

ORIGINAL

Fenotipo de la haptoglobina y presencia de enfermedad vascular subclínica: estudio poblacional



Jose M. Mostaza^{a,*}, Olaya de Dios^b, Carlos Lahoz^a, Marta Arribas^a, Alicia Pérez Arroyo^b, Miguel A. Salinero-Fort^c, Fernando Laguna^a, Eva Estirado^a, Francisca García-Iglesias^a, Teresa González Alegre^a, Concesa Sabín^d, Silvia López^d, Vanesa Sánchez^d, Víctor Cornejo^d y Carmen Garcés^b, en representación de los investigadores del estudio ESPREDIA

^a Unidad de Lípidos y Riesgo Cardiovascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital Carlos III, Madrid, España

^b Laboratorio de Lípidos, IIS-Fundación Jiménez Díaz, UAM, Madrid, España

^c Gerencia Adjunta de Planificación y Calidad Atención Primaria, Servicio Madrileño de Salud, Madrid, España

^d Unidad de día, Hospital Carlos III, Madrid, España

Recibido el 5 de febrero de 2019; aceptado el 11 de marzo de 2019

Disponible en Internet el 17 de junio de 2019

PALABRAS CLAVE

Haptoglobina;
Fenotipo de haptoglobina;
Grosor íntima-media;
Placas carotídeas;
Arteriosclerosis

Resumen

Introducción y objetivos: La haptoglobina es una proteína implicada en la protección frente al daño oxidativo producido por el hierro de la hemoglobina. Esta proteína es polimórfica, con 3 isomorfos prevalentes en la población. Los portadores de la isoforma Hp2-2 tienen una menor capacidad antioxidante, y en la población con diabetes, un mayor riesgo de enfermedad vascular subclínica y de complicaciones cardiovasculares. Nuestro objetivo fue evaluar si dicha isomorfa se asocia con un mayor riesgo de arteriosclerosis carotídea en sujetos con y sin diabetes, libres de enfermedad cardiovascular.

Pacientes y métodos: Estudio realizado en una población de entre 45 y 74 años de edad seleccionada aleatoriamente del área noroeste de Madrid. Los participantes fueron caracterizados en cuanto a su estatus glucémico mediante una sobrecarga oral de glucosa y la determinación de la concentración de Hb1Ac. A todos ellos se les determinó el fenotipo de la haptoglobina mediante un ensayo inmunoenzimático y la presencia de arteriosclerosis carotídea mediante ecografía.

Resultados: De los 1.256 participantes incluidos en el presente análisis (edad media $61,6 \pm 6$ años, 41,8% varones), la distribución de las isoformas de la haptoglobina fue la siguiente: Hp1-1: 13,3%, Hp1-2: 48,5% y Hp2-2: 38,2%. En comparación con los sujetos Hp1-1 y Hp1-2, aquellos con el fenotipo Hp2-2 tuvieron una mayor prevalencia de dislipemia (53,3% vs 43%, $p < 0,0001$) e hipertensión arterial (39,2% vs 32,2%, $p = 0,012$), y recibieron con más frecuencia tratamiento con estatinas (31,5% vs 21,6%, $p < 0,0001$) y con antihipertensivos (38,4%

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josemaria.mostaza@salud.madrid.org (J.M. Mostaza).

vs 30,8%, $p=0,006$). Los portadores de la isoforma Hp2-2 tuvieron una mayor prevalencia de placas carotídeas (OR: 1,35; IC 95%: 1,07-1,69; $p=0,011$), sin diferencias en dicha prevalencia en función del estatus glucémico. No existieron diferencias en el grosor íntima-media entre los diferentes fenotipos. La relación del fenotipo Hp2-2 con la presencia de placas en carótida fue independiente de la edad, del sexo, de la presencia de factores de riesgo (dislipemia, hipertensión y diabetes), de la concentración de colesterol LDL, proteína C reactiva y ácido úrico, de la presión arterial y del tratamiento con estatinas y antihipertensivos (OR: 1,31; IC 95%: 1,01-1,70; $p=0,044$).

Conclusión: Los sujetos con el fenotipo Hp2-2 de la haptoglobina tienen una mayor prevalencia de arteriosclerosis carotídea, que es independiente de la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular y de su estatus glucémico.

© 2019 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Haptoglobin;
Haptoglobin
phenotype;
Intima-media
thickness;
Carotid plaques;
Arteriosclerosis

Phenotype of haptoglobin and presence of subclinical vascular disease: Population study

Abstract

Introduction and objectives: Haptoglobin is a protein involved in the protection against oxidative damage caused by iron in haemoglobin. This protein is polymorphic, with 3 isomorphs prevalent in the population. The carriers of the Hp2-2 isoform have a lower antioxidant capacity and, in the population with diabetes, an increased risk of subclinical vascular disease and cardiovascular complications. The objective of this study was to evaluate whether this isomorphy is associated with an increased risk of carotid arteriosclerosis in subjects with and without diabetes, and free of cardiovascular disease.

Patients and methods: A study was conducted in a population between 45 and 74 years of age, randomly selected from the northwest area of Madrid. The participants were characterised in terms of their glycaemic status by oral glucose overload and the determination of the concentration of Hb1Ac. The haptoglobin phenotypes in all of them were determined by means of an immunoenzymatic assay, and the presence of carotid arteriosclerosis by ultrasound.

Results: Of the 1,256 participants included in the present analysis (mean age 61.6 ± 6 years, 41.8% males), the distribution of the isoforms of haptoglobin was as follows: Hp1-1: 13.3%, Hp1-2: 48.5%, and Hp2-2: 38.2%. In comparison with subjects Hp1-1 and Hp1-2, those with the Hp2-2 phenotype had a higher prevalence of dyslipidaemia (53.3% vs 43%; $P < .0001$) and arterial hypertension (39.2% vs. 32.2%, $P = .012$), and they more frequently received treatment with statins (31.5% vs 21.6%, $P < .0001$), and with antihypertensive agents (38.4% vs 30.8%, $P = .006$). The carriers of the Hp2-2 isoform had a higher prevalence of carotid plaques (OR: 1.35, 95% CI: 1.07-1.69, $P = .011$), with no differences in that prevalence as regards the glycaemic status. There were no differences in the intima-media thickness between the different phenotypes. The relationship of the Hp2-2 phenotype with the presence of plaques in the carotid was independent of age, gender, presence of risk factors (dyslipidaemia, hypertension and diabetes), the concentration of LDL-cholesterol, C-reactive protein and uric acid, blood pressure, and treatment with statins, and hypertensive drugs (OR: 1.31, 95% CI 1.01-1.70, $P = .044$).

Conclusion: Subjects with the Hp2-2 phenotype of haptoglobin have a higher prevalence of carotid arteriosclerosis, which is independent of the presence of other cardiovascular risk factors and their glycaemic status.

© 2019 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La haptoglobina es una glucoproteína cuya función biológica principal radica en su unión no covalente a la hemoglobina libre para formar un complejo que será posteriormente aclorado por el sistema reticuloendotelial a través de endocitosis

mediada por el CD163¹. La haptoglobina, de esta forma, evita el potencial daño oxidativo del hierro contenido en la molécula de hemoglobina¹. En ausencia de este mecanismo de aclaramiento, la hemoglobina favorece la producción de radicales libres y, de forma subsiguiente, la oxidación del colesterol LDL, un mecanismo temprano en el desarrollo de

arteriosclerosis². Del mismo modo, favorece la oxidación del colesterol HDL, lo que conduce a la creación de HDL disfuncionantes³. La haptoglobina puede también unirse a la apolipoproteína A1 en el mismo lugar de unión de la enzima LCAT⁴, lo que reduce la actividad de la enzima, alterando el transporte reverso de colesterol e impidiendo la normal maduración de las partículas de HDL.

El gen de la haptoglobina se localiza en el brazo largo del cromosoma 16 y es polimórfico, con dos alelos codominantes, Hp1 y Hp2, cuyos productos dan lugar a tres isoformas, Hp1-1, Hp1-2 y Hp2-2, con frecuencias del 16, del 48 y del 36%, respectivamente⁵.

Los sujetos Hp2-2 tienen una menor capacidad antioxidante que los portadores de Hp1. Ello se debe a que disponen de una menor concentración plasmática de haptoglobina, a que su haptoglobina presenta una menor afinidad por la hemoglobina, y a que el aclaramiento plasmático del complejo Hp-hemoglobina está enlentecido⁵. Este hecho es más evidente en los pacientes con diabetes, los cuales están sometidos a un mayor estrés oxidativo. Además, en esta población, los homocigotos Hp2-2 tienen una expresión de CD163 reducida y presentan dificultades en la transferencia del heme hacia la haptoglobina como consecuencia de la glucación de la hemoglobina⁶.

Estas alteraciones tienen una traducción en la clínica. Diversos estudios han demostrado que los sujetos Hp2-2 tienen un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares, especialmente la población diabética¹. Sin embargo, son escasos los estudios que han evaluado si dicho genotipo se asocia con un mayor riesgo de enfermedad vascular subclínica, y han sido realizados preferentemente en población diabética⁷⁻⁹.

Nuestro estudio evalúa la presencia de enfermedad carotídea subclínica en relación con el fenotipo de haptoglobina en sujetos libres de enfermedad cardiovascular, con y sin diabetes, seleccionados aleatoriamente de una población española.

Pacientes y métodos

El estudio *Screening PRE-diabetes and type 2 DIAbetes* (SPREDIA-2) es un estudio poblacional prospectivo de cohortes realizado en la Comunidad de Madrid. Las características de este estudio y de la población seleccionada han sido previamente publicadas¹⁰. En resumen, se incluyeron 1.592 sujetos de entre 45 y 74 años seleccionados aleatoriamente de la población del área noroeste de Madrid. Los participantes fueron citados en ayunas para la realización de analítica, una sobrecarga oral con 75 g de glucosa, medidas antropométricas y la realización de una ecografía carotídea. Del total de participantes, 1.256 no tenían enfermedad cardiovascular en el momento de su inclusión, disponían de una ecografía carotídea, y en ellos pudo determinarse el fenotipo de la haptoglobina, siendo incluidos en el presente análisis.

El diagnóstico de prediabetes y diabetes se realizó de acuerdo a los criterios de la ADA¹¹. La prediabetes fue definida como no tener diabetes pero tener una glucosa basal entre 100 y 125 mg/dl (glucosa basal alterada) o una concentración de A1C de entre el 5,7 y el 6,4%, o una glucemia a las 2 h de la SOG de entre 140 a 199 mg/dl (intolerancia

a la glucosa). La diabetes se definió como un diagnóstico previo de diabetes, recibir tratamiento con fármacos anti-diabéticos o tener una glucemia basal ≥ 126 mg/dl o una concentración de A1C $\geq 6,5\%$ o una glucemia a las 2 h de la SOG ≥ 200 mg/dl. Los sujetos sin glucosa basal alterada, sin intolerancia a la glucosa y con una A1C $< 5,7\%$ se consideraron normoglucémicos.

El fenotipo de haptoglobina (Hp1-1, Hp2-1 y Hp2-2) se determinó de forma cualitativa mediante un ensayo inmunoenzimático (VIT-A710-01M Haptotipo, Vitro S.A.)¹², de acuerdo al protocolo establecido por la casa comercial. El ensayo presentó una precisión intraensayo e interensayo del 1,8 y del 10,6%, respectivamente.

Se realizó un eco-doppler de ambas carótidas con una sonda de 7,5 MHz (Sonosite Micromaxx Ultrasound, Sonosite Inc, Bothell, Wash, EE.UU.). Se exploró bilateralmente la presencia de placas en toda la extensión de la carótida común, bulbo carotídeo y carótidas interna y externa. La existencia de placas carotídeas se definió como un engrosamiento focal $> 1,5$ mm o un engrosamiento $> 50\%$ del valor del grosor íntima-media (GIM) circundante¹³. Se obtuvieron imágenes de la pared distal de la arteria carótida común, 1 cm previo a la bifurcación, en tres ángulos de visión distintos. El GIM se obtuvo mediante un software automático (Sonosite, Sonocalc IMT Software, Sonosite Inc, Bothell, Wash, EE.UU.) como la media del grosor medio y máximo medido en cada uno de los seis segmentos (tres ángulos distintos en lado derecho e izquierdo).

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se presentan como media y desviación estándar. Las variables cualitativas, como porcentajes. Las comparaciones entre las variables cuantitativas se realizaron mediante t test, y las de las cualitativas, mediante el test de la chi cuadrado. Se realizó un análisis de regresión logística con método «entrar» para evaluar la relación independiente del fenotipo de la haptoglobina con la presencia de placas carotídeas. Se incluyeron en el modelo las variables con $p < 0,10$ en el análisis bivariado y las clínicamente relevantes, intentando evitar sobreajustes. La magnitud de las asociaciones se expresó como OR e IC 95%. Los datos fueron analizados mediante SPSS para Windows, versión 9.0; IBM Corp, Armonk, New York, EE.UU.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Carlos III de Madrid, cumpliendo con la Declaración de Helsinki y las guías internacionales de estudios epidemiológicos (Ginebra, 1991). Todos los participantes firmaron un consentimiento informado.

Resultados

Un total de 1.256 sujetos fueron incluidos en el análisis. La prevalencia de los fenotipos Hp1-1, Hp1-2 y Hp2-2 fue del 13,3% (n = 167), del 48,5% (n = 609) y del 38,2% (n = 480). Dado que el riesgo de complicaciones cardiovasculares se ha asociado con el fenotipo Hp2-2, los sujetos con los fenotipos

Tabla 1 Características de la población sin enfermedad cardiovascular conocida en función del fenotipo de haptoglobina

	Total n = 1.256	Hp1-1 y Hp1-2 n = 776 (61,8%)	Hp2-2 n = 480 (38,2%)	p
Sexo (% varones)	41,8	41,6	42,1	0,873
Edad (años)	61,6 ± 5,8	61,5 ± 5,9	61,7 ± 5,9	0,558
Fumador activo (%)	16,4	15,6	17,7	0,330
Diabetes (%)	15,4	14,7	16,7	0,346
HTA (%)	34,9	32,2	39,2	0,012
Dislipemia (%)	46,9	43,0	53,3	< 0,0001
Tratamiento antihipertensivo (%)	33,7	30,8	38,4	0,006
Tratamiento con estatinas (%)	25,4	21,6	31,5	< 0,0001
IRC (%)	1,0	0,6	1,5	0,150
GIM medio (mm)	0,720 ± 0,123	0,720 ± 0,122	0,719 ± 0,123	0,863
GIM máximo (mm)	0,861 ± 0,155	0,861 ± 0,150	0,861 ± 0,160	0,889
Pacientes con placas (%)	45,2	42,4	49,8	0,011

Tabla 2 Valores bioquímicos y antropométricos en 1.256 participantes sin enfermedad cardiovascular conocida en función del fenotipo de la haptoglobina

	Total n = 1.256	Hp1-1 y Hp1-2 n = 776 (61,8%)	Hp2-2 n = 480 (38,2%)	p
Glucosa (mg/dl)	105 ± 19	104 ± 17	106 ± 20	0,068
Hb1Ac (%)	5,8 ± 0,6	5,7 ± 0,5	5,8 ± 0,6	0,201
Colesterol total (mg/dl)	209 ± 37	209 ± 35	208 ± 39	0,697
Colesterol LDL (mg/dl)	134 ± 33	134 ± 32	133 ± 34	0,543
Colesterol HDL (mg/dl)	55 ± 15	54 ± 15	55 ± 15	0,751
Triglicéridos (mg/dl)	103 ± 66	102 ± 70	103 ± 58	0,826
Ácido úrico (mg/dl)	5,2 ± 1,3	5,2 ± 1,3	5,3 ± 1,2	0,099
Proteína C reactiva	5,2 ± 6,4	5,4 ± 6,8	4,8 ± 5,6	0,081
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28,3 ± 4,7	28,3 ± 4,7	28,4 ± 4,7	0,609
Perímetro cintura (cm)	95 ± 12	95 ± 12	95 ± 12	0,390
Presión arterial sistólica (mmHg)	125 ± 17	124 ± 17	126 ± 17	0,111
Presión arterial diastólica (mmHg)	77 ± 10	77 ± 10	78 ± 10	0,188

Hp1-1 y Hp1-2 fueron agrupados para los cálculos estadísticos.

Las características de la población de acuerdo al fenotipo de haptoglobina pueden verse en las [tablas 1 y 2](#). Los sujetos con el fenotipo Hp2-2 tenían una mayor prevalencia de dislipemia e hipertensión autorreferidas. A su vez recibían con más frecuencia tratamiento antihipertensivo e hipolipemiente.

Los sujetos con el fenotipo Hp2-2 tuvieron una mayor prevalencia de placas carotídeas (OR: 1,35; IC 95%: 1,07-1,69; p=0,011), sin que se observaran diferencias en el GIM de carótida común entre los grupos. La proporción de pacientes con placas en función de su estatus glucémico puede verse en la [figura 1](#). Los OR para la presencia de placas fue similar en los pacientes con y sin diabetes (OR: 1,60; IC 95%: 0,84-3,06; p=0,151 en diabéticos, y OR: 1,30; IC 95%: 1,01-1,67; p=0,044 en no-diabéticos).

Para establecer si la asociación entre el fenotipo de la haptoglobina y la presencia de placas carotídeas era independiente de los factores de riesgo cardiovascular, realizamos un análisis de regresión logística ajustando por factores clínicamente relevantes (edad, sexo, presencia de diabetes) y por factores asociados con el fenotipo

de haptoglobina (antecedentes de dislipemia, antecedentes de hipertensión arterial, tratamiento con estatinas, tratamiento antihipertensivo, presión arterial sistólica y concentración de ácido úrico, PCR y colesterol LDL), manteniéndose la relación (OR: 1,31; IC 95%: 1,01-1,70, p=0,044).

Discusión

Nuestros resultados demuestran que los sujetos con el fenotipo Hp2-2 de la haptoglobina tienen una mayor prevalencia de arteriosclerosis carotídea que los sujetos Hp1-1 y Hp1-2. Estos sujetos también tienen una mayor prevalencia autorreferida de dislipemia e hipertensión y, de forma paralela, un mayor uso de estatinas y de antihipertensivos. Sin embargo, la asociación entre fenotipo Hp2-2 y la presencia de placas en carótida fue independiente de la dislipemia y de la hipertensión, como se demostró en el análisis multivariante.

Diversos estudios han demostrado que la tasa de complicaciones cardiovasculares es mayor en los sujetos Hp2-2. Si bien este hecho se ha asociado mayoritariamente a las poblaciones con diabetes, también ha sido observado en población general^{14,15}. A pesar de ello, no todos los

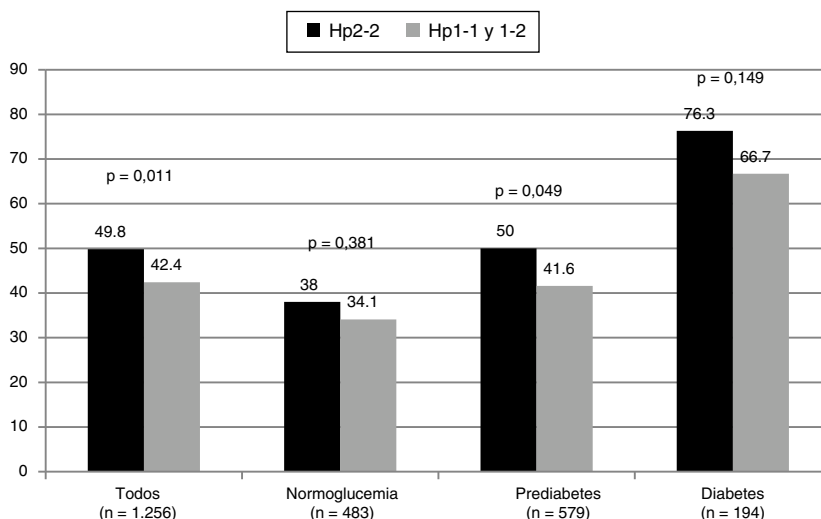


Figura 1 Prevalencia de placas carotídeas según el estatus glucémico y el fenotipo de haptoglobina.

estudios son coincidentes, dado que en alguno de ellos no se ha encontrado esta relación¹⁶, y en otros los resultados difieren entre pacientes con y sin diabetes, sugiriendo que los sujetos diabéticos portadores del genotipo Hp2-2 pudieran tener menos enfermedad cardiovascular frente a una mayor prevalencia en los sujetos H2-2 sin diabetes¹⁷.

La asociación entre el fenotipo de la haptoglobina y la presencia de enfermedad carotídea subclínica ha sido evaluada en un número muy pequeño de estudios y mayoritariamente en poblaciones con diabetes, generalmente con un limitado tamaño muestral. En un estudio realizado en mujeres de 64 años las portadoras del genotipo Hp2-2 tuvieron una mayor prevalencia de placas carotídeas y un mayor GIM en bulbo carotídeo, sin observarse diferencias en el GIM de carótida común⁸. Estas asociaciones, sin embargo, solo se observaron en las mujeres con diabetes de largo tiempo de evolución. El fenotipo de haptoglobina no influyó en la arteriosclerosis carotídea en las participantes sin diabetes o en aquellas con diabetes de reciente diagnóstico⁸. En otros estudios se ha demostrado que los sujetos con diabetes y un fenotipo Hp2-2 tienen también un mayor GIM que los sujetos con un alelo Hp1^{7,9}. Nuestros datos extienden la asociación entre fenotipo Hp2-2 y enfermedad carotídea subclínica al demostrar que está presente tanto en pacientes con y sin diabetes y que es independiente del estatus glucémico.

Nuestros datos también indican una asociación entre la presencia de dislipemia referida por el propio paciente, el tratamiento con estatinas y el fenotipo Hp2-2. La relación entre Hp2-2 y los niveles de colesterol apenas ha sido explorada, si bien algunos estudios epidemiológicos de gran tamaño han observado también que el alelo Hp2 se asocia con mayores niveles de colesterol total y de colesterol LDL^{18,19}. No todos los estudios, sin embargo, han encontrado estos hallazgos, quizá porque la mayoría de ellos están realizados en personas con diabetes, muchas de ellas ya en tratamiento con estatinas independientemente de sus niveles de colesterol. La haptoglobina puede interferir en el metabolismo lipoproteico al unirse a la apolipoproteína E²⁰ y evitar su oxidación²¹. La oxidación de la apoE dificulta el aclaramiento lipídico²². La mayor afinidad de la

Hp1 para unirse a la apoE y evitar su oxidación favorecería que estos sujetos tuvieran una menor concentración de colesterol plasmático.

Del mismo modo, nuestros datos indican que los sujetos con un fenotipo Hp2-2 tienen una mayor prevalencia autorreferida de hipertensión y reciben con más frecuencia tratamiento antihipertensivo. De nuevo no existen datos al respecto en la literatura, si bien algún estudio ha demostrado que estos pacientes tienen más complicaciones derivadas de la hipertensión y formas de hipertensión más resistentes al tratamiento^{23,24}.

En cualquier caso, la mayor prevalencia de placas carotídeas se ha demostrado independiente de la presencia de dislipemia o hipertensión y de los tratamientos para estos factores de riesgo. Se ha postulado que la arteriosclerosis de estos pacientes deriva de la mayor oxidación de las partículas de LDL y de alteraciones en el metabolismo de las HDL. De hecho, varios estudios de intervención han demostrado que el tratamiento antioxidante con vitamina E en pacientes con diabetes se asocia con un menor riesgo de complicaciones cardiovasculares²⁵. Son necesarios, sin embargo, estudios con un mayor tamaño muestral que demuestren que el fenotipo Hp2-2 se asocia con un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares futuras, y que su determinación mejora la predicción del riesgo obtenida a partir de los factores de riesgo clásicos.

Nuestro estudio tiene limitaciones provenientes de su diseño transversal, que impide realizar inferencias sobre causalidad. Sin embargo, tiene un amplio tamaño muestral, los participantes han sido seleccionados aleatoriamente de la población y la determinación del fenotipo de haptoglobina se realizó sin conocer la situación de la arteriosclerosis carotídea.

En resumen, la población con un fenotipo Hp2-2 de la haptoglobina tiene una mayor prevalencia de dislipemia y de hipertensión arterial, y reciben con mayor frecuencia tratamiento con estatinas y con antihipertensivos. Estos sujetos tienen también una mayor prevalencia de placas carotídeas, independiente de los factores de riesgo referidos.

Financiación

El estudio ha sido parcialmente financiado por una beca no condicionada de Novo Nordisk y de la Fundación para el Fomento y Desarrollo de la Investigación Clínica (FYDIC).

Conflicto de intereses

Los autores indican que el presente manuscrito no supone ningún conflicto de intereses con ninguno de los autores.

Anexo. Colaboradores

Los siguientes autores han colaborado en la recogida y análisis de datos: Carmen de Burgos-Lunar, Paloma Gómez-Campelo, Belén Fernández Puntero, Luis Montesano Sánchez, David Vicent López, Pedro J. Fernández García, Jesús Castro Toro y Pedro Patrón Barandío.

Agradecemos la colaboración de todos los médicos del grupo ESPREDIA: Concepción Aguilera Linde (C.S. Ciudad de los Periodistas), Álvaro R. Aguirre de Carcer Escolano (C.S. La Ventilla), Patricio Alonso Sacristán (C.S. Ciudad de los Periodistas), M. Jesús Álvarez Otero (C.S. Dr. Castroviejo), Paloma Arribas Pérez (C.S. Santa Hortensia), María Luisa Asensio Ruiz (C.S. Fuentelarreina), Pablo Astorga Díaz (C.S. Barrio Pilar), Begoña Berriatua Ena (C.S. Dr. Castroviejo), Ana Isabel Bezos Varela (C.S. José Marva), María José Calatrava Triguero (C.S. Ciudad Jardín), Carlos Casanova García (C.S. Barrio Pilar), ngeles Conde Llorente (C.S. Barrio Pilar), Concepción Díaz Laso (C.S. Fuentelarreina), Emilia Elviro García (C.S. Ciudad de los Periodistas), Orlando Enríquez Dueñas (C.S. Fuentelarreina), María Isabel Ferrer Zapata (C.S. El Greco), Froilán Antuña (C.S. Ciudad de los Periodistas), María Isabel García Lazaro (C.S. Ciudad de los Periodistas), M. Teresa Gómez Rodríguez (C.S. Barrio Pilar), África Gómez Lucena (C.S. La Ventilla), Francisco Herrero Hernández (C.S. La Ventilla), Rosa Julián Viñals (C.S. Dr. Castroviejo), Gerardo López Ruiz Ogarrio (C.S. Barrio Pilar), M. Carmen Lumbreras Manzano (C.S. José Marva), Sonsoles Paloma Luquero López (C.S. Ciudad de los Periodistas), Ana Martínez Cabrera Peláez (C.S. Barrio Pilar), Montserrat Nieto Candenas (C.S. La Ventilla), María Alejandra Rabanal Carrera (C.S. Barrio Pilar), ngel Castellanos Rodríguez (C.S. Ciudad de los Periodistas), Ana López Castellanos (C.S. La Ventilla), Milagros Velázquez García (C.S. Barrio Pilar) y Margarita Ruiz Pacheco (C.S. Dr. Castroviejo).

Bibliografía

- Dalan R, Lihuh Ling G. The protean role of haptoglobin and haptoglobin genotypes on vascular complications in diabetes mellitus. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25:1502–19, <http://dx.doi.org/10.1177/2047487318776829>.
- Viener HL, Levy AP. Haptoglobin genotype and the iron hypothesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2011;216:17–8, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353224>.
- Asleh R, Blum S, Kalet-Litman S, Alshiek J, Miller-Lotan R, Asaf R, et al. Correction of HDL dysfunction in individuals with diabetes and the haptoglobin 2-2 genotype. *Diabetes.* 2008;57:2794–800, <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/db08-0450>.
- Spagnuolo MS, Cigliano L, d'Andrea LD, Pedone C, Abrescia P. Assignment of the binding site for haptoglobin on apolipoprotein A-I. *J Biol Chem.* 2005;280:1193–8, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M411390200>.
- Langlois MR, Delanghe JR. Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in humans. *Clin Chem.* 1996;42:1589–600, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8855140>.
- Asleh R, Levy AP. In vivo and in vitro studies establishing haptoglobin as a major susceptibility gene for diabetic vascular disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2005;1:19–28, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17319095>.
- Dalan R, Liew H, Goh LL, Gao X, Chew DE, Boehm BO, et al. The haptoglobin 2-2 genotype is associated with inflammation and carotid artery intima-media thickness. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2016;13:373–6, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27190085>.
- Ryndel M, Behre CJ, Brohlag G, Prahll U, Schmidt C, Bergström G, et al. The haptoglobin 2-2 genotype is associated with carotid atherosclerosis in 64-year old women with established diabetes. *Clin Chim Acta.* 2010;411:500–4, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898110000100>.
- Adams JN, Cox AJ, Freedman BI, Langefeld CD, Carr JJ, Bowden DW. Genetic analysis of haptoglobin polymorphisms with cardiovascular disease and type2 diabetes in the Diabetes Heart Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:31, <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-12-31>.
- Mostaza JM, Lahoz C, Salinero-Fort MA, Laguna F, Estirado E, García-Iglesias F, et al. Factores de riesgo asociados con el grosor íntima-media y la presencia de placas en arteria carótida: Estudio ESPREDIA. *Clin Investig Arterioscler.* 2018;30:49–55, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28939054>.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2006;29:43–8.
- Levy NS, Vardi M, Blum S, Miller-Lotan R, Afinbinder Y, Cleary PA, et al. An enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for the determination of the human haptoglobin phenotype. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51:1615–22, <https://www.degruyter.com/view/j/cclm.ahead-of-print/cclm-2013-0018/cclm-2013-0018.xml>.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006): An update on behalf of the advisory board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23:75–80.
- Cahill LE, Jensen MK, Chiuve SE, Shalom H, Pai JK, Flint AJ, et al. The risk of coronary heart disease associated with glycosylated hemoglobin of 6.5% or greater is pronounced in the haptoglobin 2-2 genotype. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:1791–9, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109715048792>.
- Cahill LE, Levy AP, Chiuve SE, Jensen MK, Wang H, Shara NM, et al. Haptoglobin genotype is a consistent marker of coronary heart disease risk among individuals with elevated glycosylated hemoglobin. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:728–37, <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109712058421>.
- Pechlaner R, Kiechl S, Willeit P, Demetz E, Haun M, Weger S, et al. Haptoglobin 2-2 genotype is not associated with cardiovascular risk in subjects with elevated glycohemoglobin — results from the Bruneck Study. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e000732, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.113.000732>.
- Levy AP, Larson MG, Corey D, Lotan R, Vita JA, Benjamin EJ. Haptoglobin phenotype and prevalent coronary heart disease in the Framingham offspring cohort. *Atherosclerosis.* 2004;172:361–5, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15019547>.

18. Boettger LM, Salem RM, Handsaker RE, Peloso GM, Kathiresan S, Hirschhorn JN, et al. Recurring exon deletions in the HP (haptoglobin) gene contribute to lower blood cholesterol levels. *Nat Genet.* 2016;48:359–66, <http://www.nature.com/articles/ng.3510>.
19. Zheng NS, Bastarache LA, Bastarache JA, Lu Y, Ware LB, Shu X-O, et al. A common deletion in the haptoglobin gene associated with blood cholesterol levels among Chinese women. *J Hum Genet.* 2017;62:911–4, <http://dx.doi.org/10.1038/jhg.2017.66>.
20. Cigliano L, Pugliese CR, Spagnuolo MS, Palumbo R, Abrescia P. Haptoglobin binds the antiatherogenic protein apolipoprotein E — impairment of apolipoprotein E stimulation of both lecithin:cholesterol acyltransferase activity and cholesterol uptake by hepatocytes. *FEBS J.* 2009;276:6158–71, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.07319.x>.
21. Salvatore A, Cigliano L, Carlucci A, Bucci EM, Abrescia P. Haptoglobin binds apolipoprotein E and influences cholesterol esterification in the cerebrospinal fluid. *J Neurochem.* 2009;110:255–63, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19457062>.
22. Yang Y, Cao Z, Tian L, Garvey WT, Cheng G. VPO1 mediates ApoE oxidation and impairs the clearance of plasma lipids. *PLoS One.* 2013;8:e57571, <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0057571>.
23. Chen Y-C, Lee C-C, Huang C-Y, Huang H-B, Yu C-C, Ho Y-C, et al. Haptoglobin polymorphism as a risk factor for chronic kidney disease: A case-control study. *Am J Nephrol.* 2011;33:510–4.
24. Wobeto VPA, Pinho PC, Souza JRM, Zaccariotto TR, Zonati MF. Haptoglobin genotypes and refractory hypertension in type 2 diabetes mellitus patients. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97:338–45.
25. Asleh R, Briasoulis A, Berinstein E, Wiener J, Palla M, Kushwaha S, et al. Meta-analysis of the association of the haptoglobin genotype with cardiovascular outcomes and the pharmacogenomic interactions with vitamin E supplementation. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2018;11:71–82.