Respuesta inflamatoria, metabolismo del colesterol y arteriosclerosis

A. SALAZAR SOLER, X. PINTO SALA, J. MAÑA REY, R. PUJOL FARRIOLS

Servicio de Medicina Interna. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

INFLAMMATORY RESPONSE, CHOLESTEROL METABOLISM AND
ATHEROSCLEROSIS

RESUMEN

Esta revisión tiene por objeto remarcar la relación existente entre las reacciones de fase aguda o respuesta inflamatoria con el metabolismo lipídico y su potencial implicación en el proceso de aterosclerosis. El amiloide A sérico es una proteína reactante de fase aguda que se caracteriza por incorporarse a las lipoproteínas de alta densidad durante los procesos inflamatorios, como se ejemplariza en la sarcoidosis, una enfermedad sistémica granulomatosa. Esta apolipoproteína actúa bien desplazando a las otras apolipoproteínas, principalmente a la apo A-I, bien interfiriendo en el proceso de esterificación del colesterol mediado por la actividad de la enzima lecitín-colesterol aciltransferasa. Ambos mecanismos de acción producen una aceleración del catabolismo del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad ocasionando una disminución de sus concentraciones séricas. Esta alteración del metabolismo lipoproteico, sumado a un posible efecto directo del amiloide A sérico sobre el endotelio vascular y la placa de ateroma, implica a la actividad inflamatoria, expresada a través de las concentraciones séricas de amiloide A, en el desarrollo de la arteriosclerosis.

PALABRAS CLAVE: Inflamación. Colesterol. Amiloide A. Aterosclerosis. Sarcoidosis.

ABSTRACT

The goal of the present review consists on the relationship between inflammatory disorders, such as that represented by systemic granulomatous diseases like sarcoidosis, and the cholesterol metabolism and its implication in the atherosclerosis process. Serum amyloid A is an acute phase reactant that transiently binds to the high density lipoproteins during an inflammatory response. Serum amyloid A may act either displacing apo A-I, which in turn result in increased catabolism of high density lipoproteins, or inhibiting lecithin-cholesterol acyltransferase activity which leads to low levels of esterified serum cholesterol. This lipoprotein alteration together with a direct effect of the serum amyloid A on the endothelium of the atheromatous plaque suggest a potential pathophysiological link between the inflammatory responses expressed by the serum concentrations of amyloid A and the development of the atherosclerotic process.

KEY WORDS: Inflammation. Cholesterol. Serum Amyloid A. Atherosclerosis. Sarcoidosis.

Salazar Soler A, Pinto Sala X, Maña Rey J, Pujol Farriols R. Respuesta inflamatoria, metabolismo del colesterol y arteriosclerosis. An Med Interna (Madrid) 2001; 18: 100-104.

CONCEPTOS GENERALES

La reacción de fase aguda es un fenómeno que se caracteriza por un patrón de alteraciones en la concentración de una serie de proteínas plasmáticas que ocurre como respuesta a una gran diversidad de formas de infección, inflamación y daño tisular.

Los estímulos que desencadenan la respuesta de fase aguda son múltiples, aunque todos ellos comparten la capacidad de estimular y activar a los macrófagos. Los productos resultantes de la activación de los macrófagos están implicados en el inicio de la síntesis de las proteínas de fase aguda (1,2).

La mayoría de las proteínas de fase aguda son sintetizadas por los hepatocitos. El exceso de síntesis hepática de la pro-

teína de fase aguda amiloide A (AA) es debida al incremento del RNA mensajero específico para dicha proteína.

La interleucina-1 (IL-1), un producto de las células mononuclear-fagocíticas, está involucrada en el proceso de estimulación hepática que conlleva la síntesis de proteínas de fase aguda. Los monocitos y macrófagos sintetizan IL-1 de forma activa cuando son estimulados por microorganismos, por lipopolisacáridos de endotoxinas, por fagocitosis incluso de partículas inertes, y por linfocitos T activados productores de linfocinas. La IL-1 induce la síntesis hepática de la proteína AA. La IL-6, el factor de necrosis tumoral y el interferón son otras citocinas implicadas en la regulación de la síntesis de la proteína AA (3-9).

Trabajo aceptado: 28 de Febrero de 2000

Correspondencia: Albert Salazar. Consell de Cent, 218, 3º 1ª - 08011 Barcelona.

El componente sérico de la proteína AA (SAA) deriva su nombre de su estrecha relación bioquímica e inmunológica con la proteína AA, que es la proteína fibrilar de los depósitos hallados en la amiloidosis secundaria (10-13). Algunos síndromes amiloideos hereditarios como la fiebre mediterránea familiar y el síndrome de Muckle-Wells, caracterizado por una nefropatía familiar con urticaria y sordera, también están ligados a la proteína AA (14-16). Los macrófagos juegan un papel clave en el proceso de conversión de SAA a AA (17). Los enzimas proteolíticos séricos y leucocitarios separan la proteína AA de su precursor en el suero (SAA), durante el proceso patogénico de la amiloidosis, facilitando su precipitación en forma de fibrillas amiloides (15,16,18). Se desconoce el motivo por el cual algunos individuos con enfermedades inflamatorias que cursan con concentraciones altas de SAA desarrollan amiloidosis y otros no, al igual que algunas enfermedades inflamatorias crónicas presentan una incidencia mucho más elevada de amiloidosis que otras. En el primer grupo de enfermedades estarían la artritis reumatoide, la artritis crónica juvenil, la espondilitis anquilosante y la enfermedad de Crohn, por ejemplo, y, en el segundo, la colitis ulcerosa, el síndrome de Reiter, la fibrosis quística, la enfermedad de Hodgkin, la enfermedad de Behçet, la lepra, la enfermedad mixta del tejido conectivo y el lupus eritematoso sistémico (10,19-27). La sarcoidosis quedaría incluida en este segundo grupo de enfermedades inflamatorias que son causa infrecuente de amiloidosis secundaria (28-30). Algunos autores explican estas diferencias tras haber detectado concentraciones de SAA mucho más elevadas, aproximadamente diez veces más, en aquellos individuos o enfermedades que acaban desarrollando amiloidosis. Esto indicaría que el riesgo de sufrir amiloidosis sistémica reactiva se relaciona directamente con las concentraciones de SAA o con su producción prolongada, por lo que sería interesante su monitorización seriada en aquellos individuos con enfermedades susceptibles de padecer amiloidosis (31). Además, un buen control de las concentraciones de SAA mediante un tratamiento antiinflamatorio adecuado podría disminuir la incidencia de amiloidosis secundaria (4). Los corticosteroides poseen un efecto inhibitorio sobre la producción de SAA. Se ha postulado que el beneficio del tratamiento con fármacos citotóxicos sea debido posiblemente a la reducción de la proteína precursora SAA circulante (23).

RELACIÓN CON LAS LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD (HDL)

En su forma nativa, la proteína SAA tiene un peso molecular de 180.000 y presenta seis formas polimórficas que se asocian con las HDL ($d = 1,12-1,21$ g/ml) (32). Estructuralmente es una apolipoproteína denominada apoSAA similar a la apoA-I (33). Algunos autores también han asociado la apoSAA con las lipoproteínas de muy baja (VLDL), intermedia (IDL) y baja (LDL) densidad, aunque en pequeñas cantidades (34,35).

Durante las reacciones de fase aguda, las HDL son ricas en SAA aunque también presentan sus apolipoproteínas habituales, apoA-I y apoC, en menor concentración, aproximadamente la mitad que apoSAA. En condiciones normales, las concentraciones de apoSAA son muy bajas, pudiendo llegar a representar, sin embargo, el 50% del total de apolipoproteínas de las HDL en el pico de la respuesta de fase aguda. Van Len-

ten y cols. (36) observaron una disminución del 73% en el contenido de apoA-I de las HDL durante una respuesta de fase aguda, mientras, por el contrario, aumentaban paralelamente las concentraciones de SAA. Recientemente, Lindhorst y cols. (37), utilizando un modelo animal, también demostraron una correlación inversa entre las concentraciones elevadas de apoSAA y el menor contenido de apoA-I, apoA-II y apoE de las HDL durante la respuesta de fase aguda.

La SAA es producida fundamentalmente en el hígado, aunque también se produce en las células de la musculatura lisa vascular (38). Los hepatocitos responden al estímulo de la IL-1 con una mayor síntesis de SAA mediante el incremento de la transcripción de su RNA mensajero (6). La apoSAA se secreta de forma libre por los hepatocitos y posteriormente se unirá en un 80% a las HDL en el plasma, de forma independiente a su contenido de apoA-I (39). Las HDL ricas en apoSAA son eliminadas del plasma mucho más rápidamente que las HDL normales con apoA-I y apoC-III (40). Bausserman y cols. (41), también constataron como la apoSAA aceleraba el catabolismo y aclaramiento de las partículas HDL. Rocken y cols. (42) demostraron en un modelo experimental como las apoSAA-HDL eran captadas por los macrófagos mediante un proceso de endocitosis. La apoSAA puede potencialmente modular el flujo de colesterol durante los procesos inflamatorios al asociarse de forma transitoria con las HDL (43). Además, otros trabajos han observado una alteración en la distribución de las subfracciones de las HDL inducidas por la apoSAA. Se observa una disminución en la masa de las subfracciones de densidad 1,10-1,11 g/ml y un aumento de las subfracciones con densidad $< 1,09$ g/ml. La apoSAA circula en el plasma unida a las subfracciones más densas de HDL ($d > 1,12$ g/ml, HDL₃), en las cuales desplaza a las apolipoproteínas A-I, A-II y C, sin alterar significativamente otras características de la partícula (44-46). Kumon y cols. (47) observaron una correlación inversa entre las concentraciones plasmáticas de SAA y las concentraciones de colesterol-HDL, apoA-I y apoA-II en un grupo de pacientes con enfermedades inflamatorias reumáticas. Estos resultados apoyan el mecanismo de desplazamiento de las apolipoproteínas A-I y A-II por la SAA para explicar el aumento del catabolismo de las HDL (45). Las concentraciones de colesterol-HDL disminuyen en las reacciones de fase aguda (48).

Por otro lado, durante las reacciones de fase aguda se han descrito disminuciones del colesterol esterificado en el plasma. La lecitín-colesterol aciltransferasa (LCAT) es la enzima responsable de la formación de ésteres de colesterol que tiene lugar en las HDL, y su activación depende fundamentalmente de la participación de la apolipoproteína A-I, además de la A-II, A-IV, E y C-I. Steinmetz y cols. (49) estudiaron la posible influencia del SAA, como reactante de fase aguda y apolipoproteína ligada a las HDL, en el proceso de esterificación del colesterol plasmático. Los resultados del estudio mostraron una alta correlación entre las concentraciones de colesterol plasmático no esterificado y de SAA, y una correlación negativa entre la actividad LCAT plasmática y las concentraciones de SAA. Asimismo, se evidenció una disminución significativa de las lipoproteínas ricas en apoA-I y A-II coincidiendo con el aumento de las concentraciones plasmáticas de SAA. La principal conclusión consiste en que las concentraciones bajas de colesterol esterificado en plasma durante las reacciones de fase aguda responden a una disminución en la actividad de la LCAT y que esta reacción enzimática está inhibida por

la presencia de concentraciones elevadas de apoSAA en plasma. La apoSAA inhibe la formación de ésteres de colesterol mediante la inhibición de la LCAT (4).

RESPUESTA INFLAMATORIA Y ATEROSCLEROSIS

La síntesis de SAA y el aumento de sus concentraciones séricas ocurre rápidamente tras un estímulo agudo, pudiendo alcanzar 10,000 veces sus valores normales en algunos pacientes con enfermedad inflamatoria aguda (43,50). Las concentraciones de SAA en el pico de fase aguda suelen oscilar entre 1-5 mg/ml (47). Este hecho sugiere que la determinación de las concentraciones circulantes de SAA podrían ser clínicamente útiles para monitorizar las reacciones de fase aguda (51). Se ha observado que las concentraciones de SAA se correlacionan estrechamente con las concentraciones de la proteína C reactiva (PCR) (52), fenómeno que apoya esta hipótesis.

La PCR también interacciona con lipoproteínas plasmáticas, básicamente con las LDL y parcialmente con las VLDL, lo cual puede ser relevante en la patogénesis de la aterosclerosis. Algunos autores han planteado el posible papel de la apolipoproteína SAA en la producción del daño vascular y ulterior aterogénesis (53). Fyfe y cols. (54), han publicado una elevación de las concentraciones de SAA en los pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica sometidos a un trasplante cardíaco, lo que sugiere una potencial relación fisiopatológica entre la inflamación, el metabolismo lipoproteico y el desarrollo de aterosclerosis. Además, la transformación de una cardiopatía isquémica crónica en un síndrome coronario agudo se asocia con un aumento de actividad inflamatoria en la placa de ateroma, reflejado por un incremento de las concentraciones de PCR y SAA (55). En pacientes con angina inestable, las concentraciones de SAA tienen un valor pronóstico, ya que su aumento se ha relacionado con progresión a infarto de miocardio, revascularización coronaria urgente y aumento de la mortalidad. En pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio, el incremento de las concentraciones plasmáticas de PCR y SAA se relaciona con un mayor riesgo de presentar recurrencia del infarto u otro síndrome coronario agudo (56). Los pacientes que presentan un incremento >100% en las concentraciones de SAA a las 24 horas de haberseles practicado una angioplastia coronaria transluminal percutánea tienen un riesgo relativo de 10,6 para desarrollar una reestenosis durante el primer año posterior a la angioplastia (57). Zimmermann y cols. (58) han reportado un incremento significativo de la mortalidad cardiovascular en los pacientes en programa de hemodiálisis que exhibían parámetros activos de reacción de fase aguda, como concentraciones elevadas de PCR y SAA, en comparación con aquellos pacientes en hemodiálisis que no presentaban una respuesta de fase aguda. Los pacientes hemodializados con elevación de PCR y SAA tenían un incremento significativo de las concentraciones séricas de Lp(a) y de fibrinógeno, y concentraciones reducidas de colesterol-HDL, apo A-I y albúmina. Las concentraciones de SAA se encuentran también muy elevadas en la enfermedad de Kawasaki, la cual cursa con arteritis coronaria (54,59). Cabana y cols. (46) han demostrado una correlación significativa entre la disminución de las concentraciones

de apo A-I y colesterol-HDL y las concentraciones aumentadas de SAA en un grupo de niños afectados de enfermedad de Kawasaki aguda y observaron, además, la normalización de todos los valores tras resolverse la fase aguda de la enfermedad. Después de un trasplante renal, se ha documentado una elevación persistente de las concentraciones de SAA (60).

Sin embargo, otros autores sugieren que el SAA contribuye al efecto protector de las HDL frente a la arteriosclerosis, mediante un efecto modulador sobre la célula endotelial y la activación plaquetaria (61).

SARCOIDOSIS

Hasta la fecha, sólo existe un trabajo publicado en la literatura médica que haya estudiado las concentraciones de SAA en pacientes con sarcoidosis. Rubinstein y cols. (62) estudiaron 25 pacientes (88% sin tratamiento), 12 de ellos con criterios clínicos de actividad de la enfermedad, y los compararon con un grupo control. Los pacientes con sarcoidosis, activa e inactiva, presentaron concentraciones significativamente más elevadas de SAA que el grupo control, pero al comparar entre los pacientes con sarcoidosis activa e inactiva, las diferencias no fueron significativas, probablemente debido al escaso número de individuos. Otro posible argumento para explicar esta ausencia de diferencias significativas sería que los pacientes con sarcoidosis etiquetada de inactiva presentarían cierta persistencia de actividad inflamatoria no recogida mediante los criterios utilizados por los autores del trabajo.

Recientemente, nuestro grupo ha observado una disminución de las concentraciones plasmáticas de colesterol-HDL y apoA-I en los pacientes con sarcoidosis activa frente a los pacientes con enfermedad inactiva y a los sujetos sanos (63). Además, demostramos un incremento significativo de las concentraciones de SAA en los pacientes con sarcoidosis activa al compararlos con pacientes con enfermedad inactiva. Entre los mecanismos fisiopatológicos que se han implicado en el descenso del colesterol-HDL asociado al incremento de SAA se encuentran el desplazamiento de la apoA-I de la partícula de HDL por parte de la proteína SAA, que da lugar a un incremento del catabolismo de las HDL (64).

CONCLUSIONES

Existe una relación entre la respuesta o actividad inflamatoria, expresada a través de las concentraciones del reactante de fase aguda SAA, y el metabolismo de las lipoproteínas. La influencia del SAA en las alteraciones del metabolismo lipídico observadas en las enfermedades inflamatorias o inmunológicamente activas, como la sarcoidosis, puede vehiculizarse bien por la interferencia con el proceso de esterificación del colesterol mediado por la LCAT, o bien desplazando a la apoA-I de las HDL, lo cual ocasiona una disminución en las concentraciones de colesterol-HDL.

Son necesarios más estudios de investigación que definan la potencial relación fisiopatológica entre los procesos inflamatorios activos, el metabolismo lipoproteico y el desarrollo de aterosclerosis.

Bibliografía

- Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (Pentaxins) and serum amyloid A protein. *Advances in Immunology* 1983; 34: 141-212.
- Smith JW, McDonald TL. Production of serum amyloid A and C-reactive protein by HepG2 cells stimulated with combinations of cytokines of monocyte conditioned media: the effects of prednisone. *Clin Exp Immunol* 1992; 90: 783-789.
- Maury CPJ, Enholm E, Teppo AM. Is interferon an "inducer" of serum amyloid? *N Engl J Med* 1983; 309: 1060-1061.
- Marhaug G, Dowton SB. Serum amyloid A: an acute phase apolipoprotein and precursor of AA amyloid. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8: 553-573.
- Ray A, Ray BK. A novel cis-acting element is essential for cytokine-mediated transcriptional induction of the serum amyloid A gene in non-hepatic cells. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 1584-1594.
- Rygg M. Cytokine-induced differential expression of serum amyloid A genes in fetal and neonatal rabbits. *Clin Exp Immunol* 1996; 103: 335-342.
- Drenth JP, van der Meer JW, Kushner I. Unstimulated peripheral blood mononuclear cells from patients with the hyper-IgD syndrome produce cytokines capable of potent induction of C-reactive protein and serum amyloid A in Hep3B cells. *J Immunol* 1996; 157: 400-404.
- Benigni F, Fantuzzi G, Sacco S, Sironi M, Pozzi P, Dinarello CA, et al. Six different cytokines that share GP130 as a receptor subunit, induce serum amyloid A and potentiate the induction of interleukin-6 and the activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis by interleukin-1. *Blood* 1996; 87: 1851-1854.
- Foyn-Bruun C, Sletten K, Marhaug G. Mouse serum amyloid A (SAA) proteins isolated by two-dimensional electrophoresis: characterization of isotypes and the effect of separate and combined administrations of cytokines, dexamethasone and lipopolysaccharide (LPS) on serum levels and isotype distribution. *Clin Exp Immunol* 1998; 111: 231-236.
- Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis: The B-Fibrilloses. *N Engl J Med* 1980; 302: 1283-1292, 1333-1343.
- Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70: 246-256.
- Tape C, Tan R, Nesheim M, Kisilevsky R. Direct evidence for circulating apoSAA as the precursor of tissue AA amyloid deposits. *Scand J Immunol* 1988; 28: 317-324.
- Cohen AS. Proteins of the systemic amyloidosis. *Curr Opin Rheumatol* 1994; 6: 55-67.
- Knecht MA, de Beer FC, Pras M. Serum amyloid-A protein in familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med* 1985; 102: 71-72.
- Tena X, Olivé A. Amiloidosis: tesaurismosis proteica. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 348-356.
- Cohen AS, Jones LA. Amyloidosis. *Curr Opin Rheumatol* 1991; 3: 125-138.
- Shirahama T, Miura K, Ju S-T, Kisilevsky R, Gruys E, Cohen AS. Amyloid enhancing factor-loaded macrophages in amyloid fibril formation. *Lab Invest* 1990; 62: 61-68.
- Benson MD, Kluwe-Beckerman B, Liepnieks JJ, Murrell JR, Hanes D, Uemichi T. Metabolism of amyloid proteins. *Ciba Found Symp* 1996; 199: 104-118.
- David J. Amyloidosis in juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 73-78.
- Yurdakul S, Tuzuner N, Yurdakul I, Hamuryudan V, Yazici H. Amyloidosis in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1586-1589.
- Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 174-176.
- Greenstein AJ, Sachar DB, Panday AK, et al. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50-year experience with 25 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 261-270.
- Dhillon V, Woo P, Isenberg D. Amyloidosis in the rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 696-701.
- Ponce P, Ramos A, Ferreira ML, Pinto G, Lacerda MH. Renal involvement in leprosy. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 81-84.
- Wakefield D, Charlesworth J, Pussell B, Wenman J. Reiter's syndrome and amyloidosis. *Br J Rheumatol* 1987; 26: 156-158.
- Skinner M, Pinnette A, Travis WD, Schwachman H, Cohen AS. Isolation and sequence analysis of amyloid protein AA from a patient with cystic fibrosis. *J Lab Clin Med* 1988; 112: 413-417.
- Piirainen HI, Helve AT, Törnroth T, Pettersson TE. Amyloidosis in mixed connective tissue disease. *Scand J Rheumatol* 1989; 18: 165-168.
- Tchenio X, Bertocchi M, McGregor B, Daoud S, Mornex JF, Cordier JF. Type AA renal amyloidosis in sarcoidosis. *Rev Mal Resp* 1996; 13: 601-602.
- Freska D, Lazarus SS. Reactive systemic amyloidosis: Complicating long-standing sarcoidosis. *NY State J Med* 1982; 82: 232-234.
- Rainfray M, Meyrier A, Valeyre D, Tazi A, Bettești JP. Renal amyloidosis complicating sarcoidosis. *Thorax* 1988; 43: 422-423.
- Ikeda S, Chisuiwa H, Kawasaki S, Ozawa J, Hoshii Y, Yokota T, et al. Systemic reactive amyloidosis associated with Castleman's disease: serial changes of the concentrations of acute phase serum amyloid A and interleukin 6 in serum. *J Clin Pathol* 1997; 50: 965-967.
- Yamada T, Miida T, Itoh Y, Kawai T, Benson MD. Characterization of serum amyloid A4 as a plasma apolipoprotein. *Clin Chim Acta* 1996; 251: 105-112.
- Erikson N, Benditt EP. Isolation and characterization of the amyloid-related apoprotein (SAA) from human high density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 6860-6864.
- Yamada T, Kakiyama T, Kamishima T, Fukuda T, Kawai T. Both acute phase and constitutive serum amyloid A are present in atherosclerotic lesions. *Pathol Int* 1996; 46: 797-800.
- Yamada T, Miida T, Yamaguchi T, Itoh Y. Effect of serum amyloid A on cellular affinity of low density lipoprotein. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35: 421-426.
- Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer F, Stafforini DM, McIntyre TM, Prescott SM, et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest* 1995; 96: 2758-2767.
- Lindhorst E, Young D, Bagshaw W, Hyland M, Kisilevsky R. Acute inflammation, acute phase serum amyloid A and cholesterol metabolism in the mouse. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1339: 143-154.
- Kumon Y, Sipe JD, Brinckerhoff CE, Schreiber BM. Regulation of extrahepatic apolipoprotein serum amyloid A (ApoSAA) gene expression by interleukin-1 alpha alone: synthesis and secretion of ApoSAA by cultured aortic smooth muscle cells. *Scand J Immunol* 1997; 46: 284-291.
- Cohen AS, Jones LA. Amyloid and amyloidosis. *Curr Opin Rheumatol* 1992; 4: 94-105.
- Parks JS, Rudel LL. Metabolism of the serum amyloid A proteins (SAA) in high density lipoproteins and chylomicrons of nonhuman primates (vervet monkeys). *Am J Pathol* 1983; 112: 243-249.
- Bausserman LL, Herbert PN, Rodger R, Nicolosi RJ. Rapid clearance of serum amyloid A from high-density lipoproteins. *Biochim Biophys Acta* 1984; 792: 186-191.
- Rocken C, Kisilevsky R. Comparison of the binding and endocytosis of high-density lipoprotein from healthy (HDL) and inflamed (HDL-(SAA)) donors by murine macrophages of four different mouse strains. *Virchows Arch* 1998; 432: 547-555.
- Liang JS, Sipe JD. Recombinant human serum amyloid A (apoSAAp) binds cholesterol and modulate cholesterol flux. *J Lipid Res* 1995; 36: 37-46.
- Parks JS, Rudel LL. Alteration of high density lipoprotein subfraction distribution with induction of serum amyloid A protein (SAA) in the nonhuman primate. *J Lipid Res* 1985; 26: 82-91.
- Coetzee GA, Strachan AF, Van Der Westhuyzen DR, Hoppe HH, Jee-nah MS, De Beer FC. Serum amyloid A-containing human high density lipoprotein 3: density, size and apolipoprotein composition. *J Biol Chem* 1986; 261: 9644-9651.
- Cabana VG, Gidding SS, Getz GS, Chapman J, Shulman ST. Serum amyloid A and high density lipoprotein participate in the acute phase response of Kawasaki disease. *Pediatr Res* 1997; 42: 651-655.
- Kumon Y, Suehiro T, Ikeda Y, Yoshida K, Hashimoto K, Ohno F. Influence of serum amyloid A protein on high-density lipoprotein in chronic inflammatory disease. *Clin Biochem* 1993; 26: 505-511.
- Cabana VG, Lukens JR, Rice KS, Hawkins TJ, Getz GS. HDL content and composition in acute phase response in three species. *J Lipid Res* 1996; 37: 2662-2674.
- Steinmetz A, Hocke G, Saïle R, Puchois P, Fruchart JC. Influence of serum amyloid A on cholesterol esterification in human plasma. *Biochim Biophys Acta* 1989; 1006: 173-178.
- Malle E, Steinmetz A, Raynes JG. Serum amyloid A (SAA): an acute phase protein and apolipoprotein. *Atherosclerosis* 1993; 102: 131-146.
- Berendes E, Mollhoff T, Aken HV, Erren M, Deng MC, Loick HM. Increased plasma concentrations of serum amyloid A: an indicator of the

- acute-phase response after cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1997; 25: 1527-1533.
52. Oezcuermesz-Porsch M, Kunz D, Hardt PD, Fadgyas T, Kress O, Schulz HU, et al. Diagnostic relevance of interleukin pattern, acute-phase proteins, and procalcitonin in early phase of post-ERCP pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1763-1769.
53. Malle E, De Beer FC. Human serum amyloid A (SAA) protein: a prominent acute-phase reactant for clinical practice. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 427-435.
54. Fyfe AI, Rothenberg LS, De Beer FC, Cantor RM, Rotter JI, Lusa AJ. Association between serum amyloid A proteins and coronary artery disease. Evidence from two distinct arteriosclerotic processes. *Circulation* 1997; 96: 2914-2919.
55. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al. Prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-424.
56. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and recurrent events (CARE) investigators. *Circulation* 1998; 98: 839-844.
57. Blum A, Vardinon N, Kaplan G, Laniado S, Yust I, Burk M, et al. Autoimmune and inflammatory responses may have an additive effect in postpercutaneous transluminal coronary angioplasty restenosis. *Am J Cardiol* 1998; 81: 339-341.
58. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648-658.
59. Miwata H, Yamada Y, Okada M, Kudo T, Kimura H, Morishima T. Serum amyloid A in acute viral infections. *Arch Dis Childhood* 1993; 68: 210-214.
60. Ogata F, Kohoda Y, Suzuki M, Hirusawa Y. High levels of serum amyloid A persist for a long time after kidney transplantation. *Nephron* 1990; 55: 216-217.
61. Shainkin-Kestenbaum R, Zimlichman S, Lis M, Lidor C, Pomerantz M, Knyszynski A, et al. Effect of serum amyloid A, HDL-apolipoprotein, on endothelial cell proliferation. Implication of an enigmatic protein to atherosclerosis. *Biomed Pept Proteins Nucleic Acids* 1996-1997; 2: 79-84.
62. Rubinstein I, De Beer FC, Pras M, Knecht A, Baum GL. Serum amyloid A protein concentrations in sarcoidosis. *Isr J Med Sci* 1989; 25: 461-462.
63. Salazar A, Mañá J, Pintó X, Argimón JM, Castiñeiras MJ, Fiol C, et al. Low levels of high density lipoprotein cholesterol in patients with active sarcoidosis. *Atherosclerosis* 1998; 136: 133-137.
64. Salazar A, Mañá J, Pintó X, Fiol C, Hurtado I, Nomen S, et al. Influence of serum amyloid A on high-density lipoprotein in active sarcoidosis (abstr). En: Proceedings of the 5th WASOG Meeting. International Congress on Sarcoidosis, Granulomatous and Vasculitic disorders, Essen, Germany- September 17-19, 1997. *Sarcoidosis* 1997; 14 (suppl 1): 20.