

## LÍPIDOS, ATEROGENESIS Y CURA HIDROMINERAL

Antonio SALCES BLESA \*

### RESUMEN

Una revisión de conjunto acerca del transporte y utilización de los lípidos en relación con la aterogénesis en las enfermedades vasculares, sirve de base para enjuiciar el uso de las aguas minero-medicinales como coadyuvantes en el tratamiento de dichos procesos y en particular el de las bicarbonatadas y sulfatadas cálcicas y magnésicas.

### RÉSUMÉ

Une révision à l'égard du transport et l'utilisation des lipides relative à l'athérogenèse, est la base de l'étude sur l'action et l'emploi des eaux minero-medicinales, et surtout des bicarbonatées et sulfatées calciques et magnésiennes, dans ces maladies vasculaires.

### SUMMARY

An overall revision concerning lipid transport and utilization related to atherogenesis in blood vessel diseases is taken as a basis for examining the use of mineral waters as coadjuvant in the treatment of such diseases, bicarbonated and calcium or magnesium sulfated waters in particular.

El estudio de las enfermedades vasculares degenerativas, que hoy son responsables de más de la mitad de las causas de muerte de la humanidad, ha adquirido un renovado interés en las últimas décadas y no poco se debe a los trabajos de BROWN y de GOLDSTEIN que les valieron el Premio Nobel en 1985.

Como es sabido, el término «arteriosclerosis» fue introducido por LOBSTEIN en 1883, para expresar genéricamente el proceso que conducía al endurecimiento y pérdida de elasticidad de las arterias. Suele utilizarse también, aunque impropriamente, como sinónimo de «ateromatosis», denominación que propuso MARCHAND en 1904 para significar la alteración de la capa interna de los vasos con producción de unos nódulos formados por un material no homogéneo de lípidos, mucoproteínas, sales cálcicas, etc.

Las observaciones de ASCHOFF y WINDAUS, que datan de 1910, condujeron a la idea de que la degeneración ateromatosa era consecuencia del anormal depósito de colesterol en los vasos, lo que encontró fuerte apoyo en los experimentos de ANITSCHKOW (1) al conseguir éste producir placas de ateroma en conejos sometidos a una dieta muy rica en colesterol. Aunque los resultados de estos experimentos no puedan trasladarse íntegramente a la clínica humana, es lo cierto que numerosos trabajos experimentales, como clínicos y epidemiológicos, demuestran que una alimentación hipergrasa es factor de primer orden para provocar una hiperlipidemia como fase previa al depósito de colesterol en los vasos, sin que ello permita excluir otros factores como la raza, hábitos de vida, etc.

Diversas teorías tratan hoy de explicar la *aterogénesis* y en ellas encuentran justificación no pocos de los hechos formulados hace más de un siglo, a que antes nos referíamos. Para algunos, lo primero sería la lesión del endotelio vascular (39) con invasión de los tejidos subyacentes por componentes del plasma, elementos formes de la sangre, la adhesión de las plaquetas y finalmente la proliferación de las células musculares lisas de la pared arterial, proceso, este último, que ha sido atribuido a un mecanismo monoclonal (4). Para otros, el depósito intra y extracelular de los lípidos en la pared se debería a una alteración lisosómica de los enzimas encargados de la hidrólisis de los ésteres de colesterol (50).

Sea como sea, la *degeneración ateromatosa en el hombre* se caracteriza por una proliferación muscular en la íntima y capa media arterial; por la acumulación de macromoléculas de origen conectivo (colágeno, elastina, proteoglicanos) con degeneración fibrosa de la pared y, finalmente, por el depósito de lípidos dentro y fuera de las células musculares lisas y los macrófagos de la pared, o de los monocitos circulantes que se incorporan a ella a través de las zonas con endotelio lesionado (50, 40, 21).

Vemos pues, que las causas de la ateromatosis son múltiples y que la más importante

\* Presidente de Honor de la Sociedad Española de Hidrología Médica.

acaso sea la del incremento de las tasas de lípidos en la sangre circulante.

Dada la insolubilidad de los lípidos en medios acuosos y por tanto en el plasma, su transporte se realiza, salvo en el caso de los ácidos grasos libres que circulan unidos a moléculas de albúmina (lipoalbúmina), merced a la formación de unas macromoléculas constituidas por proteínas y lípidos, que tienen estructura micelar y reciben el nombre de *lipoproteínas*. Son partículas esferoidales (algunas tienen forma discoidal, como las HDL nacientes) que poseen una cubierta formada por una capa monomolecular de lípidos polares (colesterol no esterificado y fosfolípidos) con su porción hidrófila orientada al exterior, y por unas proteínas llamadas «apoproteínas». En el interior de la cubierta se almacenan lípidos no polares y por tanto insolubles en el agua, como son los ésteres de colesterol y los triglicéridos. Se sabe que no hay enlaces covalentes entre la fracción proteica y la lipídica, lo que facilita su separación sin que las proteínas se desnaturalicen.

Mediante la ultracentrifugación y electroforesis, las lipoproteínas pueden separarse en grupos. Por ultracentrifugación se han aislado cinco grupos que clasificados de menor a mayor densidad suelen designarse por las iniciales de las palabras inglesas correspondientes a sus características de densidad. Dichos grupos son: Quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), de densidad intermedia (IDL), de baja densidad (LDL) y de alta densidad (HDL). Mediante electroforesis se han separado cuatro fracciones, las llamadas lipoproteínas alfa, prebeta, beta y los quilomicrones. Las más móviles en el campo electroforético son las alfa; menos las prebeta y menos aún las beta. Los quilomicrones carecen de capacidad migratoria.

Existe correspondencia entre los grupos aislados por uno y otro método. Así, las VLDL pertenecen al grupo de las prebeta; las LDL al de las beta y las HDL al de las alfa. Las IDL se mueven en las bandas de las prebeta y beta. Esta correspondencia guarda relación con el tamaño de las partículas, su composición grasa, su riqueza proteica, etc. Es de notar que todos los lípidos están representados en cada una de ellas en mayor o menor cuantía y que la densidad crece con el contenido en apoproteínas al mismo tiempo que disminuye su tamaño.

Las *apoproteínas* son factores del máximo interés no sólo en el transporte de los lípidos sino también en su utilización por el organismo, ya que intervienen en la fijación selectiva de las partículas a cada receptor celular es-

pecífico y algunas tienen función activadora de los fermentos que intervienen en el metabolismo lipideo.

Mediante delipidación, electroforesis, separación cromatográfica y procedimientos inmunológicos, se han aislado una serie de grupos y subgrupos que se designan por letras. Del grupo A se conocen la apo-A I, A II (con cuatro subespecies), A III y A IV. La apo-A III es conocida también como apo-D y de ella se han descrito seis isoformas. El grupo B está fundamentalmente formado por dos que tienen origen genético diferente, la apo-B 48 y la B 100. De las apoproteínas C se conocen la C I, C II y C III, la última con tres subespecies, las C III<sub>0</sub>, C II<sub>1</sub> y C III<sub>2</sub>. De la apoproteína E se conocen tres subespecies y variantes genéticas, las E<sub>2</sub>, E<sub>3</sub> y E<sub>4</sub>.

La mayor parte de las apoproteínas se sintetizan en el hígado, otras en la mucosa del intestino delgado y algunas en ambos órganos y en otros tejidos. Así, las apo-B, apo-C I y apo-C III son de origen hepático. La apo-A IV y la apo-B 48 se sintetizan en el intestino. Las apo-A I, apo-A II, apo-C II y E se forman en ambos órganos. Recientemente se ha demostrado que la última también se produce en los macrófagos del ratón y monocitos del hombre (3, 48) y órganos como el riñón y cápsula suprarrenal del hombre (5, 17) entre otros.

El transporte y utilización de los lípidos por el organismo se realiza a través de dos vías sucesivas y complementarias que se conocen como vías «exógena» y «endógena».

La vía exógena comienza tras de ser absorbidos los lípidos en el intestino y formarse, con los ésteres de colesterol y triglicéridos allí reconstruidos, los llamados quilomicrones nacientes que en su cubierta están dotados de apoproteínas B 48, A I, A II y A IV, además de colesterol y fosfolípidos. Estas partículas maduran al ganar apoproteínas C y E, que les ceden las HDL, y perder apo-A I y apo-A IV (28). En los capilares sanguíneos sufren la acción de la lipoproteín-lipasa de su endotelio que hidroliza la mayor parte de los triglicéridos, con lo que ácidos grasos libres se incorporan a los tejidos para su oxidación o almacenamiento. Inmediatamente, lípidos polares de su cubierta y las apo-A y apo-C son transferidas a las HDL, perdiendo así afinidad por la enzima dicha cuyo cofactor es la apo-C II. Estos restos de quilomicrones, ricos en colesterol y dotados de apo-B 48 y apo-E pueden ser reconocidos por los receptores hepáticos para las apo-E (11, 42) cuya afinidad por esas partículas es tanto mayor cuanto mayor es su contenido en apo-E e inversamente proporcional a su riqueza en apo-C (49).

Este tipo de receptores celulares es distinto de otros presentes en el hígado y otros tejidos que reconocen partículas con apo-B 100 y E (8). Incorporados por endocitosis a los hepatocitos, los restos de quilomicrones se degradan en los lisosomas y el colesterol libre en el protoplasma se eliminará con la bilis, se oxidará para formar ácidos biliares, o se incorporará a nuevas partículas generadas en el hígado.

El transporte y utilización de los lípidos a través de la vía endógena corre a cargo de las VLDL, IDL, LDL y HDL. Los ácidos grasos libres se esterifican en el hígado, y los triglicéridos formados se unen a la apo-B 100 y pequeñas fracciones de apo-C y apo-E para constituir las llamadas VLDL nacientes, que en la sangre maduran al incorporar más apo-C procedente de las HDL. Sobre las VLDL obra la lipoprotein-lipasa del endotelio vascular como en el caso de los quilomicrones. Así empobrecidas en triglicéridos, ceden parte de su apo-C y fosfolípidos a las HDL transformándose en unas nuevas partículas residuales, las IDL, que tienen vida muy corta (2-6 horas). Estas IDL en su mayor parte no se incorporan a los hepatocitos, sino que se transforman en otras partículas, las LDL, al perder gran parte de su carga de triglicéridos y las apoproteínas de su corteza, excepto la apo-B 100 (46), y de ganar ésteres de colesterol de las HDL. Las LDL permanecen en circulación unas 60 horas hasta que, captadas por los receptores celulares del hígado y otros tejidos que reconocen a los apo-B 100 y apo-E, son desintegradas por los lisosomas. Estos receptores específicos de las LDL juegan importante papel en la regulación del metabolismo del colesterol y en la aterogénesis y su número y funciones depende de numerosos factores de orden genético, hormonal y alimenticio, lo que es de particular interés para conocer muchos de los trastornos del metabolismo de los lípidos e incluso su tratamiento pues pueden también regularse mediante determinados fármacos (8, 9, 25).

Las HDL se generan en el hígado y originalmente tienen forma discoidal. El proceso de su maduración es complejo y en él juega importante papel una enzima, la lecitín-colesterin-acil-transferasa (18) que en la sangre (44) transfiere el ácido graso de la lecitina en posición 2, al colesterol libre cedido por las células de los tejidos con el que se esterifica. Esta acción se realiza sobre las propias HDL circulantes y en el proceso interviene la apo-A I, que es un cofactor de la enzima, y una apoproteína de transporte, la apo-D, o apo-III (19), que facilitaría el traslado del colesterol esterificado desde las HDL a las VLDL y LDL para su incorporación ulterior a los hepatocitos u otras células.

No es bien conocido el proceso de degradación de las HDL. Para unos se realizaría preferentemente en el hígado, mientras otros piensan se haría en otros órganos. Sea como sea, de lo que no hay duda es de su importante misión de transporte del colesterol desde los tejidos al hígado, mediante su interconexión con todo el sistema de las lipoproteínas en el que ocupan un lugar central como aceptoras o dadoras de lípidos y apoproteínas.

*Las hiperlipoproteinemias* son consecuencia lo mismo de trastornos que determinan una sobreproducción de estas partículas que de otros que conducen a un déficit de su utilización.

La hiperproducción de VLDL puede estar ligada a causas primarias, como en el caso de la hipertrigliceridemia familiar endógena (13, 32), o ser secundaria a otros procesos como ocurre en la diabetes mellitus, obesidad exógena, alcoholismo, hepatopatías, etc. Son procesos que cursan con hipertrigliceridemia sólo, a menos que por otras causas se acompañen de aumento del colesterol.

El déficit de utilización de los triglicéridos ligados a los quilomicrones, o las VLDL, puede ser también de origen primario (déficit de lipoprotein-lipasa, déficit de apo-C), o secundario a otras enfermedades como la diabetes o el hipotiroidismo.

Los trastornos genéticos ligados a la disminución de receptores celulares para las LDL constituyen el sustrato fundamental de la hipercolesterolemia de tipo familiar, la mejor estudiada y conocida desde los trabajos de GOLDSTEIN y BROWN (25). Esta afección, como otras hipercolesterolemias (34) puede cursar, además, con una sobreproducción de apo-B hepática, trastorno que a veces también se asocia a un tipo de hipertrigliceridemia por sobreproducción de VLDL como es la hiperlipemia familiar combinada. Se conocen así mismo alteraciones genéticas del metabolismo de las apo-E (29), con trastornos del catabolismo de las LDL que constituyen el sustrato de la hiperlipoproteinemia familiar tipo III de FREDRICKSON (7).

Otros trastornos genéticos que cursan con fuerte hipercolesterolemia están ligados a un déficit de apo-A I, como la enfermedad de Tangier, así llamada por haberse descrito por primera vez en un niño de corta edad en la isla del mismo nombre próxima a Washington (30, 35).

*El papel aterogénico de las LDL* en el hombre es un hecho que parece incuestionable. En primer término, partículas de LDL se han demostrado en las placas de aterosclerosis (31) y se sabe la estrecha relación que hay entre la hipercolesterolemia y las enfermedades de las coro-



narias en el hombre (14, 23, 26, 33) y sobre todo la concentración de LDL (36, 43, 45). Acerca de este último punto es de resaltar el hecho de que en los animales de especies que espontáneamente no padecen ateromatosis, lo mismo que en el niño recién nacido, es muy baja la concentración plasmática de LDL, medida por el colesterol ligado a estas partículas, que oscila entre 20 y 50 mg por 100, mientras que en el hombre adulto, tenido por normal, es del orden de 75 a 200 mg, con un nivel crítico de 125 mg por encima del cual existe un grave riesgo de enfermar. Es decir, que con concentraciones de LDL unas cinco veces menores que las de los adultos normales, sería óptimo el aclaramiento de las LDL y también la regulación del contenido intracelular de colesterol a través de la enzima hidroximetil-glutaril-CoA-reductasa, que interviene en la síntesis del colesterol en la etapa límite que determina la formación del ácido mevalónico; de la enzima acil-CoA-colesterol-acil-transferasa responsable de la esterificación del colesterol dentro de las células; y de la formación de receptores celulares para las LDL mediante la transcripción del gen del receptor en ARN mensajero, que en los ribosomas del retículo endoplasmático se traducirá en la proteína del receptor (8, 9, 24, 25).

El papel aterogénico de las LDL parece estar aminorado por las HDL, idea que está basada en el hecho de la menor frecuencia de cardiopatías coronarias en pacientes con cifras altas de colesterol ligado a estas partículas (12, 38), o su práctica ausencia en casos de hiperalfalipoproteinemia familiar (22), y el hecho contrario en casos de alteraciones genéticas con déficit de HDL como ocurre en la enfermedad de Tangier (41). Este efecto antiaterógeno de las HDL sería una consecuencia de la importante función que desempeñan en el transporte del colesterol, como antes vimos, que incluso afectaría a la movilización del depositado en las placas de ateroma que así podrían regresar, lo que parece posible en el hombre (37).

¿Son susceptibles de *tratamiento hidromineral* los trastornos del metabolismo de los lípidos que conducen a la ateromatosis vascular? Evidentemente la cura hidro-mineral sólo puede actuar aquí como factor coadyuvante de otros procedimientos terapéuticos específicos, pero su interés no es desdeñable por cuanto hay numerosas observaciones de FOGLIERINI (20), WATCHER y HENTSCHEL (47), BOURSIER y colaboradores (6), BRUNO DA COSTA (10), DE FRANCISCI y otros (16), GRECCO y colaboradores (27), DE BERNARDI y otros (15), etc., acerca de la acción hipolipemiente de las aguas bicarbonatadas sódicas, cálcicas, o mixtas, sulfatadas mixtas, etc. La mayoría de estas aguas son

alcalino-térreas y parece que, según SEELIG y HEGGTVEIT, en las poblaciones en que se consumen aguas duras es menor la incidencia de muertes por cardiopatías isquémicas que en aquellas otras que utilizan aguas blandas, lo cual ha sido interpretado por ANDERSON y colaboradores, entre otros, como debido a su contenido en magnesio principalmente, y mejor aún a la relación calcio/magnesio de acuerdo con los trabajos de ARMIJO (2).

No son fáciles de interpretar los mecanismos de acción del agua minero-medicinal sobre los procesos ateromatosos, habiéndose señalado como posibles el aumento del catabolismo del colesterol y triglicéridos en el hígado, con aumento de la eliminación por la bilis del colesterol y ácidos biliares; la disminución de la absorción intestinal de las grasas y el colesterol de la dieta al formarse compuestos insolubles de calcio, y la disminución de la reabsorción de ácidos biliares en el ciclo entero-hepático de los mismos por idénticas razones. Finalmente debe destacarse el beneficioso efecto general que la cura balnearia, en toda su extensión, produce en este tipo de enfermos vasculares en cuya sintomatología concurren causas tan diversas.

#### BIBLIOGRAFIA

1. ANITSCHKOW, N. (1913) Beitr. Path. Anat., 56: 379.
2. ARMIJO, M. (1982) «Dureza y relación calcio-magnesio de las aguas de mesa y su posible influencia sobre las cardiopatías isquémicas. An. R. Ac. Nac. Med. XCVII: 415.
3. BASU SK, HO YK, BROWN MS, BILHEIMER DW, ANDERSON RGW, GOLDSTEIN JL. (1982) «Biochemical and genetics studies of the apoprotein E secreted by mouse macrophages and human monocytes». J. Biol. Chem. 257: 9788.
4. BENDIT EP, BENDIT JM. (1973) «Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques». Proc. Natl. Acad. Sci. USA 70: 1753.
5. BLUE ML, WILLIAMS DL, ZUCKER S, KHAN SA, BLUM CB. (1983) «Apolipoprotein E synthesis in human kidney, adrenal and liver». Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80: 283.
6. BOURSIER B, PITON A, WALTER H. (1966) «Chrenothérapie des troubles métaboliques de la cinquantaine». Presse Therm. Clim. 103: 257.
7. BREWER B, ZECH LA, GREGG RE, SCHWARZ D, SCHAFER EJ. (1983) «Type III hyperlipoproteinemia: Diagnosis, molecular defects, pathology and treatment». Ann. Intern. Med. 98: 623.
8. BROWN MS, KOVANEN PT, GOLDSTEIN JL. (1981) «Regulation of plasma cholesterol by lipoprotein receptors». Science 212: 628.
9. BROWN MS, GOLDSTEIN JL. (1985) «Atherosclerosis, colesterol y receptores de LDL». Invest. y Ciencia 100: 30 (ed. esp. de «Scientific American»).
10. BRUNO DA COSTA, M. (1974) «L'influence des eaux minéro-médicinales alcalines et bicarbonatées (Vidago) sur l'équilibre lipidique plasmatique chez les malades avec athéromatose». Presse Therm. Clim. 111: 188.
11. CARVELLA M, COOPER AD. (1979) «High affinity binding of chylomicron remnants to rat liver plasma membranes». Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76: 338.

12. CASTELLI WP, DOYLE JT, GORDON T, et al. (1977) «HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study». *Circulation* 55: 767.
13. CHAIT A, ALBERS JJ, BRUNZELL JD, (1980) «Very low density lipoprotein overproduction in genetic forms of hypertriglyceridemia». *Europ J. Clin. Invest.* 10: 17.
14. COHN PF, GABBAY SL, WEGLIICKI WB. (1976) «Serum lipid levels in angiographically defined coronary artery disease». *Ann. Intern. Med.* 84: 241.
15. DE BERNARDI M, RE A, BERGE F, PEDRINAZZI G. (1981) «Ricerca preliminare sugli effetti di un'acqua bicarbonato-alcalino-terrosa (Uliveto) nel trattamento delle dislipemie». *Clin. Term.* XXXIV n.° 2: 49.
16. DE FRANCISCIS P, OLIVIERO G, GRECCO AM. (1974) «Azione del silicio sul colesterolo ematico in ratti tenuti a dieta ipercolesterolica». *Clin. Term.* XXVII: 49.
17. DRISCOLL DM, GETZ GS. (1984) «Extrahepatic synthesis of apolipoprotein E» *J. Lipid Res.* 25: 1368.
18. FIELDING CJ, FIELDING PE. (1982) «Cholesterol transport between cells and body fluids. Role of plasma lipoproteins and the plasma cholesterification system». *Med. Clin. N Am.* 66: 363.
19. FIELDING PE, FIELDING CJ. (1980) «Evidence for a cholesteryl ester transfer complex in human plasma». *Proc. Acad. Sci. USA* 77: 3227.
20. FOGLIERINI, J. (1959) «Action des eaux sulfatées calciques et magnésiennes sur le cholestérol et les lipides sanguins». *Presse Therm. Clim.* 96: 86.
21. GERRITY RG. (1981) «The role of monocyte in atherosclerosis». *Am. J. Pathol.* 103: 181.
22. GLUECK CJ, FALLAT RW, MILLET F, GARTSIDE P, ELSON RC, GO RCP. (1975) «Familial hyperalphalipoproteinemia studies in eighteen kindred». *Metabolism* 24: 1243.
23. GOLDSTEIN JL, HAZZARD WR, SCHORTT HG, BIERMAN EL, MOTULSKY AG. (1973) «Hyperlipidemia in coronary heart disease. I. Lipid levels in 500 survivors of myocardial infarction». *J. Clin. Invest.* 52: 1533.
24. GOLDSTEIN JL, BROWN MS. (1977) «The low density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis». *Ann. Rev. Biochem.* 46: 897.
25. GOLDSTEIN JL, BROWN MS. (1982) «The receptor defect in familial hypercholesterolemia. Implications for the pathogenesis and therapy». *Med. Clin. North. Am.* 66: 335.
26. GOTTO AM, GORRY GA, THOMSON JR, et al. (1977) «Relationship between plasma lipid concentrations and coronary artery disease in 496 patients». *Circulation* 56: 875.
27. GRECCO AM, NASTASI A, y cols. (1976) «Effetto di acque naturali bicarbonato calciche contenenti silicio sul quadro lipidico di polli tenuti a dieta atero-genetica». *Clin. Term.* XXIX, 257.
28. GREEN PHR, GLICKMAN RM, SAUDEK CD, BLUM CB, TALL AR. (1979) «Human intestinal lipoproteins. Studies in chyluric subjects». *J. Clin. Invest.* 64: 233.
29. HAVEL RJ. (1982) «Familial dysbetalipoproteinemia. New aspects of pathogenesis and diagnosis». *Med. Clin. North Am.* 66: 441.
30. HERBERT PN, FORTE T, HEINEN RJ, et al. (1978) «Tangier disease». *N. Engl. J. Med.* 299: 519.
31. HOFF HF, LIE JT, TITUS JL, JACKSON RL, DE BAKEY ME, GOTTO AM. (1976) «Localization of apo low density lipoproteins (apo LDL) in atherosclerotic lesions of human normo and hyperlipemics». *Arch. Pathol.* 99: 253.
32. JANUS ED, NICOLL AM, TURNER PR, et al. (1980) «Kinetic bases of the primary hyperlipoproteinemias: Studies of apolipoprotein B turnover in genetically defined subjects». *Europ. J. Clin. Invest.* 10: 161.
33. KANNEL WB, CASTELLI WP, GORDON T, Mc NAMARA PM. (1971) «Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease: The Framingham study». *Ann. Intern. Med.* 74: 1.
34. KASANIEMI YA, GRUNDY SM. (1981) «Moderate hypercholesterolemia is caused by overproduction of LDL». *Clin. Res.* 29: 541 A.
35. KAY LL, RONAN R, SCHAEFER EJ, et al. (1982) «Tangier disease: A structural defect in apolipoprotein A-I (apoA-I Tangier)». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79:2485.
36. MAHLEY RW, INNERARITY TL, BROWN MS, et al. (1980) «Cholesterol ester synthesis in macrophages: Stimulation by beta very low density lipoproteins from cholesterol fed animals of several species». *J. Lipid. Res.* 21: 970.
37. MALINOW MR. (1981) «Regression of atherosclerosis in humans: Fact or myth?» *Circulation* 64: 1.
38. MILLER GJ, MILLER NE. (1975) «Plasma high-density lipoprotein concentration and development of ischaemic heart disease» *Lancet* 1: 16.
39. ROSS R, GLOMSET J. (1976) «The pathogenesis of the atherosclerosis». *N. Engl. J. Med.* 295: 369.
40. ROSS R, HARKER L. (1976) «Hyperlipidemia and atherosclerosis». *Science* 193: 1094.
41. SCHAEFER EJ, ZECH LA, SCHWARZ DE, BREWER, HB. (1980) «Coronary heart disease prevalence and other clinical features in familial high density lipoprotein deficiency (Tangier disease)». *Ann. Intern. Med.* 93: 261.
42. SHERRIL BC, INNERARITY TL, MAHLEY RW. (1980) «Rapid hepatic clearance of the canine lipoproteins containing only the E apoprotein by a high affinity receptor». *J. Biol. Chem.* 255: 1804.
43. SLACK J. (1979) «Risks of ischaemic heart disease in familial hyperlipoproteinemic states». *Lancet* 2: 1380.
44. SOLER-ARGILAGA C, RUSSELL RC, GOH EH, HEIMBERG M. (1977) «Hepatic secretion and turnover of serum phosphatidylcholine-cholesterol-acyl-transferase in male and female rats». *Biochim. Biophys. Acta* 488: 69.
45. STONE NJ, LEVY RI, FREDRICKSON DS, VERTER J. (1974) «Coronary artery disease in 116 kindred with familial type II hyperlipoproteinemia». *Circulation* 49: 476.
46. TURNER PR, MILLER NE, CORTESE C, HAZZARD DW, COLTART J, LEWIS B. (1981) «Splanchnic metabolism of plasma apolipoprotein B. Studies of artery-hepatic vein differences of mass and radiolabel in fasted human subjects». *J. Clin. Invest.* 67: 1678.
47. WATCHER R, HENSCHER D. (1961) «Balneotherapie von Herzund Kreislaufer-krankungen». *Deutscher Bäderverband. E. V. Bonn.*
48. WERB Z, CHIN JR. (1983) «Onset of apoprotein E secretion during differentiation of mouse bone marrow derived mononuclear phagocytes». *J. Cell. Biol.* 97: 1113.
49. WINDLER E, CHAO Y, HAVEL RJ. (1980) «Determinants of hepatic uptake of triglyceride-rich lipoproteins and their remnants in the rat». *J. Biol. Chem.* 255: 5475.
50. WOLINSKY H. (1980) «A proposal clearance of circulating lipoproteins to tissue metabolic activity as a basis for understanding atherogenesis». *Cir. Res.* 47: 301.