

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

LDL OXIDADA Y LA ATEROSCLEROSIS

*Carlos Carvajal Carvajal**

RESUMEN:

El término LDL oxidada es utilizado para describir una amplia variedad de preparaciones de LDL que han sido modificadas *ex vivo* bajo condiciones definidas o aisladas de fuentes biológicas.

La oxidación de la partícula de LDL es un proceso complejo en el cual la proteína y los lípidos constituyentes sufren cambios oxidativos originando productos complejos.

La LDL oxidada juega un papel clave en la iniciación y la progresión de la aterogénesis caracterizada por una inflamación crónica, la acumulación de lípidos y modificaciones de las células vasculares en la pared arterial. A diferencia de las LDL nativas, las LDL oxidadas no son reconocidas por los receptores de LDL y más bien son captadas en una forma no regulada por receptores scavenger en las células vasculares. Este proceso lleva a la acumulación de colesterol en la pared vascular originando las células espumosas, características de la lesión aterosclerótica.

Niveles aumentados de LDL oxidada han sido demostrados en pacientes con enfermedad arterial coronaria (CAD) y sugieren que el nivel plasmático de la LDL oxidada puede ser un marcador de CAD.

PALABRAS CLAVES:

Aterosclerosis, colesterol, lipoproteína de baja densidad oxidada.

ABSTRACT:

The term "oxidized LDL" is used to describe a wide variety of LDL preparations that have oxidatively modified *ex vivo* under defined conditions, or isolated from biological sources.

The oxidation of LDL is a complex process during which the protein and the lipids undergo oxidative changes and form complex products.

Ox-LDL is believed to play a key role in the initiation and progression of atherogenesis characterized by chronic inflammation, accumulation of lipids and vascular cell modifications in the arterial wall. Unlike native LDLs, ox-LDLs are not recognized by the LDL receptors, but are taken up in a non-regulated manner by the scavenger receptors in vascular cells. This process leads to the accumulation of cholesterol in the vascular cells, forming foam cells, the hallmark of the atherosclerosis lesion.

Increased levels of oxidized LDL have been demonstrated in patients with coronary artery disease and it suggests that the plasma level of oxidized LDL may be a marker of coronary artery disease (CAD).

KEY WORDS:

Atherosclerosis, cholesterol, oxidized low density lipoprotein.

* *Microbiólogo Especialista en Química Clínica. Laboratorio Clínico, Hospital de Guápiles.*

Recibido para publicación el 20 de noviembre de 2014

Aceptado el 10 de diciembre de 2014

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares debidas a la aterosclerosis constituyen la principal causa de mortalidad a nivel mundial. Además, las personas que las sufren presentan una menor calidad de vida^(1,2). Se han identificado una serie de factores de riesgo para padecer de estas enfermedades entre los que se incluyen edad, sexo, fumado de tabaco, dieta aterogénica, sedentarismo, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia. Todos estos factores promueven el desarrollo de la aterogénesis⁽³⁾.

Dentro de las dislipidemias se cuentan un valor disminuido de colesterol-HDL y un valor aumentado de triglicéridos y de colesterol-LDL. No obstante en los últimos años se ha prestado especial atención a las LDL modificadas, y en especial a las LDL oxidadas, como un factor de promoción de la aterogénesis.

Debido a la importancia creciente de esta lipoproteína modificada este artículo tiene como objetivo presentar una revisión de las LDL oxidadas para mejorar el conocimiento de las mismas y del proceso de aterogénesis.

DEFINICIÓN DE LDL OXIDADA.

El término LDL oxidada (LDLox) se refiere a una amplia gama de preparaciones de LDL que han sido modificadas *ex vivo* bajo condiciones definidas, o aisladas de fuentes biológicas y que tienen en común la generación o presencia de una partícula oxidada.

Las preparaciones de las LDL oxidadas pueden dividirse en dos categorías principales: LDL mínimamente modificada (MM-LDL), que difiere químicamente de la LDL no modificada, pero que es todavía reconocida por el receptor de LDL, pero no por la mayoría de los receptores "scavengers". La segunda categoría es la LDL oxidada totalmente o significativamente (LDLox), que no es reconocida por el receptor de LDL, pero sí por una variedad de receptores "scavengers". Cada categoría constituye un grupo heterogéneo de partículas que difieren entre sí en su composición y en sus efectos biológicos^(4,5).

Aún bajo condiciones idénticas utilizadas para oxidar a la LDL *in vitro* los productos pueden diferir significativamente, dependiendo de la composición de ácidos grasos y del estado antioxidante de la preparación de LDL original. Debe recordarse que la LDL constituye una población heterogénea con respecto a su composición lipídica y esto resultará también en una producción de LDLox heterogénea.

No hay un método de referencia para preparar LDLox *in vitro* y las preparaciones aisladas de tejidos difieren significativamente de laboratorio a laboratorio en su composición y en sus efectos biológicos y por tanto el principal problema de comparar resultados de estudios de LDLox de diferentes laboratorios es la heterogeneidad de las preparaciones empleadas. La composición química detallada de las LDLox utilizadas casi nunca es reportada y ante la gran variedad de LDLox utilizadas la comparación de resultados se vuelve poco confiable.

La gran heterogeneidad de productos bioactivos a partir de la peroxidación lipídica hace prácticamente imposible asociar una determinada respuesta biológica con un determinado componente de la partícula oxidada⁽⁶⁾.

Algunos investigadores han intentado evitar este último obstáculo utilizando LDL nativas enriquecidas artificialmente con una única especie química oxidada y derivada del colesterol esterificado. Evidentemente logran generar una LDLox de composición química definida en su componente oxidado, aunque posiblemente están generando una partícula oxidada básica que no tiene la complejidad de las LDLox producidas naturalmente.

Las preparaciones de LDLox comprenden un amplio grupo de partículas que difieren en su composición lipídica, modificación proteica, grado de degradación y actividades biológicas. Lo anterior permite comprender que la verdadera naturaleza de la LDLox presente fisiológicamente ha sido difícil de establecer.

Hay un grupo de LDL electronegativa o negativa (también llamada L5) aislada del plasma humano por diferentes métodos y que parece compartir varias características de las LDLox (bajo contenido de vitamina E, reducida afinidad por el receptor de LDL, unión al receptor LOX-1 y varios efectos biológicos como la estimulación de la liberación de citoquinas inflamatorias por parte de leucocitos y de células endoteliales)⁽⁵⁾.

ORIGEN Y COMPOSICIÓN DE LAS LDLox *IN VIVO*

Se piensa que la mayoría de la oxidación de las LDL ocurre en el espacio subendotelial de las arterias, donde dichas partículas pueden ser retenidas por los proteoglicanos y la concentración de sustancias antioxidantes es mucho menor que en el plasma. En el plasma hay abundancia de sustancias antioxidantes tales como tocoferol, ascorbato, ácido úrico, albúmina y apolipoproteínas. No obstante, cantidades pequeñas de LDLox pueden ser detectadas en el plasma normal y su concentración aumenta en varias enfermedades como diabetes, enfermedad renal y enfermedad coronaria⁽⁷⁾.

Muchos mecanismos existen *in vivo* capaces de oxidar a las LDL incluyendo los metales de transición (hierro y cobre), y diferentes sistemas enzimáticos como lipooxigenasas, ceruloplasmina, mieloperoxidasa, NADPH oxidasa y óxido nítrico sintetasa⁽⁸⁻¹²⁾. Los investigadores Satchell y Leake incluso demostraron que la LDL puede ser oxidada intracelularmente en los lisosomas de los macrófagos⁽¹³⁾.

La oxidación de las LDL podría tener lugar en los sitios de inflamación a causa de la infiltración de los macrófagos/monocitos. En la pared arterial por efecto de un estado inflamatorio crónico se generan radicales libres y oxidantes no radicales por acción de las enzimas citadas anteriormente y que podrían estar implicados en la oxidación de las LDL. Los radicales libres oxidan de preferencia los ácidos grasos poliinsaturados y los productos oxidados de estos ácidos grasos reaccionarían con la proteína Apo B 100 presente en las LDL. Los oxidantes no radicales como el peróxido de hidrógeno, hipoclorito y peroxinitrito modificarían la proteína directamente (especialmente en sus residuos de cisteína, metionina y tirosina). No obstante, los agentes oxidantes citados no actuarían aisladamente sino que probablemente actuarían en forma concertada o escalonadamente para originar una LDL totalmente oxidada *in vivo*.

La oxidación de la LDL es un proceso complejo durante el cual tanto la fracción proteica y la lipídica sufren cambios oxidativos y originan productos complejos. Parthasarathy y colegas dan cuenta de la gran variedad de productos que se pueden originar por oxidación de los componentes de la LDL. Los ácidos grasos pueden originar peróxidos (ej. ácido 13-hidroperoxilinoico), hidroperóxidos (ej. el ácido 13-hidroxilinoico), productos similares a las prostaglandinas (isoprostanos), aldehídos (ej. malonaldehído) e hidrocarburos. También se pueden originar productos de oxidación del colesterol, la lisofosfatidilcolina y otras modificaciones oxidativas de los fosfolípidos. La oxidación proteica origina fragmentos proteicos, carbonilos proteicos, modificaciones en diversos aminoácidos (cisteína, metionina, histidina, lisina, arginina, triptófano y tirosina), productos o aductos lípido-proteína que pueden ser catalogados como lipofuscinas. A su vez los cambios oxidativos generan cambios en algunas propiedades de la partícula: densidad aumentada, aumento de la carga negativa y pérdida de actividades enzimáticas⁽¹⁴⁾.

ATEROSCLEROSIS

La aterosclerosis (AT) es una enfermedad multifactorial que involucra inflamación crónica a lo largo de todo el proceso. La aterosclerosis se localiza en la capa íntima de las arterias de mediano y gran calibre y especialmente donde los vasos se dividen. La activación o disfunción del endotelio, con expresión de moléculas de adhesión en su superficie, parece ser el primer evento temprano en la AT y permite la adhesión de leucocitos (monocitos y linfocitos especialmente) al endotelio y su posterior paso a la íntima. El endotelio activado también permite el paso de lipoproteínas, especialmente de la lipoproteína de baja densidad (LDL) a la íntima. La LDL penetra en la íntima en los estadios iniciales de la AT, se une a la matriz de proteoglicanos y de ese modo puede sufrir diversas modificaciones que la vuelven proaterogénica. Entre las modificaciones se incluyen oxidaciones que originan las LDL ox. Los monocitos dentro de la íntima se transforman en macrófagos y por medio de receptores “scavenger”, incluyendo CD36, captan las LDL modificadas hasta transformarse en células espumosas. Diversas citoquinas producidas por los linfocitos T amplifican la respuesta inflamatoria y ocasionan la migración y la replicación de las células de músculo liso presentes en la capa media arterial

hacia la íntima. Estas últimas células cambian su fenotipo y se vuelven células productoras de la matriz extracelular. La placa ateromatosa se desarrolla por el paso y acumulación progresiva de LDL, monocitos, linfocitos y células de músculo liso y se produce una cubierta fibrosa por la producción de una matriz extracelular. El centro de la placa en un estadio avanzado sufre apoptosis originando un centro necrótico rico en ésteres de colesterol extracelulares. También se desarrollan microvasos dando lugar a un remodelamiento de la placa. Los macrófagos presentes en la lesión pueden secretar metaloproteasas que al destruir componentes de la matriz extracelular debilitan la capa fibrosa y vuelven la placa inestable, susceptible de sufrir rupturas o fisuras. La ruptura o fisura de la placa expone el contenido procoagulante, incluyendo el Factor Tisular, que al contacto con los componentes de la coagulación desencadena el proceso de la coagulación que puede terminar por obstruir el flujo circulatorio por la región y originando un evento isquémico por trombosis⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

IMPLICACIÓN DE LA LDLox EN LA ATEROSCLEROSIS

Presencia de LDLox en las placas ateromatosas.

Las LDLox se encuentran en lesiones ateroscleróticas y son detectadas por medio de inmunohistoquímica, mediante el uso de anticuerpos contra las LDL oxidada usando modelos animales y humanos⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Activación/disfunción de las células endoteliales.

El evento más temprano en la aterogénesis es la activación o disfunción de las células endoteliales. El daño al endotelio inicia una serie de eventos o procesos que promueven la aterosclerosis y que incluyen un aumento de la permeabilidad endotelial, la agregación plaquetaria, la adhesión de leucocitos y la generación de citoquinas inflamatorias. La producción o actividad disminuida del óxido nítrico (NO) es uno de los primeros signos de la aterosclerosis. El NO tiene múltiples funciones y muchas de ellas son antiaterogénicas y antitrombóticas: inhibe la adherencia y la agregación plaquetaria, la adhesión y migración leucocitaria, la proliferación de células de músculo liso vascular y previene la oxidación de las LDL⁽²¹⁾. Wang y colaboradores utilizando endotelio proveniente de arteriolas de cerdos han descubierto que la LDLox incrementa la actividad de la enzima Arginasa I que utiliza mayor cantidad de arginina y de ese modo disminuiría la producción de óxido nítrico por la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS)⁽²²⁾.

La LDLox existe *in vivo* en la pared arterial y estimula a las células endoteliales a producir moléculas proinflamatorias que reclutan a los monocitos y promueven su diferenciación a macrófagos⁽⁶⁾. Westhorpe y colaboradores utilizando monocapas de células endoteliales humanas con una matriz extracelular de base demostraron que la activación de las células endoteliales por LDLox causaba la migración de monocitos a través de la monocapa, su acumulación en la matriz y su transformación en células espumosas por una captación aumentada de LDLox⁽²³⁾.

Chen y colaboradores mostraron que la LDLox es un importante activador de las células endoteliales mediante su unión al receptor LOX-1. Además la LDLox estimula la expresión de este receptor, a través de un mecanismo de regulación positiva que puede resultar en la activación y disfunción endotelial. El aumento de la expresión de LOX-1 parece ser mediado a través de la unión del factor de transcripción Oct-1 al promotor del gene del receptor citado⁽²⁴⁾. El receptor LOX-1 está involucrado en casi todos los efectos proaterogénicos de la LDLox en las células endoteliales incluyendo la expresión de metaloproteasas de la matriz (MMP), la expresión de moléculas de adhesión, la inducción de la apoptosis, la inducción de la vía inflamatoria CD40/CD40L y la generación reducida de la enzima óxido nítrico sintetasa y por ende de óxido nítrico⁽²⁵⁾. La molécula de Angiotensina II también estimula la expresión de LOX-1 por parte de las células endoteliales, de ahí que se hable del eje hiperlipidemia-RAS (sistema renina-angiotensina) en el desarrollo de la aterosclerosis.

La LDLox es un factor quimiotáctico para monocitos y linfocitos T y también inhibe la motilidad de los macrófagos⁽²⁶⁾. Específicamente la interacción entre LDLox y CD36 inhibe la migración de los macrófagos, de modo que estas

células mononucleares pueden acumularse en la pared arterial, un requisito necesario para dar origen a las células espumosas⁽²⁸⁾.

Activación de los macrófagos

Los monocitos captan LDLox y entonces se transforman en macrófagos por acción de diversos factores de diferenciación incluido M-CSF (Factor estimulante de colonias de macrófagos) y la propia LDLox. Los macrófagos expresan diversos receptores “scavenger” tales como CD36, SR-A, SR-B1 y LOX-1⁽⁹⁾. La LDLox es un potente inmunógeno y activa las células endoteliales, los monocitos/macrófagos y las células T. La activación de estas células y de las células espumosas lleva a la producción y liberación de moléculas proinflamatorias tales como IL- β 1, IL-8, TNF- α , interferón- γ y otras. Además los macrófagos activados producen y liberan especies reactivas de oxígeno (ROS), que van a aumentar la oxidación de las LDL e incrementar el número de LDLox en la íntima^(19,15).

Captación de la LDLox por macrófagos y transformación a células espumosas

En condiciones normales las células endocitan LDL por medio de un receptor específico (LDLR) y en los lisosomas el colesterol es procesado y posteriormente podrá seguir dos rutas: ser exportado de la célula o almacenado en el citosol para su uso posterior. La toma de LDL por medio de LDLR está altamente regulada a nivel de su receptor y de ese modo se evita la entrada masiva de colesterol que podría resultar tóxica a la célula⁽²⁹⁾. La partícula LDLox no utiliza el receptor tradicional para ser captada por los macrófagos, sino que utiliza una serie de receptores “scavenger”, que tienen la propiedad de no ser regulables pudiendo captar colesterol en forma desmedida y perjudicial para la célula. Dicho de otro modo, la toma de LDL no causa la formación de células espumosas mientras que la captación de la LDL modificada resulta en una acumulación desmedida que sí origina a la célula espumosa.

Estronca y colaboradores mostraron que la exposición de la LDLox a macrófagos origina un fenotipo lipidótico por sobreacumulación de lípidos (célula espumosa) que es suficiente para causar la muerte celular⁽⁶⁾. Este fenómeno de sobreacumulación lipídica es característica de la aterosclerosis y de las enfermedades por almacenamiento de lípidos.

Migración, proliferación y transformación de las células de músculo liso

La LDLox promueve la proliferación de células de músculo liso^(27, 30) uno de los pasos necesarios en el proceso de aterogénesis.

Las células de músculo liso vascular poseen gran plasticidad y pueden sufrir cambios fenotípicos reversibles profundos como respuesta a diferentes estímulos. Yu y colaboradores demostraron que estas células cultivadas con diferentes concentraciones de LDLox acumulan lípidos en su interior y se transdiferencian a células tipo espumosas. Además encontraron que conforme aumentaba la concentración de las LDLox se incrementaba la expresión de LOX-1⁽³¹⁾. Además las células de músculo liso (SMC) que han migrado a la íntima adquieren un fenotipo tipo fibroblasto y secretan colágeno para originar una capa fibrosa densa en el ateroma⁽³²⁾.

Liberación de metaloproteasas (colagenasas)

Cualquier proceso que disminuya la síntesis de colágeno por parte de las SMC en la íntima y/o que contribuya a la degradación del colágeno en la cubierta fibrosa promueve la formación de una placa vulnerable, propensa a sufrir rupturas o erosión. Los macrófagos y las células espumosas activadas secretan metaloproteinasas de la matriz (MMPs)^(1,23). Estas enzimas degradan parte de la matriz fibrosa del ateroma causando un debilitamiento de su pared o capa fibrosa y aumentando el riesgo de erosión o fractura del ateroma. La LDLox estimula la secreción de MMP-1 y MMP-9 y disminuye la producción del Inhibidor tisular de metaloproteinasas⁽³³⁾ y también induce apoptosis de SMC. La disminución de la capa fibrosa y un aumento del centro necrótico definen a una placa vulnerable.

UTILIZACIÓN DE LDLox COMO FACTOR DE RIESGO DE CVD

Niveles aumentados de LDLox han sido demostrados en pacientes con enfermedad arterial coronaria (CAD) y desde este punto de vista el nivel plasmático de la LDLox podría servir como marcador de las enfermedades cardiovasculares.

Un grupo de investigadores iraníes utilizando dos grupos de conejos hipercolesterolémicos encontró que aquel grupo que había sido inmunizado contra LDLox (es decir que tenía anticuerpos contra LDLox) presentaba niveles significativamente disminuidos de triglicéridos, colesterol, glucosa y PCR plasmáticos y además menores estrías grasas en las arterias aorta y coronaria derecha⁽³⁴⁾. Los investigadores concluyeron que la inmunización contra la LDLox es antiaterogénica.

Otro grupo de investigadores encontró que el valor medio de la LDLox en plasma era mayor en el grupo de pacientes con infarto agudo al miocardio (AMI), que en los grupos de pacientes con angina inestable y angina estable o en los controles. Además, el nivel medio de LDLox era mayor en el grupo AMI que en el grupo control sano y las relaciones LDLox/Colesterol total, LDLox/LDL-colesterol, LDLox/HDL-colesterol y LDLox/albumina eran significativamente mayores en el grupo CAD que en los dos grupos de control ($P < 0.001$)⁽³⁵⁾. Los investigadores concluyeron que la LDLox, LDLox/Colesterol total, LDLox/LDL-colesterol y LDLox/Albumina eran mejores biomarcadores para discriminar entre pacientes con CAD y pacientes sanos. Además esas mismas relaciones eran también mayores en pacientes hipertensos y/o diabéticos.

Otro grupo de investigadores utilizando un grupo de pacientes con CAD y otro control determinaron los valores de colesterol total, triglicéridos, LDL-colesterol, HDL-colesterol, Apo A-1, Apo B, glucosa y LDLox. Mediante el análisis de las curvas ROC para triglicéridos, ApoB, ApoB/Apo A-1 y LDLox llegaron a la conclusión que los niveles plasmáticos de LDLox predecían mejor a los pacientes jóvenes con CAD ($P < 0.001$). También concluyeron que en los pacientes jóvenes con CAD el fumado, la hipertrigliceridemia, ApoB/Apo A-1 y LDLox eran factores de riesgo independientes⁽²⁷⁾.

Otros investigadores estudiando a 394 pacientes encontraron que la susceptibilidad de la LDL a ser oxidada en combinación con la edad y el nivel de hemoglobina glicada (HbA1c) eran parámetros suficientes para predecir aterosclerosis de la arteria carótida en un período de 5 años⁽³⁶⁾. La mayor susceptibilidad de la LDL a ser oxidada guardaba relación con el subtipo de partícula de LDL predominante, siendo la partícula de LDL pequeña y densa la de mayor susceptibilidad. Este tipo de partícula predomina a niveles aumentados de triglicéridos (≥ 200 mg/dl), en estados de diabetes y de insulino-resistencia. De hecho un grupo de investigadores italianos encontró una asociación entre la presencia de LDL pequeñas y densas y la oxidación de la LDL⁽³⁷⁾.

MEDICIÓN DE LDLox.

La determinación y medición de las LDLox no es un procedimiento rutinario que se pueda aplicar a la población general como parte del perfil básico lipídico. En este momento es un procedimiento utilizado básicamente para estudios de investigación.

En la literatura se citan diferentes formas de detectar y cuantificar las LDL oxidadas: técnica de ELISA usando dos anticuerpos monoclonales para epitopos diferentes contra la Apo B^(27,37), cuantificación por medio de un ELISA competitivo⁽³⁵⁾, detección de la LDL ox por medio de inmunofluorescencia en monocapas celulares⁽²³⁾, medición espectrofotométrica a 232 nm donde se compara la absorbancia a 232 nm contra la absorbancia de la LDL nativa. Un incremento en la absorbancia a 232 nm se atribuye a conjugados dienos de los ácidos grasos hidroperóxidos, originados por la oxidación de la LDL⁽¹³⁾. Cambios en la movilidad electroforética en geles de agarosa al 1.0% (debido a cambios en la carga eléctrica de la partícula oxidada) permiten también detectar a la LDL oxidada. En este caso se mide la relación de migración entre la LDL oxidada y la LDL nativa^(6, 36).

ESTUDIOS FUTUROS

Hay evidencia que las LDL ox pueden ser importantes no solo para el desarrollo de la aterosclerosis, sino que también puede contribuir al desarrollo de otras enfermedades como la diabetes mellitus, la enfermedad renal crónica y algunas enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico y el síndrome antifosfolípido. Dada la importancia que tienen las dos primeras enfermedades citadas a nivel mundial el estudio detallado del papel de las LDL oxidadas en dichas enfermedades y en otras posibles abre todo un campo vasto a la investigación en los años venideros.

Falta también desarrollar y definir una técnica que llegue a convertirse en la de referencia para este analito modificado para mejorar cualquier estudio de las LDL oxidadas y que permita caracterizar en forma más detallada esta población heterogénea de partículas.

Además, para complicar todavía más el estudio de las LDLox se conoce que la oxidación de las LDL es aumentada significativamente por la glicación previa de la LDL lo que generaría LDLglico-oxidadas, y de hecho la presencia de estas partículas ha sido confirmada por métodos inmunoquímicos tanto *in vivo* como *in vitro*⁽³⁸⁾.

CONCLUSIONES

La lipoproteína LDL aumentada constituye un factor de riesgo para padecer de enfermedades cardiovasculares en parte porque constituye la fuente de la LDL modificada.

La LDL sufre diversas modificaciones *in vivo* en su estructura y en sus propiedades a partir de la acción de diversas enzimas y cationes metálicos originando la LDL oxidada.

Las LDL oxidadas constituyen una mezcla heterogénea de partículas de LDL con grados variables de oxidación, incluyendo fosfolípidos oxidados, lisofosfolípidos, oxiesteroles, ácidos grasos oxidados y Apo B 100 modificada en grado variable.

Las LDL oxidadas constituyen un factor proaterogénico pues estimulan este proceso a diferentes niveles actuando sobre las principales células involucradas en la formación del ateroma.

REFERENCIAS

1. Bornfeldt, K. & Tabas, I. (2011). Insulin resistance, hyperglycemia and atherosclerosis. *Cell Metab*, 14, 5, 575-585.
2. Djärv, T., Wilkman, A. & Lagergren, P. (2012). Number and burden of cardiovascular diseases in relation to health-related quality of life in a cross-sectional population-based cohort study. *BMJ Open*, 2, 1-7.
3. Catapano, A., Reiner, Z., De-Backer, G., Graham, I., Taskinen, M. & Wiklund, O., et al. (2011). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*, 217, 3-46.
4. Levitan, I., Volkov, S. & Subbaiah, V. (2010). Oxidized LDL: diversity, patterns of recognition, and pathophysiology. *Antioxidants y Redox Signaling*, 13, 1, 39-74.
5. Estruch, M., Sánchez, J, Ordoñez, J. & Benitez, S. (2013). Electronegative LDL: a circulating modified LDL with a role in inflammation. *Mediators of Inflammation*, 2013,1-13.
6. Estronca, L., Silva, J., Sampaio, J., Shevchenko, A. & Verkade, P., et al. (2012). Molecular etiology of atherosclerosis-in vitro induction of lipidosis in macrophages with a new LDL model. *PLOS ONE*, 7, 4, 1-14.

7. Itabe, H., Yamamoto, H., Imanaka, T., Shimamura, K., Uchiyama, H., Kimura, J., et al. (1996). Sensitive detection of oxidatively modified low density lipoprotein using a monoclonal antibody. *J. Lipid. Res*, 37, 45-53.
8. Tsimikas, S. & Miller, Y. (2011). Oxidative modification of lipoproteins: mechanisms, role in inflammation and potential Clinical applications in cardiovascular disease. *Curr. Pharm. Des*, 17, 27-37.
9. Delporte, C., Van Antwerpen, P., Vanhamme, L. & Roumeguère, Z. (2013). Low-density lipoprotein modified by mieloperoxidase in inflammatory pathways and Clinical studies. *Mediators of Inflammation*, 2013, 1-18.
10. Ehrenwald, E. & Fox, P. (1995). Role of endogenous ceruloplasmin in low density lipoprotein oxidation by human U937 monocytic cells. *J. Clin. Invest*, 97, 3, 884-890.
11. Ehrenwald, E., Chisolm, G. & Fox, P. (1994). Intact human ceruloplasmin oxidatively modifies low density lipoprotein. *Biochem. J.*, 93, 1493-1501.
12. O'Leary, V., Darley, V., Rusell, L. & Stone, D. (1992). Pro-oxidant effects of lipoxygenase-derived peroxides on the copper-initiated oxidation of low density lipoprotein. *Biochem. J.*, 282, 631-634.
13. Satchell, L. & Leake, D. (2012). Oxidation of low-density lipoprotein by iron at lysosomal pH: implications for atherosclerosis. *Biochemistry*, 51, 3767-3775.
14. Parthasarathy, S., Raghavamenon, A., Garelnabi, M. & Santanam, N. (2010). Oxidized low-density lipoprotein. *Methods Mol Biol*, 610, 403-417.
15. Frostegard, J. (2013). Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Medicine*, 11, 117-129.
16. Silverstein, R., Li, W., Park, Y. & Raham, O. (2010). Mechanism of cell signaling by the scavenger receptor CD36: implications in atherosclerosis and thrombosis. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 121, 206- 220.
17. Paoletti, R., Gotto, A. & Hajjar, D. (2004). Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation*, 109 [suppl III], III20-III26.
18. Chang, S. H, Johns, M., Boyle, J., McConnell, E., Kirkham, P., Bicknell C., et al. (2012). Model IgG monoclonal autoantibody-anti-idiotypic pair for dissecting the humoral immune response to oxidized low density lipoprotein. *Hybridoma*, 31, 2, 87-98.
19. Virella, G. & Lopes, M. (2008). Atherogenesis and the humoral response to modified lipoproteins. *Atherosclerosis*, 200, 2, 239-246.
20. Horkko, S., Bird, D., Miller, E., Itabe, H., Leitinger, N., Subbanagounder, G., Berliner, J., et al. (1999). Monoclonal antibodies specific for oxidized phospholipids or oxidized phospholipid-protein adducts inhibit macrophage uptake of oxidized low-density lipoproteins. *The Journal of Clinical Investigation*, 103, 1, 117-129.
21. Davignon, J. & Ganz, P. (2004). Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*, 109 (suppl III), III-27 – III-32.
22. Wang, W., Hein, T., Zhang, C., Zawieja, D., Liao, J. & Kuo, L. (2011). Oxidized low-density lipoprotein inhibits oxide-mediated coronary arteriolar dilation by up-regulating endothelial arginase I. *Microcirculation*, 18, 1, 36-45.

23. Westhorpe, C., Dufour, E., Maisa, A., Jaworowski, A., Crowe, S. & Muller, W. (2012). Endothelial cell activation promotes foam cell formation by monocytes following transendothelial migration in an *in vitro* model. *Exp Mol Pathol*, 93, 2, 220-226.
24. Chen, J., Liu, Y., Hermonat, P. & Mehta, J. (2006). Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) transcriptional regulation by Oct-1 in human endothelial cells: implications for atherosclerosis. *Biochem. J.*, 393, 255-265.
25. Dong, Q., Xiang, R., Zhang, D. & Qin, S. (2013). OX-LDL increases OX40L in endothelial cells through a LOX-1 dependent mechanism. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 46, 765-770.
26. Yoshimoto, R., Fujita, Y., Kakino, A., Iwamoto, S., Takaya, T. & Sawamura, T. (2011). The discovery of LOX-1, its ligands and Clinical significance. *Cardiovasc Drugs*, 25, 379-39
27. Huang, Y., Hu, Y., Mai, W., Cai, X., Song, Y., Wu, Y., *et al.* (2011). Plasma oxidized low-density lipoprotein is an independent risk factor in Young patients with coronary disease. *Disease Markers*, 31, 295-301.
28. Park, Y., Drazba, J., VasANJI, A., Egelhoff, T., Febbraio, M. & Silverstein, R. (2012). Oxidized LDL/CD36 interaction induces loss of cell polarity and inhibits macrophage locomotion. *Molecular Biology of the Cell*, 23, 3057-3068.
29. Go, G. W. & Mani, A. (2012). Low-density lipoprotein receptor (LDLR) Family orchestrates cholesterol homeostasis. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 85, 19-28.
30. Ding, Z., Liu, S., Yang, B., Fan, Y. & Deng, X. (2012). Effect of oxidized low-density lipoprotein concentration polarization on human smooth muscle cells, proliferation, cycle, apoptosis and oxidized low-density lipoprotein uptake J. R. Soc. *Interface*, 9, 1233-1240.
31. Yu, J., Li, Y., Li, M., Qu, Z., & Ruan, Q. (2010). Oxidized low-density lipoprotein-induced transdifferentiation of bone marrow-derived smooth muscle-like cells into foam-like cells in vitro. *Int. J. Exp. Pathol*, 91, 24-33.
32. Moore, K. & Tabas, I. (2011). The cellular biology of macrophages in atherosclerosis. *Cell*, 145, 3, 341-355.
33. Maiolino, G., Rossitto, G., Caielli, P., Bisogni, V., Rossi, G. & Caló, L. (2013). The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts. *Mediators of Inflammation*, 2013, 1-13.
34. Asgary, S., Saberi, S. A. & Azampanah, S. (2007). Effect of immunization against ox-LDL with two different antigens on formation and Development of atherosclerosis. *BioMed*, 6,1, 32-37.
35. Huang, H., Mai, W., Liu, D., Hao, Y., Tao, J. & Dong, Y. (2008). The oxidation ratio of LDL: a predictor for coronary artery disease. *Disease Markers*, 24, 341-349.
36. Aoki, T., Abe, T., Yamada, E., Matsuto, T. & Okada, M. (2012). Increased LDL susceptibility to oxidation accelerates future carotid artery atherosclerosis. *Lipids in Health and Disease*, 11, 4-10.
37. Zuliani, G., Morieri, M., Volpato, S., Vigna, G., Bosi, C., Maggio, M., *et al.* (2013). Determinants and clinical significance of plasma oxidized LDLs in older individuals. A years follow-up study. *Atherosclerosis*, 226, 1, 201-207.
38. Dong, Y., Zhang, M., Wang, S., Liang, B., Zhao, Z., Liu, C., *et al.* (2010). Activation of AMP-activated Protein Kinase inhibits oxidized LDL-triggered endoplasmic reticulum stress *in vivo*. *Diabetes*, 59, 1386-1396.