

Perfil lipídico en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas

Drs. Eduardo Reyna Villasmil, Mery Guerra V, Marielys Torres M, Lics. Nadia Reyna, Jorly Mejía M.

Departamento de Obstetricia y Ginecología - Maternidad "Dr. Nerio Belloso". Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia.

RESUMEN

Objetivo: Comparar la composición lipídica entre mujeres posmenopáusicas y premenopáusicas.

Método: Se seleccionaron 100 mujeres (50 posmenopáusicas y 50 premenopáusicas), para determinar colesterol total, triglicéridos, LDL and HDL colesterol, así como subfracciones HDL2 y HDL3, VLDL, IDL, LDL colesterol.

Ambiente: Consulta de menopausia del Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo.

Resultados: El intervalo de edad fue de $47 \pm 1,5$ años para las mujeres premenopáusicas y $51 \pm 3,0$ años para las posmenopáusicas ($P < 0,05$). Las mujeres menopáusicas presentaron valores más altos de colesterol total, LDL colesterol, IDL colesterol y triglicéridos ($P < 0,05$). Ninguna de las mujeres posmenopáusicas presentó hipertrigliceridemia y los valores promedios fueron más altos en este grupo que en las premenopáusicas ($P < 0,05$).

Conclusión: La posmenopausia (mediante la conjunción entre el envejecimiento e hipoenestrogenismo) produce un estado pro-aterogénico, demostrado por: incremento de los triglicéridos, colesterol y LDL colesterol. Las concentraciones de triglicéridos en la LDL colesterol y modificaciones de la HDL colesterol pueden alterar su función en el transporte reverso del colesterol.

Palabras clave: Menopausia. Lipoproteínas. Colesterol. Triglicéridos.

SUMMARY

Objective: To compare lipidic composition between post-menopausal and pre-menopausal women.

Method: One hundred women were selected (50 post-menopausal and 50 pre-menopausal), to determine total cholesterol, tryglicerides, LDL and HDL cholesterol, as well as sub fractions of HDL2 and HDL3, VLDL, IDL, LDL cholesterol.

Setting: Posmenopausal out patient clinic at Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo.

Results: Age interval was $47 \pm 1,5$ year-old for pre-menopausal women and $51 \pm 3,0$ year-old for post-menopausal women ($P < 0,05$). Post-menopausal women presented higher values of total cholesterol, LDL cholesterol, IDL cholesterol and tryglicerides ($P < 0,05$). No patients presented hypertriglyceridemia and mean values were higher in this group than in pre-menopausal women ($P < 0,05$).

Conclusion: Menopause (through a conjunction between aging and hypoestrogenism) produce a pro-atherogenic state, manifested by: rise of tryglicerides, cholesterol and LDL cholesterol. Concentrations of tryglicerides in LDL cholesterol and modifications of HDL cholesterol could alter its function in reversal transport of cholesterol.

Key words: Menopause. Lipoproteins. Cholesterol. Tryglicerides.

INTRODUCCIÓN

Numerosos estudios han demostrado que la incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica es considerablemente más baja en las mujeres que en los hombres (1,2). La prevalencia de enfermedad cardíaca coronaria se incrementa después de la menopausia, y el perfil lipídico varía en forma paralela al incremento del colesterol, lipoproteína de baja densidad y triglicéridos. Las lipoproteínas de densidad intermedia son otras lipoproteínas relacionadas con la enfermedad

cardíaca (3), que también se incrementan en la posmenopausia (2,4-6). Esta relación entre las lipoproteínas séricas y la mortalidad cardiovascular ha sido más estudiada en hombres, y sólo durante los últimos 15 años se han incluido posmenopáusicas, debido a la inclusión de cohortes estudiadas por investigación lipídica (7). El alto riesgo de enfermedad cardiovascular que se observa en las posmenopáusicas, incluyendo a aquellas sometidas a ooforectomía, han evidenciado que la disminución

de los estrógenos juega un papel importante en la aterogénesis (8,9), donde parte de la IDL y LDL son catabolizadas. Además, estimula la relajación de la pared arterial (10,11).

Las altas concentraciones plasmáticas de LDL, IDL y triglicéridos se consideran un factor de riesgo cardiovascular (8, 12-15), pero las alteraciones más sutiles y menos conocidas en la composición química de las lipoproteínas que contienen apo B pueden modificar su destino metabólico, determinando su catabolismo por receptores fisiológicos, o su incorporación a macrófagos mediante un receptor endocítico, creando un fenómeno aterogénico (16,17).

Existen controversias entre diversos autores con relación a los niveles de HDL en las posmenopáusicas. Mientras varios estudios han descrito que la HDL disminuye en este grupo (18,19), otros autores no han observado estos cambios (4,20,21). Estas diferencias pueden deberse a la falta de investigación sobre la composición de las subfracciones de HDL, debido a que éstas son una población muy heterogénea. Alaupovic y col. (22) establecieron el concepto de familias de lipoproteínas caracterizándolas con respecto a su contenido de apolipoproteínas. Cheung y Albers (23,24) aislaron partículas que sólo tenían apo A-I que identificarían a la HDL2, y partículas con apo A-I y apo A-II que se identificarían con HDL2 y HDL3, éstas serían estructural y químicamente diferentes.

El objetivo de la investigación fue comparar la composición lipídica entre mujeres posmenopáusicas y premenopáusicas con síntomas climatéricos.

MÉTODOS

Se seleccionaron 100 mujeres, 50 posmenopáusicas y 50 premenopáusicas. Las mujeres con menopausia natural fueron seleccionadas al azar entre las mujeres que acudieron a la consulta de menopausia del Hospital Central "Dr. Urquinaona". El grupo de premenopáusicas estaba conformado por mujeres con menstruaciones regulares, pero con síntomas climatéricos. Su perfil hormonal y lipídico fueron medidos el día 21 del ciclo.

Los criterios de inclusión fueron: menopausia natural entre 44 y 58 años de edad, con 1 a 10 años de amenorrea, y que no recibieron terapia hormonal de reemplazo. Su índice de masa corporal debía ser menor de 30 kg/m². Los criterios de exclusión fueron: alteraciones hipertensivas, diabéticas o hipotiroideas, hábito tabáquico, antecedentes de enfermedad renal o neoplásica y que utilizaran algún

medicamento que pueda alterar el metabolismo lipídico como las estatinas.

Las muestras de sangre se obtuvieron de las participantes de ambos grupos luego de 12 horas de ayuno. La sangre se dividió en dos alícuotas. La primera alícuota se almacenó en un tubo limpio y se obtuvo el suero posterior a baja centrifugación a 4° C por una hora. La segunda alícuota se almacenó en tubos que contenían EDTA 1,5 mg/mL de sangre y 0,1 mg de permanganato de sodio por mililitro de sangre para inhibir la degradación peroxidativa de las lipoproteínas y el crecimiento bacteriano. La primera alícuota se procesó el mismo día y se midió colesterol total, LDL, HDL, y las subfracciones HDL2 y HDL3. El plasma obtenido en la segunda alícuota se usó para aislar y analizar VLDL, IDL y LDL.

El colesterol total y los triglicéridos se determinaron con el autoanalyzer ABA-VP, usando métodos enzimáticos, con estándares y controles en cada prueba. El coeficiente de variación del colesterol total fue menor del 3 % y para los triglicéridos de 4 %. La HDL-C, HDL2-C y HDL3-C se determinaron por precipitación con sulfato de dextran (25) y la medición enzimática de colesterol en la fracción sobrenadante. La LDL-C se midió de acuerdo al trabajo de Wieland y Seidel (26).

Para analizar la composición química de VLDL, IDL y LDL, estas partículas se aislaron por ultracentrifugación secuencial (27). La pureza de las fracciones VLDL, IDL y LDL se determinó por electroforesis en gel de agarosa (28). La composición lipídica de las fracciones se determinó midiendo: colesterol, triglicéridos y fosfolípidos usando reacciones enzimáticas.

El análisis de los resultados se llevó a cabo usando la prueba t de Student para grupos no relacionados. Se consideró $P < 0,05$ como significativa. Debido a las diferencias entre las edades de los grupos, el ajuste por edad se llevó a cabo en todas las variables que sean significativas de acuerdo a la prueba t de Student.

RESULTADOS

El impacto de la menopausia sobre el perfil lipoproteico se evaluó comparando las premenopáusicas y posmenopáusicas. Para minimizar el efecto de la edad sobre los factores de riesgo, se delimitó el intervalo de edad entre 45 y 53 años, siendo $46,3 \pm 1,5$ años para las premenopáusicas y $52,5 \pm 3,0$ años para las menopáusicas ($P < 0,05$).

PERFIL LIPÍDICO

Las posmenopáusicas presentaron valores más altos de colesterol total, LDL-C, IDL-C y triglicérido (Ver Cuadro 1). Se demostró que el valor sérico promedio de colesterol total en el grupo de las menopáusicas fue mayor que el valor deseable (200 mg/dL). Las concentraciones promedio de LDL-C también fueron superiores al valor deseable (130 mg/dL).

Cuadro 1

Edad y concentración de lípidos y lipoproteínas

	Premenopáusicas (N = 50)	Posmenopáusicas (N = 50)
Edad (años)	46,3±1,5	52,5±3,0*
Colesterol total (mg/dL)	187,3 ± 25,4	243,3 ± 56,4*
LDL-colesterol (mg/dL)	113,1±19,2	172,7 ± 49,2*
IDL-colesterol (mg/dL)	4,7 ± 3,7	11,0 ± 4,3*
Triglicéridos (mg/dL)	95,3 ± 20,3	165,2 ± 49,8*

* P < 0,001.

El promedio del IDL-colesterol se colocó en el percentil 90, siendo su valor de 12 ± 1,5 mg/dL. El valor límite deseable establecido para los triglicéridos plasmáticos fue 200 mg/dL, y aunque ninguna de las menopáusicas presentó hipertrigliceridemia, los valores promedios fueron más altos en este grupo que en las premenopáusicas (P < 0,05).

Cuadro 2

Distribución porcentual de colesterol triglicéridos y fosfolípidos en las lipoproteínas plasmáticas

		% de colesterol	% de triglicéridos	% de fosfolípidos
VLDL	Posmenopáusicas	18,2 ± 11,7	62,6 ± 11,3*	19,2 ± 12,1*
	Premenopáusicas	18,9 ± 5,3	53,1 ± 8,1	28,0 ± 6,2
IDL	Posmenopáusicas	31,8 ± 10,3*	36,1 ± 10,6*	32,1 ± 12,1*
	Premenopáusicas	22,9 ± 7,0	30,2 ± 10,5	46,9 ± 11,3
LDL	Posmenopáusicas	62,4 ± 11,2*	13,1 ± 2,9*	24,5 ± 12,9*
	Premenopáusicas	54,3 ± 7,1	8,8 ± 2,7	36,9 ± 6,2

* P < 0,05 comparado con las premenopáusicas.

Se evaluó el porcentaje de distribución lipídica de las diferentes lipoproteínas aisladas por ultracentrifugación (Cuadro 2). La VLDL-C de las posmenopáusicas mostró un mayor porcentaje de triglicéridos y un menor porcentaje de fosfolípidos que las partículas de las premenopáusicas.

Los valores de HDL-C no variaron significativamente entre las dos poblaciones, aunque el HDL-C fue ligeramente mayor en las posmenopáusicas. Cuando se midieron las subfracciones de HDL, las menopáusicas presentaron una mayor concentración plasmática de HDL3-C y triglicéridos (Cuadro 3).

No se encontraron diferencias entre ambos grupos con respecto a algunos índices aterogénicos como relación colesterol total / HDL-colesterol y LDL-colesterol / HDL-colesterol.

Cuadro 3

Concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos de HDL y subfracciones

	Posmenopáusicas (N = 50)	Premenopáusicas (N = 50)
HDL-Colesterol (mg/dL)	65,4 ± 13,2	56,3 ± 16,9
HDL-Triglicéridos (mg/dL)	25,6 ± 21,1	17,9 ± 6,9
HDL2-Colesterol (mg/dL)	16,1 ± 10,3	17,6 ± 11,1
HDL2-Triglicéridos (mg/dL)	3,7 ± 1,8	7,5 ± 5,4*
HDL3-Colesterol (mg/dL)	50,1 ± 11,6	29,1 ± 7,7*
HDL3-Triglicéridos (mg/dL)	16,8 ± 4,3	10,1 ± 4,1*

* P < 0,05.

DISCUSIÓN

En este trabajo se compararon las concentraciones plasmáticas de marcadores de riesgo cardiovascular común en dos grupos de mujeres sanas que presentaron una diferencia de seis años en su promedio de edad. Ese rango de edad está asociado con la menopausia natural y el análisis de los datos fue realizado usando la relación edad-menopausia, y los parámetros se analizaron considerando que los grupos eran diferentes en dos aspectos: edad y estado premenopáusico y posmenopáusico. Se verificó que el colesterol total se incrementó en las posmenopáusicas a expensas del LDL-C, al igual que un incremento de los triglicéridos plasmáticos. Se confirmó que después de la menopausia, se produce un incremento de la LDL-C, no sólo en relación con el grupo de mujeres jóvenes, sino también cuando existe una pequeña diferencia de edad. El punto de corte ha sido tomado de las recomendaciones de la NCEP (29), y éste es aplicable cuando existe un factor de riesgo cardiovascular adicional. Tal es el caso de la menopausia, un estado en el cual la incidencia de cardiopatías es dos veces mayor que en la premenopausia (2,30). Comparando ambos grupos, también se observó un incremento en los triglicéridos plasmáticos. Sin embargo, no se observó ninguna diferencia en las concentraciones de HDL-C entre los grupos. Estos marcadores comunes han sido ampliamente evaluados en estudios clínicos y epidemiológicos (1,2,7,8,14), pero las lipoproteínas que los transportan no han sido estudiadas de forma intensiva en comparaciones con grupos de personas de edades similares.

En el grupo de posmenopáusicas, se observan alteraciones en las lipoproteínas: se incrementó el contenido de triglicéridos en la VLDL, IDL-C y LDL. Un incremento en el colesterol total a expensas de LDL-C se observó en el grupo de posmenopáusicas en coincidencia con estudios realizados por diferentes investigaciones (8,31,32). Estos autores describieron un incremento en la colesterolemia en asociación con el aumento en la edad, acumulación de grasa saturadas, obesidad y disminución en el número de receptores de LDL, esto último como consecuencia de las variables antes nombradas y de la disminución de los estrógenos. Se ha establecido que la secreción de estrógenos condiciona la síntesis de receptores de LDL (9,11), estas variables son de gran importancia en el grupo de posmenopáusicas, debido a que las mujeres no fueron obesas y que la pequeña diferencia de edad entre los grupos no fue

significativa en la acumulación de grasas saturadas. La incidencia de la disminución de la producción de estrógenos sobre las concentraciones de LDL-C se produce tanto por la disminución de la depuración de LDL como por un incremento de su síntesis (9,11). Este proceso se revierte cuando la posmenopáusica recibe estrógenos como terapia hormonal de reemplazo (33-37). El aumento de los triglicéridos en la LDL constituye un factor de riesgo debido a que se unen en forma muy débil a los receptores de LDL y como resultado son más oxidables (38).

El grupo de las posmenopáusicas tenía concentraciones mayores de triglicéridos que las premenopáusicas. Algunos estudios epidemio-lógicos han demostrado una asociación entre el riesgo cardiovascular y los niveles plasmáticos de triglicéridos, pero los resultados no fueron iguales para hombres y mujeres (39). Estudios epidemio-lógicos revelaron que los triglicéridos eran fuertes predictores para enfermedad cardiovascular entre las mujeres mayores de 50 años de edad (12,14). Cuando los individuos muestran incrementos en los niveles plasmáticos de triglicéridos más otro factor de riesgo, como un incremento en la relación LDL-C / HDL-C, el riesgo cardiovascular es aún mayor. Aunque el grupo de posmenopáusicas, estudiadas de acuerdo al diseño del trabajo, presentó niveles de triglicéridos plasmáticos menores de 200 mg/dL, tenían un valor promedio de $165 \pm 49,8$ mg/dL, lo cual sobrepasa el valor de corte de 100 mg/dL, propuesto por Austin y col. (40) para evaluar el riesgo aterogénico.

La concentración de VLDL en las posmenopáusicas mostró un mayor porcentaje de contenido de triglicéridos comparado con el grupo de premenopáusicas y, además, una disminución en los fosfolípidos. Aparentemente el impacto aterogénico del VLDL común sería innegable, pero debido a la acción de enzimas lipolíticas su conversión a una VLDL más pequeña o a IDL, las cuales son remanentes de la VLDL, incrementa su aterogenicidad porque alteran la pared arterial, como ha sido demostrado en estudios angiográficos (41,42).

La IDL en las posmenopáusicas mostraron mayor contenido de colesterol y triglicéridos, y por tanto, disminución de los fosfolípidos. De acuerdo a investigaciones previas, el colesterol y los triglicéridos enriquecían las lipoproteínas en un grupo de características similares (4,35). Nuevos hallazgos experimentales hacen más fácil la identificación de partículas de IDL con alto potencial aterogénico (3,43). Se debe hacer notar que la depuración de IDL en la íntima arterial tiene el mismo valor que el de la

LDL misma, lo cual confirma la aterogenicidad de esta lipoproteína cuando se incrementa su concentración en el plasma (41,42). La IDL es estructural y metabólicamente heterogénea, coexistiendo pequeñas subespecies de partículas con diferentes características fisicoquímicas (3,43). Dentro de estas subespecies, la IDL más pequeña y densa sería la que tendría el mayor tiempo de permanencia en el plasma, y por tanto estaría expuesta a una mayor modificación biológica (44,45).

La HDL son lipoproteínas antiaterogénicas que influyen en el retraso en la progresión del proceso aterogénico, y su estructura es más compleja que el de la LDL misma (46). La evaluación de las partículas de HDL se lleva a cabo a través de diferentes componentes: colesterol, apo A-I y apo A-II. El grupo de posmenopáusicas no presentó niveles diferentes de HDL-C comparado con las premenopáusicas. Aunque algunos autores describieron una disminución de cerca del 5 % del HDL-C en las menopáusicas (18,19), ningún otro investigador ha podido encontrar tal disminución (4,20,21). La HDL puede ser separada en subfracciones de acuerdo a su contenido de apoproteínas (23,24).

Estas subfracciones tienen diferentes papeles en el transporte reverso del colesterol. En estudios de eflujo de colesterol ha sido observado que las partículas grandes de HDL tienen sólo LpA-I (HDL2) son los aceptores preferidos del colesterol, mientras la LpA-I:A-II, más identificados con HDL3, son menos eficientes en este eflujo (47). Por otra parte, Ikewaki y col. (48) ha demostrado que la distribución de apo A-I entre LpA-I y LpA-I:A-II depende de la producción de apo A-II. Por tanto, una mayor concentración plasmática de apo A-II con iguales concentraciones plasmáticas de apo A-I puede demostrar que la producción de HDL es desplazada a fracciones menos protectoras.

Se concluye que en la menopausia natural se produce un estado pro-aterogénico, el cual es demostrado por: incremento de los triglicéridos, alteraciones cualitativas y cuantitativas de la LDL, incremento del colesterol y los triglicéridos en la LDL y modificaciones estructurales de la HDL que pueden alterar su función en transporte reverso del colesterol.

REFERENCIAS

1. Lerner D, Kannel W. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: A 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J.* 1986;111:383-390.
2. Febres Balestrini F, Terán Dávila J. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica en la mujer posmenopáusica. En: Terán Dávila J, Febres Balestrini F, editores. *Medicina del climaterio y la menopausia.* Caracas: Editorial Ateproca; 1999.p.123-131.
3. Krauss R. Relationship of intermediate and low density lipoprotein subspecies to risk of coronary artery disease. *Am Heart J.* 1987;113:578-582.
4. Halperin H, Berg G, Wikinski R. Lipoproteínas de densidad intermedia y lipasa hepática en mujeres postmenopáusicas. *Medicina.* 1992;52:213-219.
5. Schreier L, Berg G, Rosental S. Colesterol de IDL y/o colesterol de B-VLDL: un nuevo parámetro en diferentes fenotipos lipoproteicos. *Acta Bioquim Clin Latin.* 1993;27:65-74.
6. Koba S, Hirano T, Sakaue T, Takeuchi H, Adachi M, Katagiri T. An increased number of very-low-density lipoprotein particles is strongly associated with coronary heart disease in Japanese men, independently of intermediate-density lipoprotein or low-density lipoprotein. *Coron Artery Dis.* 2002;13:255-262.
7. Kannel W. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: Perspectives from The Framingham study. *Am Heart J.* 1987;113:413-419.
8. Arca M, Lena-Vega G, Grundy S. Hypercholesterolemia in post-menopausal women. *JAMA.* 1994;271:453-459.
9. Ma P, Yamamoto T, Goldstein J, Brown M. Increased mRNA for low density lipoproteins receptor in liver for rabbit treated with 17-ethinil estradiol. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986;83:792-796.
10. Keaney J, Shwaery G, Xu A, Nicolosi R, Loscalzo J, Foxall T, et al. 17b-Estradiol preserves endothelial vasodilator function and limits low density lipoprotein oxidation in hypercholesterolemic swine. *Circulation.* 1994;89:2251-2259.
11. Williams J, Adams M, Klopfenstein H. Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulation.* 1990;81:1680-1687.
12. Austin M, Rodriguez B, McKnight B, McNeely M, Edwards K, Curb J, et al. Low-density lipoprotein particle size, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol as risk factors for coronary heart disease in older Japanese-American men. *Am J Cardiol.* 2000; 86:412-416.
13. Wang T, Chen W, Chien K, Seh-Yi Su S, Hsu H, Chen M, et al. Efficacy of cholesterol levels and ratios in predicting future coronary heart disease in a Chinese population. *Am J Cardiol.* 2001;88:737-743.
14. Castelli W. The tryglyceride issue, a view from Framingham. *Am Heart J.* 1986;112:432-437.

15. Lussier-Cacan S, Xhignesse M, Kessling A, Davignon J, Sing C. Sources of variation in plasma lipid and lipoprotein traits in a sample selected for health. *Am J Epidemiol.* 1999;150:1229-1237.
16. Grundy S. Role of low density lipoprotein in atherogenesis and development of coronary heart disease. *Clin Chem.* 1995;41:139-146.
17. Nokumo H, Yamada N, Shimano H. The enhanced cellular uptake of very low density lipoprotein enriched in apolipoprotein E. *Biochem Biophys Acta* 1991;1082:63-70.
18. Fukami K, Koike K, Hirota K, Yoshikawa H, Miyake A. Perimenopausal changes in serum lipids and lipoproteins: A 7-year longitudinal study. *Maturitas.* 1995;22:193-197.
19. Stevenson J, Crook D, Goddard I. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis.* 1993;98:83-90.
20. Campos H, McNamara J, Wilson P, Ordovas J, Schaeffer E. Differences in low density lipoprotein subfractions and apolipoproteins in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;67:30-38.
21. Dallongeville J, Marecaus N, Isorez D, Lylberberg G, Fruchart J, Amouyel P. Multiple coronary heart disease risk factors are associated with menopause and influenced by substitutive hormonal therapy in a cohort of French women. *Atherosclerosis.* 1995;118:123-133.
22. Alaupovic P, McConathy W, Fesmire J, Tavella M, Bard J. Profiles of apolipoproteins and apolipoprotein B containing lipoprotein particles in dyslipoproteinemias. *Clin Chem.* 1988;34:13B-27B.
23. Cheung M, Albers J. Characterization of lipoprotein particles isolated by immunoaffinity. *J Biol Chem.* 1984;259:12201-12209.
24. Barter P, Rye K. High density lipoproteins and coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 1996;121:1-12.
25. Warnick G, Benderson J, Albers J. The quantification of high density lipoprotein subclasses after separation by Dextran sulfate and Mg²⁺⁺ precipitation. *Clin Chem.* 1982;28:1574-1579.
26. Wieland H, Seidel D. A simple specific method for precipitation of low density lipoproteins. *J Lipid Res.* 1983;24:904-909.
27. Schumaker V, Puppione D. Sequential flotation ultracentrifugation. *Method Enzymol.* 1986;128:155-170.
28. Noble R. Electrophoretic separation of plasma lipoproteins in agarose gel. *J Lipid Res.* 1968;9:693-700.
29. Grundy S. The second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994;89:1329-1445.
30. Wikinski R, Schreier L, Rosental S. New method for isolating and quantifying intermediate and b-very low density lipoprotein cholesterol. *Clin Chem.* 1991;37:1913-1916.
31. Davidson M, Maki K, Karp S, Ingram K. Management of hypercholesterolaemia in postmenopausal women. *Drugs Aging.* 2002;19:169-178.
32. Vega L, Denke M, Grundy S. Metabolic basis of primary hypercholesterolemia. *Circulation.* 1991;84:118-128.
33. Connelly P, Stachenko S, MacLean D, Petrasovits A, Little J. The prevalence of hyperlipidemia in women and its association with use of oral contraceptives, sex hormone replacement therapy and nonlipid coronary artery disease risk factors. Canadian Heart Health Surveys Research Group. *Can J Cardiol.* 1999;15:419-427.
34. Darling G, Johns J, McCloud P, Davis S. Estrogen and progesterin compared with simvastatin for hypercholesterolemia in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1997;337:595-601.
35. Siseles N, Halperin H, Benecia H, Berg G, Pilnik S, Wikinski R. A comparative study of two hormone replacement therapy regimens on safety and efficacy variables. *Maturitas.* 1995;21:201-210.
36. Palacios A. Efecto de la terapia hormonal de reemplazo sobre la enfermedad vascular aterosclerótica. En: Terán Dávila J, Febres Balestrini F, editores. *Medicina del climaterio y la menopausia.* Caracas: Editorial Ateproca; 1999.p.279-290.
37. Terán J, Teppa A. Cambios lipídicos durante el climaterio y efectos de la terapia hormonal de reemplazo sobre el metabolismo. *Rev Menop Osteopor.* 2000;1:39-49.
38. Asztalos B, Schaefer E. High-density lipoprotein subpopulations in pathologic conditions. *Am J Cardiol.* 2003;91:12E-17E.
39. Castelli W. Epidemiology of tryglicerides: A review from Framingham. *Am Hearh J.* 1992;70:3H-9H.
40. Austin M, King M, Vranizan K, Krauss R. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation.* 1990;82:495-506.
41. Shaik M, Wooton R, Nordestgaard B. Quantitative studies of transfer in vivo of low-density, Sf 12-60, and Sf 600-400 lipoproteins between plasma and arterial intima in humans. *Arterios Thromb.* 1991;11:569-577.
42. Hodis H, Mack W, Dunn M, Liu C, Liu C, Selzer R, et al. Intermediate-density lipoproteins and progression of carotid arterial wall intima-media thickness. *Circulation.* 1997;95:2022-2026.
43. Brunzell J, Hokanson J. Low-density and high-density lipoprotein subspecies and risk for premature coronary artery disease. *Am J Med.* 1999;107(Suppl):16-18.
44. Kushamaha R, Foster D, Barret P, Carey K, Bernand M. Metabolic regulation of plasma apolipoprotein E by estrogen and progesterone in the baboon (Papio sp). *Metabolism.* 1991;40:93-100.
45. Muesing R, Miller V, Larosa J, Stoy D, Phillips E.

PERFIL LIPÍDICO

- Effects of unopposed conjugated equine estrogen on lipoprotein composition and apolipoprotein-E distribution. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:1250-1254.
46. Zambon A, Hokanson J, Brown B, Brunzell J. Evidence for a new pathophysiological mechanism for coronary artery disease regression: Hepatic lipase-mediated changes in LDL density. *Circulation.* 1999;99:1959-1964.
47. Greilberger J, Jurgens G. Oxidation of high-density lipoprotein HDL3 leads to exposure of apo-AI and apo-AII epitopes and to formation of aldehyde protein adducts, and influences binding of oxidized low-density lipoprotein to type I and type III collagen in vitro. *Biochem J.* 1998;331:185-191.
48. Ikewaki K, Zech L, Kindt M, Brewer H, Rader D. Apolipoprotein A-II production rate is a major factor regulating the distribution of apolipoprotein A-I among HDL subclasses Lp A-I and Lp A-I:A-II in normolipidemic humans. *Arterios Thromb Vasc Biol.* 1995;15:306-312.

Correspondencia a: Dr. Eduardo Reyna-Villasmil, Hospital Central "Dr. Urquinaona". Final Av. El Milagro.

Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela.

Teléfono: 0416-2605233.

E-mail: sippenbauch@medscape.com
