alteraciones que ocasionen su disfuncionalidad⁷⁵. Otras entidades patológicas caracterizadas por la inflamación crónica, como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico o la enfermedad de Crohn se han relacionado también con la disfunción de la HDL⁸⁵⁻⁸⁷.

Una de las principales proteínas afectadas en este microambiente es la Apo A-I, sufriendo de modificaciones postraduccionales como la oxidación de algunos residuos en su estructura^{88,89}. Una de las principales enzimas relacionadas con estas modificaciones oxidativas es la mieloperoxidasa (MPO), la cual es una hemoproteína sintetizada por los leucocitos (neutrófilos, monocitos y macrófagos tisulares) que interviene en la respuesta inmune frente a patógenos, generando ácido hipocloroso (HOCl) y peroxinitrito (ONOO⁻). Estas modificaciones oxidativas pueden afectar otras moléculas debido a la alta reactividad de estos compuestos. La MPO se une a regiones específicas de la hélice 8 de la Apo A-I promoviendo modificaciones oxidativas, lo que impide una adecuada interacción con el transportador ABCA1, disminuyendo el flujo de colesterol⁹⁰⁻⁹².

El residuo Tir-192 es el principal sitio de cloración por parte de la MPO en la Apo A-I, seguido del residuo Tir-166, mientras que los residuos Tir-236 y Tir-29 se ven afectados en forma mínima^{92,93}. Los residuos

Tir-166 y Met-148 son importantes en la interacción y activación de la LCAT por parte de la Apo AI, por lo que su oxidación inhibe la actividad de esta enzima^{94,95}.

Un estudio reciente planteó que las HDL, la POX-1 y la MPO forman un complejo ternario, donde la POX-1 inhibe de forma parcial a la MPO, mientras que la MPO inactiva a la POX-1, modulando su actividad recíprocamente. El sitio de oxidación en la POX-1 por parte de la MPO fue el residuo Tir-71⁹⁶. Por otro lado, las acciones oxidativas de la MPO inhiben la unión de las HDL con el receptor SRB1, afectando la capacidad de promover la producción de óxido nítrico por las células endoteliales así como perdiendo la actividad anti-apoptótica de la lipoproteína y convirtiéndola en una molécula pro-inflamatoria (aumentando la actividad del FNκB y la expresión de moléculas de adhesión celular)⁹⁷.

Las HDL con estas modificaciones oxidativas son más susceptibles a la fagocitosis por medio del receptor TLR-4 y su degradación por parte de los macrófagos, contribuyendo con la formación de las células espumosas^{88,98}. Por otro lado, estas HDL oxidadas inducen la apoptosis de los macrófagos, promoviendo el estrés del retículo endoplasmático con el aumento de la expresión de la proteína CHOP⁹⁸.

Un estudio proteómico realizado por Yassine y cols⁹⁹ demostró que en pacientes con DM2, la Apo AI presentó modificaciones oxidativas postraduccionales, específicamente en los residuos Met-148. Si bien no hay estudios que relacionen de forma directa las modificaciones oxidativas mediadas por la MPO en pacientes con DM2, en esta enfermedad se ha reportado una actividad incrementada de la MPO por lo que es plausible la presencia de estos mecanismos previamente planteados^{100,101}.

Otro mecanismo intrínsecamente relacionado con la DM2 es la glicación no enzimática que culmina con la formación de los productos de glicación avanzada (AGEs, *por sus siglas en inglés*). Los cuales se han relacionado de forma directa con las complicaciones micro y macrovasculares de la enfermedad. La glicación de proteínas afecta la función normal, alterando su estructura molecular, su actividad enzimática y la capacidad de unión con sus receptores¹⁰². La Apo A-I es susceptible de sufrir estas alteraciones estructurales afectando su capacidad para interactuar con proteínas como la LCAT y el ABCA1, disminuyendo el TRC¹⁰³⁻¹⁰⁵. Asimismo, cuando la Apo A-I esta glicada se ven atenuados sus efectos antiinflamatorios, contribuyendo con el fenotipo pro-inflamatorio de estas lipoproteínas¹⁰⁶.

La glicación no enzimática afecta las funciones protectoras en el endotelio de las HDL mediadas por la S1F, lo cual es restaurado con la administración de HDL reconstituidas con este molécula¹⁰⁷. Por otro lado, en la DM2 se ha reportado una disminución de la actividad de la POX, relacionada con la hiperglucemia y la inflamación crónica de bajo grado^{75,76,79}. La glicación no enzimática de las HDL presentes en esta enfermedad puede alterar la estructura y actividad anti-oxidativa de la POX-1¹⁰⁸, lo que en conjunto con la glicación de la Apo A-I se relaciona con mayor severidad al presentar un evento coronario en los pacientes con DM2¹⁰⁹, por lo que pueden constituir factores pronósticos en el futuro. A su vez, las HDL glicadas promueven la proliferación y migración de las células musculares lisas, que forma parte del proceso aterosclerótico¹¹⁰.

Por otro lado, el amiloide sérico A (ASA) es una proteína de fase aguda sintetizada predominantemente por el hígado, que se asocia a las HDL en el plasma luego de su secreción. Durante una respuesta inflamatoria aguda, la concentración del ASA aumenta ~1000 veces su valor, reemplazando a la Apo A-I en la estructura de las HDL y cumpliendo de esta manera funciones inmunológicas. El aumento del ASA no se observa exclusivamente en respuestas de fase aguda, también se ha observado que participa en la fisiopatología de enfermedades crónicas como la aterosclerosis¹¹¹.

En el estudio "Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC)" realizado por Zewinger y cols, que incluyó a 3310 pacientes con indicación de angiografía coronaria, evidenciaron que cuando el ASA era bajo, un nivel elevado de HDL-C se relacionó con un menor riesgo cardiovascular, por el contrario, cuando la concentración del ASA fue elevado, el HDL-C elevado se relacionó con mayor mortalidad por

causas cardíacas, lo que sugiere que el ASA altera la estructura de esta lipoproteína, volviéndola aterogénica¹¹². En la DM2, se ha evidenciado un aumento de las concentraciones del ASA, participando además en la fisiopatología de las complicaciones microvasculares como la nefropatía diabética^{113,114}.

En condiciones de inflamación crónica, el aumento del ASA reemplaza a la Apo A-I como principal enzima estructural de las HDL, lo que afecta de forma importante las funciones anti-oxidativas y anti-inflamatorias de estas lipoproteínas^{115,116}. El ASA es un ligando del receptor SRB1, cuya unión acoplada a las HDL disminuye la captación de ésteres de colesterol por parte del hígado¹¹⁷. Asimismo, el aumento del contenido de ASA en las HDL altera la capacidad de eflujo de colesterol por parte de estas lipoproteínas, posiblemente al evitar la interacción entre la Apo A-I y el ABCA1¹¹⁸. Por último, el ASA puede unirse a los proteoglicanos de las paredes vasculares inhibiendo la movilización de las HDL y la interacción con sus moléculas diana^{119,120}, lo que describe la importancia de esta proteína como marcador de disfunción de estas lipoproteínas.

Los componentes lipídicos de las HDL también se ven afectados ante el estado de inflamación generando HDL disfuncionales. En una respuesta de fase aguda, las HDL sufren un conjunto de cambios en su lipidoma: pierden un 25% del total de lípidos por miligramos de proteínas, ~50% de los ésteres de colesterol del núcleo lipídico son reemplazados por TAG, con mayor proporción de ácidos grasos libres y saturados, lisofosfatidilcolina y colesterol libre¹²¹.

En pacientes con patologías inflamatorias crónicas, el lipidoma de las HDL se ve afectado disminuyendo la cantidad de fosfolípidos, mientras que aumenta el contenido de lisofosfolípidos y TAG^{55,122,123}. En pacientes con enfermedad coronaria establecida, hay un aumento de ácidos grasos saturados y disminución de fosfatidilcolina y esfingomielina en las HDL¹²⁴. La reducción del contenido de fosfolípidos y esfingomielina disminuye la capacidad de eflujo de colesterol por parte de las HDL^{55,122}, sin embargo en otros estudios se ha evidenciado que el enriquecimiento de esfingomielina altera la función de la LCAT y la maduración de las HDL discoidales¹²⁵. Una de las posibles causas de esta remodelación lipídica es el aumento de la actividad Lp-FLA2, la cual aumenta casi 3 veces su actividad en las HDL de pacientes con uremia, contribuyendo con la hidrólisis de fosfolípidos en la molécula⁵⁵.

La reducción de la concentración de los ésteres de colesterol y el aumento de los TAG puede deberse a la deficiencia en la actividad de la LCAT por las modificaciones oxidativas y metabólicas de la Apo A-I, así como por el aumento de la actividad de la CETP, presentes en la DM2 o el síndrome metabólico¹²⁶⁻¹²⁸. En condiciones de hipertriacilgliceridemia, el ratio CE/TAG puede disminuir aproximadamente a 4, lo que ocasiona una disminución de ~70% de la captación de colesterol por parte del receptor SB-R1^{55,61}.

Esta afectación puede estar presente en la DM2, ya que se caracteriza por aumento de la síntesis de TAG por incremento de la síntesis de ácidos grasos, disminuyendo la degradación de la Apo B e incrementando el empaquetamiento y secreción de las VLDL, esto aunado al incremento de la actividad de la CETP¹²⁹ puede conllevar a la remodelación del núcleo hidrofóbico de las HDL, afectando el TRC. A su vez, se plantea un aumento de la actividad de la PLTP en esta patología lo que conlleva a la alteración del lipidoma de las HDL, afectando su masa y la capacidad de eflujo de colesterol por parte de la lipoproteína^{130,131}.

La HDL se vuelve pro-inflamatoria siendo capaz de recibir y transferir lípidos peroxidados a otras lipoproteínas, promoviendo la oxidación de las VLDL y LDL. Así mismo, los componentes lipídicos de esta lipoproteína pueden ser oxidados *in situ*⁸⁸. Los lípidos peroxidados disminuyen la actividad anti-inflamatoria y anti-oxidativa de las HDL¹³². La lisofosfatidilcolina es el principal lípido pro-inflamatorio que aumenta en pacientes con enfermedad coronaria y DM2, el cual promueve la disfunción de las HDL^{128,133}. En la DM2, se ha demostrado un aumento de ácidos grasos derivados de la oxidación del ácido araquidónico como el 12-HETE, 15-HETE y el 5-HETE, así como la oxidación del ácido linoleico (9-HODE y 13-HODE) en la estructura de las HDL, lo que pudiera contribuir con su disfuncionalidad¹³⁴.

Por último, las funciones beneficiosas de la S1F también se ven afectadas en la DM2. Se plantea que la glicación de las HDL disminuya el contenido de S1F acoplada a las HDL, correlacionándose con el control glucémico. Estos efectos impiden la activación de vías de señalización intracelular de supervivencia dependientes de Akt, STAT3 y ERK1/2, implicando la pérdida de las funciones cardioprotectoras de este esfingolípido⁸¹. Por otro lado, el ASA no reemplaza únicamente a la Apo A-I en la estructura funcional de las HDL, sino que también disminuye las concentraciones de S1F, lo que conlleva a la pérdida de sus efectos pleiotrópicos beneficiosos¹³⁵. El enriquecimiento de las HDL con SF1, a través de HDL reconstituidas recupera estos efectos protectores en pacientes diabéticos¹⁰⁷.

Es interesante destacar que la calidad de las HDL se relaciona con el desarrollo de la DM2, como lo reportan Blanco-Rojo y cols, en el estudio CARDIOPREV, que incluyó a 462 individuos sin la enfermedad con un seguimiento de 4,5 años. La calidad de las HDL se determinó a través del eflujo de colesterol y se normalizó con las concentraciones de Apo AI (EfC/ApoAI), encontrando que la incidencia de DM2 se redujo en un 49% en aquellos individuos en el último cuartil de EfC/ApoAI, independientemente de factores de riesgo tradicionales¹³⁶, sugiriendo un potencial efecto directo sobre la célula beta pancreática. Las HDL mejoran la función de la célula beta pancreática, disminuyendo la apoptosis y la respuesta inflamatoria en el islote pancreático¹³⁷.

Es por esta razón que la disfunción de estas lipoproteínas pudiera contribuir en la fisiopatología de la DM2, incidiendo en la prediabetes donde ya se ha instalado un ambiente pro-inflamatorio^{138,139} y agravando su perfil cardiometabólico cuando la enfermedad se ha instalado. Por esta razón, son necesarios futuros estudios que permitan determinar la relación temporal entre las HDL disfuncionales, la incidencia de DM2 y la progresión de complicaciones de la enfermedad, (Figura 2).

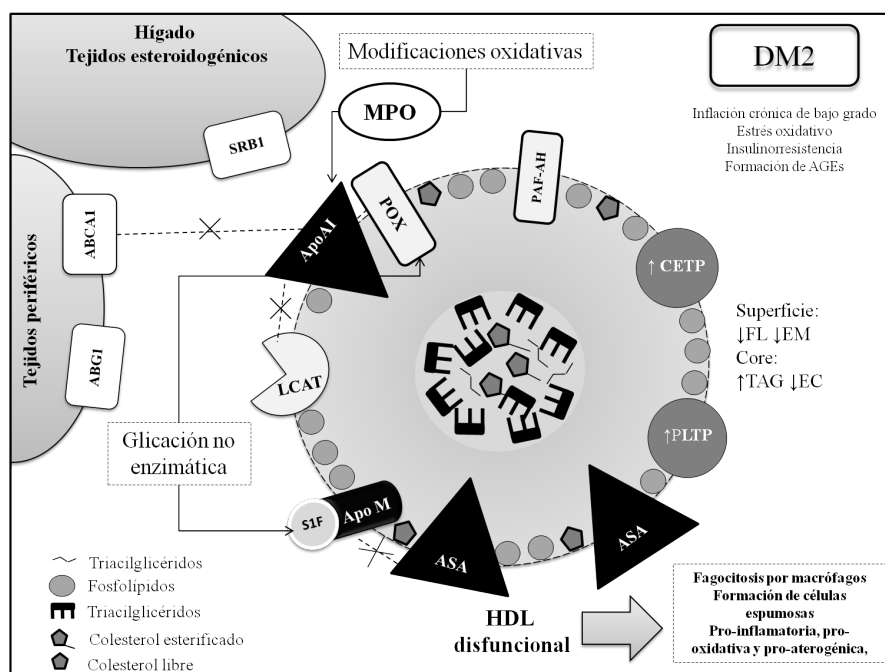


FIGURA 2.
Modificaciones de los componentes proteicos y lipídicos
de las HDL que conllevan a su disfunción en la DM2.

AGEs: productos finales de glicación avanzada; Apo: Apolipoproteína; ASA: amiloide sérico A; CETP: proteína transferidora de ésteres de colesterol; DM2: diabetes mellitus 2; EC: ésteres de colesterol; EM:

Esfingomielina; FL: Fosfolípidos; MOP: mieloperoxidasa; PAF-HL: factor activador de plaquetas- acetil hidrolasa; PLTP: proteína transferidora de fosfolípidos; POX: paraoxonasa; S1F: esfingosina-1-fosfato; TAG: triacilglicéridos.

La DM2 se caracteriza por un estado inflamatorio crónico, estrés oxidativo y pro-aterogénico con HDL disfuncionales. Las modificaciones en estas lipoproteínas pueden darse por modificaciones oxidativas (a cargo de la MPO), metabólicas (glicación no enzimática), estructurales (ASA) y alteración de la actividad de proteínas (CETP, PLTP). Esto conlleva a la pérdida de las funciones beneficiosas de las HDL, volviéndola pro-inflamatoria, prooxidativa y pro-aterogénica.

SUBPOBLACIONES DE HDL: HACIA LA CLASIFICACIÓN MOLECULAR

Se han planteado más de 80 proteínas y 150 lípidos asociados a las HDL, lo que hace poco probable que todas las moléculas de esta lipoproteína presenten la misma estructura o componentes. Esta heterogeneidad de las HDL plantea varias clasificaciones de subpoblaciones o subfracciones, las cuales poseen un proteoma y lipidoma específico para la función que cumplen, permitiendo así caracterizar de mejor manera el rol de estas lipoproteínas en el metabolismo lipídico, el transporte en reverso del colesterol y los beneficios cardiometabólicos^{140,141}.

Por medio de la ultracentrifugación analítica se pueden aislar dos tipos de HDL de acuerdo a su densidad o composición entre lípidos y proteínas: las HDL₂ con una densidad entre 1,063-1,125, siendo más grande, menos densa y con un mayor contenido de lípidos que las HDL₃, cuya densidad oscila entre 1,125-1,21 g/ml con un radio proteína-lípidos del 55:45. A su vez, estas subfracciones pueden dividirse en 5 subgrupos a través de la electroforesis en gradiente de poliacrilamida según su tamaño, siendo muy similares a la planteada por la ultracentrifugación. Estas son: HDL_{2a} (8,8-9,7 nm) y HDL_{2b} (9,7-12,9 nm), así como HDL_{3a} (8,2-8,8 nm), HDL_{3b} (7,8-8,2) y HDL_{3c} (7,2-7,8)¹⁴⁰.

Un análisis proteómico realizado por Davidson y cols¹⁴², constataron las diferencias del proteoma entre estas subpoblaciones, encontrando que las HDL₂ tenían un mayor contenido de Apo A-I, POX-1, POX-3 y la proteína relacionada a la haptoglobina, que se relacionan con una mayor capacidad de proteger a las LDL de la oxidación, mientras que las HDL₃ se han relacionado con un mayor contenido de Apo C-II, una proteína relacionada con mayor riesgo cardiovascular. Estas subfracciones han sido evaluadas en estudios epidemiológicos, denotando que un aumento de las HDL₂ con disminución de las HDL₃ se asocia a mayor riesgo cardiovascular concordando con los resultados moleculares^{143,144}.

Sin embargo, otros autores plantean que la medición de estas subfracciones no distingue las diferencias en las funciones de las subpoblaciones de HDL en el riesgo cardiovascular¹⁴⁵, por lo que son necesarias nuevas clasificaciones moleculares más certeras que puedan explicar la relación entre las HDL, su proteoma, lipidoma y sus beneficios cardiovasculares. Los estudios proteómicos y lipidómicos surgen como una potencial herramienta con aplicación clínica, permitiendo determinar marcadores de riesgo que posteriormente sean investigados epidemiológicamente para constatar la capacidad predictiva de complicaciones en los pacientes diabéticos¹⁴⁶.

PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS: HDL COMO DIANA EN LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS

El manejo terapéutico de las dislipidemias enfocado en las HDL, debe enfocarse en la actualidad en prevenir o revertir la pérdida de las funciones anti-inflamatorias, anti-oxidativas y anti-aterogénicas de estas lipoproteínas. El tratamiento con estatinas es uno de los pilares fundamentales en la prevención primaria y secundaria de los eventos cardiovasculares, no obstante, se ha planteado la existencia de un riesgo residual posterior al tratamiento con estos fármacos, en donde las HDL poseen un rol importante¹⁴⁷. Los fármacos tradicionales como las estatinas, fibratos y la niacina no han demostrado una relación independiente entre la mejora de los niveles de HDL-C y la reducción de los eventos coronarios¹⁴⁸⁻¹⁵⁰, planteándose que esto se deba principalmente al aumento de las concentraciones de HDL disfuncionales.

Incluso, el uso de niacina se ha relacionado con un aumento de la producción de anticuerpos anti-Apo A-I¹⁵¹, los cuales han demostrado aumentar la mortalidad cardiovascular en la población general¹⁵². Por otro lado, está el fallo de los inhibidores de la CETP, que aumentaban de forma significativa las concentraciones de HDL-C^{7,67}. El Anacetrapib es el único fármaco inhibidor de la CETP que demostró beneficios cardiovasculares en pacientes tratados previamente con estatinas¹⁵³, posiblemente por sus efectos inespecíficos en el perfil lipídico disminuyendo LDL-C, TAG e incrementando HDL-C, es decir su efecto no es exclusivo en las HDL. Además, la falta de toxicidad del Anacetrapib en la presión arterial o en el perfil inflamatorio que mostraban los fármacos anteriores, también puede explicar estos efectos beneficiosos¹⁵⁴. Aún falta evidencia que saldrá en los próximos años que evalúe el efecto terapéutico de estos fármacos (NCT01252953, NCT02931188). Todo esto soporta la importancia de inclinar la balanza terapéutica hacia la restauración de la funcionalidad de las HDL, más que su concentración.

En primera instancia, es importante denotar que la dieta y el ejercicio siguen siendo en la actualidad, la primera fase de la terapia de las enfermedades cardio-metabólicas, que reflejan el cambio en el estilo de vida, además del abandono de hábitos deletéreos como el tabaquismo, el cual ha demostrado ocasionar HDL disfuncionales¹⁵⁵. Ensayos clínicos realizados en pacientes obesos, con hipercolesterolemia, prediabetes o DM2 han constatado que dietas alta en fibras, vegetales, frutas o flavonoides y bajas en grasas, acompañado de ejercicio aeróbico diario o ejercicio de entrenamiento vigoroso, mejoran la actividad de la POX-1, revierten la actividad pro-inflamatoria y promueven el eflujo de colesterol por parte de las HDL¹⁵⁶⁻¹⁵⁹.

En los pacientes con DM2, la combinación de los cambios en el estilo de vida con una terapia farmacológica antidiabética adecuada, es necesaria para restaurar la funcionalidad de las HDL. Esta terapia médica intensiva por 12 meses ha demostrado reducir la actividad pro-inflamatoria de las HDL y promover la función antioxidativa, relacionándose con la mejoría del peso, el control de la glucosa y los marcadores de inflamación¹⁶⁰.

El importante valor biológico de las HDL, ha conllevado al surgimiento de terapias directas con el objetivo de mejorar la función de estas lipoproteínas y disminuir el riesgo cardiovascular. Dos tipos de tratamiento son atractivos en la actualidad: la infusión de Apo AI y sus derivados y la terapia génica. En relación a la Apo AI, se ha evaluado la infusión de Apo AI “*Wild type*”, Apo AI recombinante o Apo AI Milano (Apo AIM). Esta terapia es prometedora para la infusión a corto plazo que permita una remodelación y estabilización rápida de las placas ateromatosas¹⁶¹.

Una de las estrategias más prometedoras es el uso de las HDL reconstituidas (HDLr) que están conformadas por la asociación de Apo AI, ya sea *wild type* o Apo AIM (la cual es una variante con una sustitución R173C que ocasiona bajos niveles de HDL-C con reducción del riesgo coronario) y fosfolípidos como: fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidilinositol y fosfatidilglicerol. Las HDLr son una atractiva opción terapéutica, contando actualmente con investigaciones en desarrollo para las moléculas CER-001 (Apo A-I recombinante + esfingomielina y fosfatidilglicerol) y CSL112 (Apo A-I humana + fosfatidilcolina)¹⁶². El uso de HDLr en el ámbito clínico ha demostrado promover al eflujo de colesterol y la regresión de la aterosclerosis, con un perfil de seguridad aceptable, sin evidencia de toxicidad orgánica o inmunogenicidad¹⁶³⁻¹⁶⁶.

Si bien las HDLr están conformadas por la interacción entre Apo A-I y fosfolípidos, las nuevas tecnologías podrían permitir la adición de otros componentes proteicos y lipídicos relacionados con los beneficios de las HDL, como la adición de SF1 que mejoró la cardioprotección ante la isquemia-reperusión¹⁶⁷. En pacientes con DM2, se evidenció un incremento en las concentraciones de HDL-C (+25%) y mejoramiento del eflujo de colesterol y las funciones anti-inflamatorias luego de 72 horas de infusión de HDLr¹⁶⁸, por lo que el uso de dicha terapia en esta patología podría ser útil para corregir la disfunción de las HDL y disminuir el riesgo cardiovascular. El CSL-112 está actualmente en ensayo clínico de fase III (NCT03473223) así como

el CER-001 (NCT02697136), por lo que en los próximos años saldrá mayor data sobre la eficacia de estas terapias.

A su vez, han sido diseñados los péptidos miméticos de la Apo AI, los cuales no tienen toda la estructura de esta apolipoproteína, sino que se basa en la estructura de la hélice anfipática de clase A que se encuentra entre los residuos 41-243 de la Apo AI. Los péptidos miméticos de Apo A-I, también pueden formar partículas HDLr discoidales al interactuar de forma espontánea con la dimiristoil-fosfatidilcolina¹⁶⁹. El mimético de Apo A-I más estudiado es el D-4F, péptido de 18 D-aminoácidos que simula la estructura terciaria de la Apo A-I, denominado así por el número de sustituciones de fenilalanina que posee en relación al péptido 18A que fue el prototipo de esta terapia¹⁷⁰.

Este fármaco ya ha sido introducido en fases clínicas y se ha probado su seguridad, tolerabilidad y farmacocinética en la administración oral, evidenciando a su vez la reversión de la disfunción de las HDL¹⁷¹. La problemática de este fármaco sigue siendo su coste de producción. Al ser necesarias modificaciones químicas para añadir grupos protectores para estabilizar la estructura y alcanzar una alta eficacia, por lo que no es práctica su aplicación a las dosis requeridas. El péptido 6F es prometedor en este sentido, ya que su eficacia no se ve afectada sin la presencia de estos grupos bloqueadores¹⁷³.

Por otro lado, la terapia génica con Apo A-I también es una estrategia que se está evaluando en la actualidad, teniendo en consideración que la Apo A-I sintética o las HDLr son de difícil aplicación clínica por la necesidad de la administración continua y su importante costo de producción. La terapia génica es atractiva así para posibles efectos beneficiosos a largo plazo¹⁶¹. La terapia génica ha tomado particular interés en la Apo A-I por sus múltiples funciones beneficiosas, reportándose estudios experimentales que utilizan vectores derivados de virus adeno-asociados serotipo 8 (AAV8, *por sus siglas en inglés*) que expresan el gen de la Apo A-I (AAV8-AI), revirtiendo los bajos niveles de colesterol debido a la deficiencia de esta apolipoproteína, efecto que permaneció durante todo el estudio (15 semanas)¹⁷³.

La expresión de la Apo AIM a través de vectores retrovirales ha demostrado ser más eficaz en la reducción de la aterosclerosis que la expresión de la Apo A-I *wild type*¹⁷⁴. En un modelo experimental en ratones knockout para la Apo A-I/Apo E, se comparó la eficacia entre la dieta hipolipemiante sola y asociada a la terapia génica con Apo AIM. El manejo combinado redujo de forma significativa las placas ateromatosas, lo que demostró la potencial aplicación clínica de esta terapia¹⁷⁵. El uso de otros vectores como los adenovirus, han permitido la expresión hepática de la Apo A-I humana, incrementando de forma significativa las concentraciones de HDL-C y promoviendo la supervivencia post-infarto en ratones C57BL/6 LDLR^{-/-}, reduciendo la extensión del infarto y la dilatación del ventrículo¹⁷⁶, resultados similares fueron encontrados con el AAV8-A-I en ratones C57BL/6 LDLR^{-/-} con sobrecarga de presión crónica¹⁷⁷.

El desafío de estas terapias en los próximos años es superar los obstáculos intrínsecos a ella, primeramente su traslado hacia el ámbito clínico está determinado por diferencias entre especies en el tropismo y las respuestas inmunes contra los vectores utilizados. Por otro lado, es necesario determinar la eficiencia, seguridad, no inmunogenicidad y la presencia de un efecto estable y a largo plazo sin efectos adversos graves asociados a esta terapia^{161,178}.

CONCLUSIONES

Las HDL siguen siendo una de las lipoproteínas con mayor valor biológico en el organismo y a su vez, la que con menos certeza se conoce su rol en la enfermedad cardiovascular. La “hipótesis de la HDL” se inclina cada vez más en la importancia de la funcionalidad de la lipoproteína, como factor determinante de los beneficios cardiovasculares que ofrecerían las HDL, dejando cada vez más atrás el enfoque del HDL-C como factor protector inequívoco. Esto es de importancia al plantearse terapias dirigidas hacia esta lipoproteína, ya que se debe considerar la importancia de la modulación de componentes importantes de su metabolismo y del proceso aterosclerótico.

En la DM2, el estado de inflamación crónica, estrés oxidativo y metabólico anormal incide de forma directa e indirecta en la funcionalidad de las HDL, a través de modificaciones oxidativas ocasionadas por la mieloperoxidasa, glicación no enzimática que afecta la estructura y función de componentes de las HDL y por la actividad anormal de las proteínas transferidoras de lípidos o fosfolipasas que afectan la estructura lipídica de la misma. Todos estos mecanismos moleculares sugieren el seguimiento de la dislipidemia diabética con nuevas técnicas moleculares o funcionales que se aproximen en mejor manera al verdadero riesgo cardiovascular que tiene el paciente, teniendo en consideración la heterogeneidad de esta molécula. La medición del ASA, la actividad de la POX-1 y las modificaciones de la Apo A-I son las mediciones más prometedoras para su aplicación en el ámbito clínico y deben ser estudiadas en los próximos años.

El tratamiento clásico de la DM2, caracterizado por cambios en el estilo de vida y la terapia farmacológica antidiabética, parece ser suficiente para contrarrestar la disfunción de las HDL, pero el uso de terapias biológicas directas tiene especial importancia a corto plazo, para estabilizar la placa ateromatosa en un evento cardiovascular agudo, o a largo plazo cuando la función de las HDL no sean restauradas con el tratamiento convencional. Estas terapias biológicas se han enfocado en el uso de la Apo A-I debido a su múltiple participación en las actividades de estas lipoproteínas, aunque la adaptación de estas terapias hacia dianas específicas como la POX y la S1F es realmente atractiva para potenciar los efectos de la Apo A-I o como monoterapia. En los próximos años, la evolución de estos fármacos en los ensayos clínicos en curso marcará el camino para el desarrollo de tratamientos con estas nuevas dianas terapéuticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA*. 1986;256(20):2835-8.
2. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302(18):1993-2000.
3. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis*. julio de 1996;124 Suppl:S11-20.
4. Talwalkar PG, Sreenivas CG, Gulati A, Baxi H. Journey in guidelines for lipid management: From adult treatment panel (ATP)-I to ATP-III and what to expect in ATP-IV. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(4):628-35.
5. Srivastava RAK. Dysfunctional HDL in diabetes mellitus and its role in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Mol Cell Biochem*. 2018;440(1-2):167-87.
6. Bielicki JK, Oda MN. Apolipoprotein A-I(Milano) and apolipoprotein A-I(Paris) exhibit an antioxidant activity distinct from that of wild-type apolipoprotein A-I. *Biochemistry (Mosc)*. 2002;41(6):2089-96.
7. Nissen SE, Tardif J-C, Nicholls SJ, Revkin JH, Shear CL, Duggan WT, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2007;356(13):1304-16.
8. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet Lond Engl*. 2012;380(9841):572-80.
9. Figuera SR, Soto L, Lara A, Yibirín JG, Colmenares RL, González Y M. Estudio Comparativo sobre la Eficacia y Tolerancia del Policosanol y la Simvastatina en Pacientes con Hipercolesterolemia Tipo II. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter*. 2001;20(1):88-91.
10. Furgione A, Sánchez D, Scott G, Luti Y, Arraiz N, Bermúdez V, et al. Dislipidemias primarias como factor de riesgo para la enfermedad coronaria. *Latinoam Hipertens*. 2009;4(1):18-25.
11. Narváez López EJ, Bravo Peláez JA, Almeida Lozano KA, Alvarez Rivera CG, Mendoza Argandoña CA, Morales Sánchez AM, et al. Implicación de polimorfismos de apolipoproteína en la fisiopatología de la aterosclerosis y enfermedad de Alzheimer. *Latinoam Hipertens*. 2018;13(2):97-102.

12. Nuñez M, Rojas J, Torres W, González R, Mejías JC, Olivar LC, et al. Características sociodemográficas asociadas a dislipidemia en el estudio de prevalencia de síndrome metabólico de Maracaibo, Venezuela. *Latinoam Hipertens*. 2013;8(4):77-89.
13. Peña Cordero S, Arévalo P. C, Vanegas Izquierdo P, Torres M C. Prevalencia y factores asociados a la dislipidemia en los adultos de las parroquias urbanas de la ciudad de Cuenca, 2015-2016. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter*. 2017;36(4):101-5.
14. Eren E, Yilmaz N, Aydin O. High Density Lipoprotein and it's Dysfunction. *Open Biochem J*. 2012;6:78-93.
15. Feng H, Li X-A. Dysfunctional high-density lipoprotein. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009;16(2):156-62.
16. Song G, Wu X, Zhang P, Yu Y, Yang M, Jiao P, et al. High-density lipoprotein inhibits ox-LDL-induced adipokine secretion by upregulating SR-BI expression and suppressing ER Stress pathway. *Sci Rep*. 2016;6:30889.
17. Riwanto M, Rohrer L, von Eckardstein A, Landmesser U. Dysfunctional HDL: from structure-function-relationships to biomarkers. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;224:337-66.
18. Ragbir S, Farmer JA. Dysfunctional high-density lipoprotein and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2010;12(5):343-8.
19. Duong PT, Collins HL, Nickel M, Lund-Katz S, Rothblat GH, Phillips MC. Characterization of nascent HDL particles and microparticles formed by ABCA1-mediated efflux of cellular lipids to apoA-I. *J Lipid Res*. 2006;47(4):832-43.
20. Rye K-A, Barter PJ. Regulation of High-Density Lipoprotein Metabolism. *Circ Res*. 3 de enero de 2014;114(1):143-56.
21. Hafiane A, Genest J. ATP binding cassette A1 (ABCA1) mediates microparticle formation during high-density lipoprotein (HDL) biogenesis. *Atherosclerosis*. 2017;257:90-9.
22. Sorci-Thomas MG, Bhat S, Thomas MJ. Activation of lecithin:cholesterol acyltransferase by HDL ApoA-I central helices. *Clin Lipidol*. 2009;4(1):113-24.
23. Brites F, Martin M, Guillas I, Kontush A. Antioxidative activity of high-density lipoprotein (HDL): Mechanistic insights into potential clinical benefit. *BBA Clin*. 2017;8:66-77.
24. Cheng AM, Handa P, Tateya S, Schwartz J, Tang C, Mitra P, et al. Apolipoprotein A-I Attenuates Palmitate-Mediated NF- κ B Activation by Reducing Toll-Like Receptor-4 Recruitment into Lipid Rafts. *PLOS ONE*. 2012;7(3):e33917.
25. Wang S-H, Yuan S-G, Peng D-Q, Zhao S-P. HDL and ApoA-I inhibit antigen presentation-mediated T cell activation by disrupting lipid rafts in antigen presenting cells. *Atherosclerosis*. 2012;225(1):105-14.
26. de Souza JA, Vindis C, Nègre-Salvayre A, Rye K-A, Couturier M, Therond P, et al. Small, dense HDL 3 particles attenuate apoptosis in endothelial cells: pivotal role of apolipoprotein A-I. *J Cell Mol Med*. 2010;14(3):608-20.
27. Boekholdt SM, Arsénault BJ, Hovingh GK, Mora S, Pedersen TR, Larosa JC, et al. Levels and changes of HDL cholesterol and apolipoprotein A-I in relation to risk of cardiovascular events among statin-treated patients: a meta-analysis. *Circulation*. 2013;128(14):1504-12.
28. Nedelkov D. Mass Spectrometric Studies of Apolipoprotein Proteoforms and Their Role in Lipid Metabolism and Type 2 Diabetes. *Proteomes*. 2017;5(4):2-7.
29. Gao X, Yuan S, Jayaraman S, Gursky O. Role of apolipoprotein A-II in the structure and remodeling of human high-density lipoprotein (HDL): protein conformational ensemble on HDL. *Biochemistry (Mosc)*. 2012;51(23):4633-41.
30. Boisfer E, Stengel D, Pastier D, Laplaud PM, Dousset N, Ninio E, et al. Antioxidant properties of HDL in transgenic mice overexpressing human apolipoprotein A-II. *J Lipid Res*. 2002;43(5):732-41.
31. Ribas V, Sánchez-Quesada JL, Antón R, Camacho M, Julve J, Escolà-Gil JC, et al. Human apolipoprotein A-II enrichment displaces paraoxonase from HDL and impairs its antioxidant properties: a new mechanism linking HDL protein composition and antiatherogenic potential. *Circ Res*. 2004;95(8):789-97.

32. Yoo J-A, Lee E-Y, Park JY, Lee S-T, Ham S, Cho K-H. Different Functional and Structural Characteristics between ApoA-I and ApoA-4 in Lipid-Free and Reconstituted HDL State: ApoA-4 Showed Less Anti-Atherogenic Activity. *Mol Cells*. 2015;38(6):573-9.
33. Vedhachalam C, Narayanaswami V, Neto N, Forte TM, Phillips MC, Lund-Katz S, et al. The C-terminal lipid-binding domain of apolipoprotein E is a highly efficient mediator of ABCA1-dependent cholesterol efflux that promotes the assembly of high-density lipoproteins. *Biochemistry (Mosc)*. 2007;46(10):2583-93.
34. Gaidukov L, Viji RI, Yacobson S, Rosenblat M, Aviram M, Tawfik DS. ApoE induces serum paraoxonase PON1 activity and stability similar to ApoA-I. *Biochemistry (Mosc)*. 2010;49(3):532-8.
35. Kei AA, Filippatos TD, Tsimihodimos V, Elisaf MS. A review of the role of apolipoprotein C-II in lipoprotein metabolism and cardiovascular disease. *Metabolism*. 2012;61(7):906-21.
36. Christoffersen C, Nielsen LB. Apolipoprotein M: bridging HDL and endothelial function. *Curr Opin Lipidol*. 2013;24(4):295-300.
37. Elsäe S, Ahnström J, Christoffersen C, Hoofnagle AN, Plomgaard P, Heinecke JW, et al. Apolipoprotein M binds oxidized phospholipids and increases the antioxidant effect of HDL. *Atherosclerosis*. 2012;221(1):91-7.
38. Ruiz M, Okada H, Dahlbäck B. HDL-associated ApoM is anti-apoptotic by delivering sphingosine 1-phosphate to S1P1 & S1P3 receptors on vascular endothelium. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):36.
39. Litvinov D, Mahini H, Garelnabi M. Antioxidant and Anti-Inflammatory Role of Paraoxonase 1: Implication in Arteriosclerosis Diseases. *North Am J Med Sci*. 2012;4(11):523-32.
40. Rosenblat M, Vaya J, Shih D, Aviram M. Paraoxonase 1 (PON1) enhances HDL-mediated macrophage cholesterol efflux via the ABCA1 transporter in association with increased HDL binding to the cells: a possible role for lysophosphatidylcholine. *Atherosclerosis*. 2005;179(1):69-77.
41. Ikhlef S, Berrougui H, Kamtchueng Simo O, Zerif E, Khalil A. Human paraoxonase 1 overexpression in mice stimulates HDL cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *PloS One*. 2017;12(3):e0173385.
42. Wang M, Lang X, Cui S, Zou L, Cao J, Wang S, et al. Quantitative assessment of the influence of paraoxonase 1 activity and coronary heart disease risk. *DNA Cell Biol*. 2012;31(6):975-82.
43. Tellis CC, Tselepis AD. The role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis may depend on its lipoprotein carrier in plasma. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1791(5):327-38.
44. Tellis CC, Tselepis AD. Pathophysiological role and clinical significance of lipoprotein-associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) bound to LDL and HDL. *Curr Pharm Des*. 2014;20(40):6256-69.
45. Buijsse B, Lee D-H, Steffen L, Erickson RR, Luepker RV, Jacobs DR, et al. Low Serum Glutathione Peroxidase Activity Is Associated with Increased Cardiovascular Mortality in Individuals with Low HDLc's. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e38901.
46. Fisher EA, Feig JE, Hewing B, Hazen SL, Smith JD. HDL Function, Dysfunction, and Reverse Cholesterol Transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. diciembre de 2012;32(12):2813.
47. Yazdanyar A, Yeang C, Jiang X-C. Role of phospholipid transfer protein in high-density lipoprotein-mediated reverse cholesterol transport. *Curr Atheroscler Rep*. 2011;13(3):242-8.
48. Trajkovska KT, Topuzovska S. High-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport: strategies for raising HDL cholesterol. *Anatol J Cardiol*. 2017;18(2):149-54.
49. Gordon SM, Deng J, Lu LJ, Davidson WS. Proteomic Characterization of Human Plasma High Density Lipoprotein Fractionated by Gel Filtration Chromatography. *J Proteome Res*. 2010;9(10):5239-49.
50. Vaisar T, Pennathur S, Green PS, Gharib SA, Hoofnagle AN, Cheung MC, et al. Shotgun proteomics implicates protease inhibition and complement activation in the antiinflammatory properties of HDL. *J Clin Invest*. 2007;117(3):746-56.
51. Wiesner P, Leidl K, Boettcher A, Schmitz G, Liebisch G. Lipid profiling of FPLC-separated lipoprotein fractions by electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J Lipid Res*. 2009;50(3):574-85.

52. Lee JY, Min HK, Choi D, Moon MH. Profiling of phospholipids in lipoproteins by multiplexed hollow fiber flow field-flow fractionation and nano-flow liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 2010;1217(10):1660-6.
53. Yancey PG, de la Llera-Moya M, Swarnakar S, Monzo P, Klein SM, Connelly MA, et al. High density lipoprotein phospholipid composition is a major determinant of the bi-directional flux and net movement of cellular free cholesterol mediated by scavenger receptor BI. *J Biol Chem*. 2000;275(47):36596-604.
54. Camont L, Lhomme M, Rached F, Le Goff W, Nègre-Salvayre A, Salvayre R, et al. Small, dense high-density lipoprotein-3 particles are enriched in negatively charged phospholipids: relevance to cellular cholesterol efflux, antioxidative, antithrombotic, anti-inflammatory, and antiapoptotic functionalities. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(12):2715-23.
55. Holzer M, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T, El-Gamal D, Binder V, Wadsack C, et al. Uremia alters HDL composition and function. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2011;22(9):1631-41.
56. Helal O, Berrougui H, Loued S, Khalil A. Extra-virgin olive oil consumption improves the capacity of HDL to mediate cholesterol efflux and increases ABCA1 and ABCG1 expression in human macrophages. *Br J Nutr*. 2013;109(10):1844-55.
57. Zerrad-Saadi A, Therond P, Chantepie S, Couturier M, Rye K-A, Chapman MJ, et al. HDL3-mediated inactivation of LDL-associated phospholipid hydroperoxides is determined by the redox status of apolipoprotein A-I and HDL particle surface lipid rigidity: relevance to inflammation and atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(12):2169-75.
58. Guha M, Gao X, Jayaraman S, Gursky O. Correlation of Structural Stability with Functional Remodeling of High-Density Lipoproteins: The Importance of Being Disordered. *Biochemistry (Mosc)*. 2008;47(44):11393-7.
59. Baker PW, Rye KA, Gamble JR, Vadas MA, Barter PJ. Phospholipid composition of reconstituted high density lipoproteins influences their ability to inhibit endothelial cell adhesion molecule expression. *J Lipid Res*. 2000;41(8):1261-7.
60. Kontush A, Lhomme M, Chapman MJ. Unraveling the complexities of the HDL lipidome1. *J Lipid Res*. 2013;54(11):2950-63.
61. Greene DJ, Skeggs JW, Morton RE. Elevated Triglyceride Content Diminishes the Capacity of High Density Lipoprotein to Deliver Cholesteryl Esters via the Scavenger Receptor Class B Type I (SR-BI). *J Biol Chem*. 2001;276(7):4804-11.
62. Christoffersen C, Obinata H, Kumaraswamy SB, Galvani S, Ahnström J, Sevvana M, et al. Endothelium-protective sphingosine-1-phosphate provided by HDL-associated apolipoprotein M. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(23):9613-8.
63. Yu Y, Guo S, Feng Y, Feng L, Cui Y, Song G, et al. Phospholipid transfer protein deficiency decreases the content of S1P in HDL via the loss of its transfer capability. *Lipids*. 2014;49(2):183-90.
64. Levkau B. HDL-S1P: cardiovascular functions, disease-associated alterations, and therapeutic applications. *Front Pharmacol*. 2015;6:243.
65. Poti F, Simoni M, Nofer J-R. Atheroprotective role of high-density lipoprotein (HDL)-associated sphingosine-1-phosphate (S1P). *Cardiovasc Res*. 2014;103(3):395-404.
66. Salazar J, Olivar LC, Ramos E, Chávez-Castillo M, Rojas J, Bermúdez V. Dysfunctional High-Density Lipoprotein: An Innovative Target for Proteomics and Lipidomics. *Cholesterol*. 2015;2015:1-22.
67. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367(22):2089-99.
68. Sirtori CR, Calabresi L, Franceschini G, Baldassarre D, Amato M, Johansson J, et al. Cardiovascular status of carriers of the apolipoprotein A-I(Milano) mutant: the Limone sul Garda study. *Circulation*. 2001;103(15):1949-54.
69. Mackey RH, McTigue KM, Chang YF, Barinas-Mitchell E, Evans RW, Tinker LF, et al. Lipoprotein particles and size, total and high molecular weight adiponectin, and leptin in relation to incident coronary heart disease

- among severely obese postmenopausal women: The Women's Health Initiative Observational Study. *BBA Clin.* 2015;3:243-50.
70. Mackey RH, Greenland P, Goff DC, Lloyd-Jones D, Sibley CT, Mora S. High-density lipoprotein cholesterol and particle concentrations, carotid atherosclerosis, and coronary events: MESA (multi-ethnic study of atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(6):508-16.
 71. Hafiane A, Genest J. High density lipoproteins: Measurement techniques and potential biomarkers of cardiovascular risk. *BBA Clin.* 2015;3:175-88.
 72. Chait A, Han CY, Oram JF, Heinecke JW. Thematic review series: The immune system and atherogenesis. Lipoprotein-associated inflammatory proteins: markers or mediators of cardiovascular disease? *J Lipid Res.* 2005;46(3):389-403.
 73. Kashyap SR, Osme A, Ilchenko S, Golizeh M, Lee K, Wang S, et al. Glycation Reduces the Stability of ApoAI and Increases HDL Dysfunction in Diet-Controlled Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(2):388-96.
 74. Vaisar T, Couzens E, Hwang A, Russell M, Barlow CE, DeFina LF, et al. Type 2 diabetes is associated with loss of HDL endothelium protective functions. *PloS One.* 2018;13(3):e0192616.
 75. Ebtehaj S, Gruppen EG, Parvizi M, Tietge UJF, Dullaart RPF. The anti-inflammatory function of HDL is impaired in type 2 diabetes: role of hyperglycemia, paraoxonase-1 and low grade inflammation. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):132.
 76. Griffiths K, Pazderska A, Ahmed M, McGowan A, Maxwell AP, McEneny J, et al. Type 2 Diabetes in Young Females Results in Increased Serum Amyloid A and Changes to Features of High Density Lipoproteins in Both HDL2 and HDL3. *J Diabetes Res.* 2017;2017:1314864.
 77. Viktorinova A, Jurkovicova I, Fabryova L, Kinova S, Koren M, Stecova A, et al. Abnormalities in the relationship of paraoxonase 1 with HDL and apolipoprotein A1 and their possible connection to HDL dysfunctionality in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;140:174-82.
 78. Apro J, Tietge UJF, Dikkers A, Parini P, Angelin B, Rudling M. Impaired Cholesterol Efflux Capacity of High-Density Lipoprotein Isolated From Interstitial Fluid in Type 2 Diabetes Mellitus-Brief Report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(5):787-91.
 79. Murakami H, Tanabe J, Tamasawa N, Matsumura K, Yamashita M, Matsuki K, et al. Reduction of paraoxonase-1 activity may contribute the qualitative impairment of HDL particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;99(1):30-8.
 80. Kappelle PJWH, de Boer JF, Perton FG, Annema W, de Vries R, Dullaart RPF, et al. Increased LCAT activity and hyperglycaemia decrease the antioxidative functionality of HDL. *Eur J Clin Invest.* 2012;42(5):487-95.
 81. Brinck JW, Thomas A, Lauer E, Jornayvaz FR, Brulhart-Meynet M-C, Prost J-C, et al. Diabetes Mellitus Is Associated With Reduced High-Density Lipoprotein Sphingosine-1-Phosphate Content and Impaired High-Density Lipoprotein Cardiac Cell Protection Significance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(5):817-24.
 82. Amigó N, Mallol R, Heras M, Martínez-Hervás S, Blanco Vaca F, Escolà-Gil JC, et al. Lipoprotein hydrophobic core lipids are partially extruded to surface in smaller HDL: «Herniated» HDL, a common feature in diabetes. *Sci Rep.* 2016;6:19249.
 83. Annema W, Nijstad N, Tölle M, de Boer JF, Buijs RVC, Heeringa P, et al. Myeloperoxidase and serum amyloid A contribute to impaired in vivo reverse cholesterol transport during the acute phase response but not group IIA secretory phospholipase A(2). *J Lipid Res.* 2010;51(4):743-54.
 84. G HB, Rao VS, Kakkar VV. Friend Turns Foe: Transformation of Anti-Inflammatory HDL to Proinflammatory HDL during Acute-Phase Response. *Cholesterol.* 2011;2011:274629.
 85. van Leuven SI, Hezemans R, Levels JH, Snoek S, Stokkers PC, Hovingh GK, et al. Enhanced atherogenesis and altered high density lipoprotein in patients with Crohn's disease. *J Lipid Res.* 2007;48(12):2640-6.
 86. Kim J-Y, Lee E-Y, Park JK, Song YW, Kim J-R, Cho K-H. Patients with Rheumatoid Arthritis Show Altered Lipoprotein Profiles with Dysfunctional High-Density Lipoproteins that Can Exacerbate Inflammatory and Atherogenic Process. *PLoS ONE.* 2016;11(10):e0164564.

87. McMahon M, Grossman J, Skaggs B, Fitzgerald J, Sahakian L, Ragavendra N, et al. Dysfunctional proinflammatory high-density lipoproteins confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;60(8):2428-37.
88. Smith JD. Dysfunctional HDL as a diagnostic and therapeutic target. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(2):151-5.
89. Shao B, Pennathur S, Heinecke JW. Myeloperoxidase targets apolipoprotein A-I, the major high density lipoprotein protein, for site-specific oxidation in human atherosclerotic lesions. *J Biol Chem.* 2012;287(9):6375-86.
90. Zheng L, Nukuna B, Brennan M-L, Sun M, Goormastic M, Settle M, et al. Apolipoprotein A-I is a selective target for myeloperoxidase-catalyzed oxidation and functional impairment in subjects with cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 2004;114(4):529-41.
91. Bergt C, Pennathur S, Fu X, Byun J, O'Brien K, McDonald TO, et al. The myeloperoxidase product hypochlorous acid oxidizes HDL in the human artery wall and impairs ABCA1-dependent cholesterol transport. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(35):13032-7.
92. Shao B, Tang C, Heinecke JW, Oram JF. Oxidation of apolipoprotein A-I by myeloperoxidase impairs the initial interactions with ABCA1 required for signaling and cholesterol export. *J Lipid Res.* julio de 2010;51(7):1849-58.
93. Zheng L, Settle M, Brubaker G, Schmitt D, Hazen SL, Smith JD, et al. Localization of Nitration and Chlorination Sites on Apolipoprotein A-I Catalyzed by Myeloperoxidase in Human Atheroma and Associated Oxidative Impairment in ABCA1-dependent Cholesterol Efflux from Macrophages. *J Biol Chem.* 2005;280(1):38-47.
94. Wu Z, Wagner MA, Zheng L, Parks JS, Shy JM, Smith JD, et al. The refined structure of nascent HDL reveals a key functional domain for particle maturation and dysfunction. *Nat Struct Mol Biol.* 2007;14(9):861-8.
95. Shao B, Cavigliolo G, Brot N, Oda MN, Heinecke JW. Methionine oxidation impairs reverse cholesterol transport by apolipoprotein A-I. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(34):12224-9.
96. Huang Y, Wu Z, Riwanto M, Gao S, Levison BS, Gu X, et al. Myeloperoxidase, paraoxonase-1, and HDL form a functional ternary complex. *J Clin Invest.* 2013;123(9):3815-28.
97. Undurti A, Huang Y, Lupica JA, Smith JD, DiDonato JA, Hazen SL. Modification of High Density Lipoprotein by Myeloperoxidase Generates a Pro-inflammatory Particle. *J Biol Chem.* 2009;284(45):30825-35.
98. Yao S, Tian H, Zhao L, Li J, Yang L, Yue F, et al. Oxidized high density lipoprotein induces macrophage apoptosis via toll-like receptor 4-dependent CHOP pathway. *J Lipid Res.* 2017;58(1):164-77.
99. Yassine HN, Jackson AM, Reaven PD, Nedelkov D, Nelson RW, Lau SS, et al. The Application of Multiple Reaction Monitoring to Assess Apo A-I Methionine Oxidations in Diabetes and Cardiovascular Disease. *Transl Proteomics.* 2014;4-5:18-24.
100. Jelić-Knezović N, Galijašević S, Lovrić M, Vasilj M, Selak S, Mikulić I. Levels of Nitric Oxide Metabolites and Myeloperoxidase in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin Therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* 2018;
101. Wiersma JJ, Meuwese MC, van Miert JN, Kastelein A, Tijssen JGP, Piek JJ, et al. Diabetes mellitus type 2 is associated with higher levels of myeloperoxidase. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2008;14(8):CR406-410.
102. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J Physiol Pharmacol Off J Korean Physiol Soc Korean Soc Pharmacol.* 2014;18(1):1-14.
103. Passarelli M, Tang C, McDonald TO, O'Brien KD, Gerrity RG, Heinecke JW, et al. Advanced glycation end product precursors impair ABCA1-dependent cholesterol removal from cells. *Diabetes.* 2005;54(7):2198-205.
104. Hoang A, Murphy AJ, Coughlan MT, Thomas MC, Forbes JM, O'Brien R, et al. Advanced glycation of apolipoprotein A-I impairs its anti-atherogenic properties. *Diabetologia.* 2007;50(8):1770-9.
105. Nobecourt E, Davies MJ, Brown BE, Curtiss LK, Bonnet DJ, Charlton F, et al. The impact of glycation on apolipoprotein A-I structure and its ability to activate lecithin:cholesterol acyltransferase. *Diabetologia.* 2007;50(3):643-53.

106. Nobécourt E, Tabet F, Lambert G, Puranik R, Bao S, Yan L, et al. Nonenzymatic glycation impairs the antiinflammatory properties of apolipoprotein A-I. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(4):766-72.
107. Tong X, Lv P, Mathew AV, Liu D, Niu C, Wang Y, et al. The compensatory enrichment of sphingosine -1-phosphate harbored on glycated high-density lipoprotein restores endothelial protective function in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:82.
108. Bacchetti T, Masciangelo S, Armeni T, Bicchiera V, Ferretti G. Glycation of human high density lipoprotein by methylglyoxal: effect on HDL-paonoxonase activity. *Metabolism.* 2014;63(3):307-11.
109. Shen Y, Ding FH, Sun JT, Pu LJ, Zhang RY, Zhang Q, et al. Association of elevated apoA-I glycation and reduced HDL-associated paonoxonase1, 3 activity, and their interaction with angiographic severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:52.
110. Du Q, Qian M-M, Liu P-L, Zhang L, Wang Y, Liu D-H. Glycation of high-density lipoprotein triggers oxidative stress and promotes the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells. *J Geriatr Cardiol JGC.* julio de 2017;14(7):473-80.
111. Eklund KK, Niemi K, Kovanen PT. Immune functions of serum amyloid A. *Crit Rev Immunol.* 2012;32(4):335-48.
112. Zewinger S, Drechsler C, Kleber ME, Dressel A, Riffel J, Triem S, et al. Serum amyloid A: high-density lipoproteins interaction and cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2015;36(43):3007-16.
113. Anderberg RJ, Meek RL, Hudkins KL, Cooney SK, Alpers CE, Leboeuf RC, et al. Serum amyloid A and inflammation in diabetic kidney disease and podocytes. *Lab Invest J Tech Methods Pathol.* 2015;95(3):250-62.
114. Dieter BP, McPherson SM, Afkarian M, de Boer IH, Mehrotra R, Short R, et al. Serum amyloid a and risk of death and end-stage renal disease in diabetic kidney disease. *J Diabetes Complications.* 2016;30(8):1467-72.
115. Tölle M, Huang T, Schuchardt M, Jankowski V, Prüfer N, Jankowski J, et al. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory capacity by accumulation of pro-inflammatory-serum amyloid A. *Cardiovasc Res.* 2012;94(1):154-62.
116. Mao JY, Sun JT, Yang K, Shen WF, Lu L, Zhang RY, et al. Serum amyloid A enrichment impairs the anti-inflammatory ability of HDL from diabetic nephropathy patients. *J Diabetes Complications.* 2017;31(10):1538-43.
117. Cai L, de Beer MC, de Beer FC, van der Westhuyzen DR. Serum amyloid A is a ligand for scavenger receptor class B type I and inhibits high density lipoprotein binding and selective lipid uptake. *J Biol Chem.* 2005;280(4):2954-61.
118. Vaisar T, Tang C, Babenko I, Hutchins P, Wimberger J, Suffredini AF, et al. Inflammatory remodeling of the HDL proteome impairs cholesterol efflux capacity. *J Lipid Res.* 2015;56(8):1519-30.
119. Han CY, Tang C, Guevara ME, Wei H, Wietecha T, Shao B, et al. Serum amyloid A impairs the antiinflammatory properties of HDL. *J Clin Invest.* 2016;126(1):266-81.
120. Chiba T, Chang MY, Wang S, Wight TN, McMillen TS, Oram JF, et al. Serum amyloid A facilitates the binding of high-density lipoprotein from mice injected with lipopolysaccharide to vascular proteoglycans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(6):1326-32.
121. Pruzanski W, Stefanski E, de Beer FC, de Beer MC, Ravandi A, Kuksis A. Comparative analysis of lipid composition of normal and acute-phase high density lipoproteins. *J Lipid Res.* 2000;41(7):1035-47.
122. Holzer M, Wolf P, Curcic S, Birner-Gruenberger R, Weger W, Inzinger M, et al. Psoriasis alters HDL composition and cholesterol efflux capacity. *J Lipid Res.* 2012;53(8):1618-24.
123. Papathanasiou A, Kostara C, Cung M-T, Seferiadis K, Elisaf M, Bairaktari E, et al. Analysis of the composition of plasma lipoproteins in patients with extensive coronary heart disease using 1H NMR spectroscopy. *Hell J Cardiol HJC Hell Kardiologike Epitheorese.* 2008;49(2):72-8.
124. Kostara CE, Papathanasiou A, Psychogios N, Cung MT, Elisaf MS, Goudevenos J, et al. NMR-based lipidomic analysis of blood lipoproteins differentiates the progression of coronary heart disease. *J Proteome Res.* 2014;13(5):2585-98.

125. Lee CY, Lesimple A, Denis M, Vincent J, Larsen A, Mamer O, et al. Increased sphingomyelin content impairs HDL biogenesis and maturation in human Niemann-Pick disease type B. *J Lipid Res.* 2006;47(3):622-32.
126. Nobécourt E, Jacqueminet S, Hansel B, Chantepie S, Grimaldi A, Chapman MJ, et al. Defective antioxidative activity of small dense HDL3 particles in type 2 diabetes: relationship to elevated oxidative stress and hyperglycaemia. *Diabetologia.* marzo de 2005;48(3):529-38.
127. Park K-H, Shin D-G, Kim J-R, Hong J-H, Cho K-H. The functional and compositional properties of lipoproteins are altered in patients with metabolic syndrome with increased cholesteryl ester transfer protein activity. *Int J Mol Med.* 2010;25(1):129-36.
128. Ståhlman M, Fagerberg B, Adiels M, Ekroos K, Chapman JM, Kontush A, et al. Dyslipidemia, but not hyperglycemia and insulin resistance, is associated with marked alterations in the HDL lipidome in type 2 diabetic subjects in the DIWA cohort: impact on small HDL particles. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1831(11):1609-17.
129. Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism.* 2014;63(12):1469-79.
130. Attia N, Nakbi A, Smaoui M, Chaaba R, Moulin P, Hammami S, et al. Increased phospholipid transfer protein activity associated with the impaired cellular cholesterol efflux in type 2 diabetic subjects with coronary artery disease. *Tohoku J Exp Med.* 2007;213(2):129-37.
131. Kuwano T, Bi X, Cipollari E, Yasuda T, Lagor WR, Szapary HJ, et al. Overexpression and deletion of phospholipid transfer protein reduce HDL mass and cholesterol efflux capacity but not macrophage reverse cholesterol transport. *J Lipid Res.* 2017;58(4):731-41.
132. Pirillo A, Uboldi P, Bolego C, Kuhn H, Catapano AL. The 15-lipoxygenase-modified high density lipoproteins 3 fail to inhibit the TNF-alpha-induced inflammatory response in human endothelial cells. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2008;181(4):2821-30.
133. Rached F, Lhomme M, Camont L, Gomes F, Dauteuille C, Robillard P, et al. Defective functionality of small, dense HDL3 subpopulations in ST segment elevation myocardial infarction: Relevance of enrichment in lysophosphatidylcholine, phosphatidic acid and serum amyloid A. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1851(9):1254-61.
134. Morgantini C, Natali A, Boldrini B, Imaizumi S, Navab M, Fogelman AM, et al. Anti-inflammatory and Antioxidant Properties of HDLs Are Impaired in Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2011;60(10):2617-23.
135. Prüfer N, Kleuser B, van der Giet M. The role of serum amyloid A and sphingosine-1-phosphate on high-density lipoprotein functionality. *Biol Chem.* junio de 2015;396(6-7):573-83.
136. Blanco-Rojo R, Perez-Martinez P, Lopez-Moreno J, Martinez-Botas J, Delgado-Lista J, van-Ommen B, et al. HDL cholesterol efflux normalised to apoA-I is associated with future development of type 2 diabetes: from the CORDIOPREV trial. *Sci Rep.* 2017;7(1):12499.
137. Kruit JK, Brunham LR, Verchere CB, Hayden MR. HDL and LDL cholesterol significantly influence beta-cell function in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Lipidol.* 2010;21(3):178-85.
138. Brahimaj A, Ligthart S, Ghanbari M, Ikram MA, Hofman A, Franco OH, et al. Novel inflammatory markers for incident pre-diabetes and type 2 diabetes: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol.* 2017;32(3):217-26.
139. Grossmann V, Schmitt VH, Zeller T, Panova-Noeva M, Schulz A, Laubert-Reh D, et al. Profile of the Immune and Inflammatory Response in Individuals With Prediabetes and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 1 de julio de 2015;38(7):1356-64.
140. Rosenson RS, Brewer HB, Chapman MJ, Fazio S, Hussain MM, Kontush A, et al. HDL Measures, Particle Heterogeneity, Proposed Nomenclature, and Relation to Atherosclerotic Cardiovascular Events. *Clin Chem.* 2011;57(3):392-410.
141. Asztalos BF, Tani M, Schaefer EJ. Metabolic and functional relevance of HDL subspecies. *Curr Opin Lipidol.* 2011;22(3):176-85.
142. Davidson WS, Silva RAGD, Chantepie S, Lagor WR, Chapman MJ, Kontush A. Proteomic analysis of defined HDL subpopulations reveals particle-specific protein clusters: relevance to antioxidative function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(6):870-6.

143. Joshi PH, Toth PP, Lirette ST, Griswold ME, Massaro JM, Martin SS, et al. Association of high-density lipoprotein subclasses and incident coronary heart disease: The Jackson Heart and Framingham Offspring Cohort Studies. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(1):41-9.
144. Martin SS, Khokhar AA, May HT, Kulkarni KR, Blaha MJ, Joshi PH, et al. HDL cholesterol subclasses, myocardial infarction, and mortality in secondary prevention: the Lipoprotein Investigators Collaborative. *Eur Heart J.* 2015;36(1):22-30.
145. Superko HR, Pendyala L, Williams PT, Momary KM, King SB, Garrett BC. High-density lipoprotein subclasses and their relationship to cardiovascular disease. *J Clin Lipidol.* 2012;6(6):496-523.
146. Yassine H, Borges CR, Schaab MR, Billheimer D, Stump C, Reaven P, et al. Mass Spectrometric Immunoassay and Multiple Reaction Monitoring as Targeted MS-based Quantitative Approaches in Biomarker Development: Potential Applications to Cardiovascular Disease and Diabetes. *Proteomics Clin Appl.* 2013;7(0):528-40.
147. Kones R. Molecular sources of residual cardiovascular risk, clinical signals, and innovative solutions: relationship with subclinical disease, undertreatment, and poor adherence: implications of new evidence upon optimizing cardiovascular patient outcomes. *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:617-70.
148. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011;365(24):2255-67.
149. Tsunoda F, Asztalos IB, Horvath KV, Steiner G, Schaefer EJ, Asztalos BF. Fenofibrate, HDL, and cardiovascular disease in Type-2 diabetes: The DAIS trial. *Atherosclerosis.* abril de 2016;247:35-9.
150. Ridker PM, Genest J, Boekholdt SM, Libby P, Gotto AM, Nordestgaard BG, et al. HDL cholesterol and residual risk of first cardiovascular events after treatment with potent statin therapy: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet Lond Engl.* 2010;376(9738):333-9.
151. Batuca JR, Amaral MC, Favas C, Paula FS, Ames PRJ, Papoila AL, et al. Extended-release niacin increases anti-apolipoprotein A-I antibodies that block the antioxidant effect of high-density lipoprotein-cholesterol: the EXPLORE clinical trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(5):1002-10.
152. Antiochos P, Marques-Vidal P, Virzi J, Pagano S, Satta N, Bastardot F, et al. Association between anti-apolipoprotein A-I antibodies and cardiovascular disease in the general population. Results from the CoLaus study. *Thromb Haemost.* 2016;116(4):764-71.
153. HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Hopewell JC, Chen F, Wallendszus K, Stevens W, et al. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1217-27.
154. Filippatos TD, Kei A, Elisaf MS. Anacetrapib, a New CETP Inhibitor: The New Tool for the Management of Dyslipidemias? *Diseases.* 2017;5(4).
155. He B, Zhao S, Peng Z. Effects of cigarette smoking on HDL quantity and function: implications for atherosclerosis. *J Cell Biochem.* 2013;114(11):2431-6.
156. Roberts CK, Ng C, Hama S, Eliseo AJ, Barnard RJ. Effect of a short-term diet and exercise intervention on inflammatory/anti-inflammatory properties of HDL in overweight/obese men with cardiovascular risk factors. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2006;101(6):1727-32.
157. Daniels J-A, Mulligan C, McCance D, Woodside JV, Patterson C, Young IS, et al. A randomised controlled trial of increasing fruit and vegetable intake and how this influences the carotenoid concentration and activities of PON-1 and LCAT in HDL from subjects with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:16.
158. Sarzynski MA, Ruiz-Ramie JJ, Barber JL, Slentz CA, Apolzan JW, McGarrah RW, et al. Effects of Increasing Exercise Intensity and Dose on Multiple Measures of HDL (High-Density Lipoprotein) Function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* abril de 2018;38(4):943-52.
159. Zhu Y, Huang X, Zhang Y, Wang Y, Liu Y, Sun R, et al. Anthocyanin supplementation improves HDL-associated paraoxonase 1 activity and enhances cholesterol efflux capacity in subjects with hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):561-9.

160. Kashyap S, Kheniser K, Li L, Bena J, Kasumov T. The therapeutic efficacy of intensive medical therapy in ameliorating high-density lipoprotein dysfunction in subjects with type two diabetes. *Lipids Health Dis.* 2016;15(1):141.
161. Chyu K-Y, Shah PK. HDL/ApoA-1 infusion and ApoA-1 gene therapy in atherosclerosis. *Front Pharmacol.* 2015;6(187):1-9.
162. Darabi M, Guillas-Baudouin I, Le Goff W, Chapman MJ, Kontush A. Therapeutic applications of reconstituted HDL: When structure meets function. *Pharmacol Ther.* 2016;157:28-42.
163. Kootte RS, Smits LP, van der Valk FM, Dasseux J-L, Keyserling CH, Barbaras R, et al. Effect of open-label infusion of an apoA-I-containing particle (CER-001) on RCT and artery wall thickness in patients with FHA. *J Lipid Res.* 2015;56(3):703-12.
164. Easton R, Gille A, D'Andrea D, Davis R, Wright SD, Shear C. A multiple ascending dose study of CSL112, an infused formulation of ApoA-I. *J Clin Pharmacol.* 2014;54(3):301-10.
165. Hovingh GK, Smits LP, Stefanutti C, Soran H, Kwok S, de Graaf J, et al. The effect of an apolipoprotein A-I-containing high-density lipoprotein-mimetic particle (CER-001) on carotid artery wall thickness in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: The Modifying Orphan Disease Evaluation (MODE) study. *Am Heart J.* 2015;169(5):736-742.e1.
166. Zheng KH, van der Valk FM, Smits LP, Sandberg M, Dasseux J-L, Baron R, et al. HDL mimetic CER-001 targets atherosclerotic plaques in patients. *Atherosclerosis.* 2016;251:381-8.
167. Brulhart-Meynet M-C, Braunersreuther V, Brinck J, Montecucco F, Prost J-C, Thomas A, et al. Improving Reconstituted HDL Composition for Efficient Post-Ischemic Reduction of Ischemia Reperfusion Injury. *PLoS ONE* [Internet]. 17 de marzo de 2015 [citado 21 de junio de 2018];10(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4362758/>
168. Patel S, Drew BG, Nakhla S, Duffy SJ, Murphy AJ, Barter PJ, et al. Reconstituted high-density lipoprotein increases plasma high-density lipoprotein anti-inflammatory properties and cholesterol efflux capacity in patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(11):962-71.
169. Smith JD. Apolipoprotein A-I and its mimetics for the treatment of atherosclerosis. *Curr Opin Investig Drugs Lond Engl* 2000. September;11(9):989.
170. Reddy ST, Navab M, Anantharamaiah GM, Fogelman AM. Searching for a successful HDL-based treatment strategy. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Biol Lipids.* 2014;1841(1):162-7.
171. Dunbar RL, Movva R, Bloedon LT, Duffy D, Norris RB, Navab M, et al. Oral Apolipoprotein A - I Mimetic D - 4F Lowers HDL - Inflammatory Index in High - Risk Patients: A First - in - Human Multiple - Dose, Randomized Controlled Trial. *Clin Transl Sci.* 2017;10(6):455-69.
172. Chattopadhyay A, Navab M, Hough G, Gao F, Meriwether D, Grijalva V, et al. A novel approach to oral apoA-I mimetic therapy. *J Lipid Res.* abril de 2013;54(4):995-1010.
173. Vaessen SFC, Veldman RJ, Comijn EM, Snapper J, Sierts JA, van den Oever K, et al. AAV gene therapy as a means to increase apolipoprotein (Apo) A-I and high-density lipoprotein-cholesterol levels: correction of murine ApoA-I deficiency. *J Gene Med.* 2009;11(8):697-707.
174. Wang L, Sharifi BG, Pan T, Song L, Yukht A, Shah PK. Bone marrow transplantation shows superior atheroprotective effects of gene therapy with apolipoprotein A-I Milano compared with wild-type apolipoprotein A-I in hyperlipidemic mice. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(7):1459-68.
175. Wang L, Tian F, Arias A, Yang M, Sharifi BG, Shah PK. Comparative Effects of Diet-Induced Lipid Lowering Versus Lipid Lowering Along With Apo A-I Milano Gene Therapy on Regression of Atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2016;21(3):320-8.
176. Gordts SC, Muthuramu I, Nefyodova E, Jacobs F, Van Craeyveld E, De Geest B. Beneficial effects of selective HDL-raising gene transfer on survival, cardiac remodelling and cardiac function after myocardial infarction in mice. *Gene Ther.* 2013;20(11):1053-61.

177. Amin R, Muthuramu I, Aboumsallem JP, Mishra M, Jacobs F, De Geest B. Selective HDL-Raising Human Apo A-I Gene Therapy Counteracts Cardiac Hypertrophy, Reduces Myocardial Fibrosis, and Improves Cardiac Function in Mice with Chronic Pressure Overload. *Int J Mol Sci.* 2017;18(9).
178. Van Craeyveld E, Gordts S, Jacobs F, De Geest B. Gene therapy to improve high-density lipoprotein metabolism and function. *Curr Pharm Des.* 2010;16(13):1531-44.