

CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



JORNADA SOBRE HDL

Lipoproteínas de alta densidad y riesgo cardiovascular: revisión de las evidencias y de las dudas

L. A. Alvarez-Sala Walther

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

HDL;
Prevención
cardiovascular;
CETP;
Enfermedad coronaria;
Epidemiología

Resumen

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) transportan colesterol desde la periferia hasta el hígado. Los estudios transversales relacionando las concentraciones bajas de colesterol unido a las HDL (cHDL) con una mayor prevalencia de enfermedad coronaria (EC) datan de los años cincuenta del siglo pasado. Posteriores estudios poblacionales establecieron que el cHDL bajo es un predictor independiente de EC, y así se reconoce en las guías clínicas de prevención cardiovascular. Muchas publicaciones, pero no todas, han establecido una correlación inversa entre incidencia de ictus isquémicos, mortales o no. La proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) intercambia cHDL por triglicéridos de lipoproteínas de muy baja densidad. Algunas familias con trastornos genéticos de CETP tienen cHDL elevados y menor incidencia de EC. Posteriores estudios observacionales, aunque no todos, han mostrado que sujetos con las anomalías funcionales de CETP tienen cHDL elevado y menor incidencia de EC. Eso ha despertado interés por la inhibición de CETP como intervención para reducir la enfermedad coronaria.
© 2010 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.
Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

HDL;
Cardiovascular
prevention;
CETP;
Coronary heart disease;
Epidemiology

High-density lipoproteins and cardiovascular risk: review of the evidence and doubts

Abstract

High-density lipoproteins (HDL) transport cholesterol from the periphery to the liver. Cross-sectional studies relating low HDL-cholesterol (HDL-c) concentrations to a higher prevalence of cardiovascular disease (CVD) date back to the 1950s. Subsequent population-based studies established that low HDL-c levels are an independent predictor of CVD, a finding that is recognized in clinical guidelines for cardiovascular prevention. Many publications, although not all, have established an inverse correlation between the

incidence of ischemic stroke, whether fatal or non-fatal, and HDL-c.

Cholesteryl ester transfer protein (CETP) facilitates the exchange of triglyceride (for cholesteryl ester) from very low density lipoprotein (VLDL) particles to HDL particles. Some families with genetic CETP alterations have high HDL-c concentrations and a lower incidence of CVD. Some observational studies, but not all, have shown that persons with functional CETP anomalies have high HDL-c levels and a lower incidence of CVD. This observation has prompted interest in CETP inhibition as an intervention to reduce coronary heart disease.

© 2010 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.

All rights reserved.

Breve introducción a las lipoproteínas. Las lipoproteínas de alta densidad

Las lipoproteínas son estructuras plasmáticas que se encargan de transportar y distribuir elementos hidrofóbicos: triglicéridos y colesterol esterificado, en un medio hidrofílico, como es el plasma. Necesariamente, tienen que tener características anfipáticas, es decir, un núcleo hidrofóbico que encierra los elementos que hay que distribuir: triglicéridos y colesterol esterificado, y una periferia hidrofílica formada en gran parte por el extremo polar de distintos fosfolípidos. Esta superficie permite los movimientos de la lipoproteína por el plasma. Asimismo, las lipoproteínas tienen proteínas (apolipoproteínas) que pueden tener distintas funciones: estabilización de la estructura lipoproteica, reconocimiento celular de la lipoproteína, actividad de relación con otras lipoproteínas, etc.

Los 4 grandes grupos de lipoproteínas (quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad [VLDL], lipoproteínas de baja densidad [LDL] y lipoproteínas de alta densidad [HDL]) tienen distintos orígenes y destinos, y por tanto tienen diferentes funciones, composición, tamaño, tipo de proteínas y vida media, aunque pueden tener intercambios entre ellas, como luego se verá.

El cuarto gran grupo de lipoproteínas son las HDL, que tienen, entre otros cometidos, la recogida de colesterol de los tejidos periféricos para ser enviado al hígado, desde donde una parte es eliminada por la vía biliar y otra reutilizada. Su metabolismo es mucho menos conocido que el de los quilomicrones, las VLDL y las LDL. Se generan como HDL nacientes, o pre- β -HDL, a partir de las apolipoproteínas (apo) A-I, que son secretadas desde el intestino o secretadas o recicladas desde el hígado. La proteína transferidora de fosfolípidos facilita la incorporación de fosfolípidos a esas HDL nacientes, aumentando su envoltura en fosfolípidos. Estas lipopartículas nacientes entran en contacto con los macrófagos periféricos, incluidos los hepáticos, situados en los espacios de Disse, y extraen colesterol libre de estas células a través de la ABC-A1, que empieza a situarse en la superficie de esas HDL nacientes como tal colesterol libre, ya que es una molécula anfipática.

La lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT) transfiere un ácido graso de un fosfolípido al grupo OH del colesterol libre. Al esterificarse, el colesterol se hace hidrofóbico y pasa al núcleo de la HDL naciente. Esta recogida de colesterol libre y su posterior esterificación va engordando la

HDL naciente, pues su núcleo se va cargando progresivamente de colesterol esterificado. Así, la HDL pasa de HDL naciente a madura.

Las HDL maduras pueden transferir el colesterol al hígado por 2 vías: directa e indirecta. Por vía indirecta, las HDL intercambian colesterol esterificado por triglicéridos con las VLDL y con los quilomicrones, por acción de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP). Así, de modo indirecto, parte de ese colesterol esterificado pasa al hígado desde las VLDL delipidadas o bien a través de las LDL, o incluso a través de los remanentes de quilomicrones. Las HDL, tras la acción de la CETP, están ahora enriquecidas con triglicéridos y son sustratos de la lipasa hepática, que hidroliza esos triglicéridos y transforma las HDL en unas partículas más pequeñas. Esas HDL más pequeñas son las preferidas del receptor basurero B-I (SR-BI) o bien son aclaradas directamente por el hígado. Así, por vía directa, esas HDL son reconocidas por el SR-BI hepático y liberan el colesterol esterificado de su núcleo, quedando reducidas a un residuo que conserva sólo la apo A-I y los fosfolípidos, es decir, vuelven a su condición inicial de apo A-I, base para las HDL nacientes, o pre- β -HDL, que vuelven a ser recicladas.

Las HDL son mucho más pequeñas que las otras lipoproteínas y son las más abundantes desde el punto de vista numérico. Su composición proteica es el 50% lo que explica su alta densidad en comparación con las otras (quilomicrones, VLDL y LDL).

Estudios epidemiológicos que han mostrado la relación del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad con la enfermedad cardiovascular

A partir de finales de los años setenta del siglo pasado, se ha comprobado que hay una correlación inversa tanto de prevalencia como de incidencia de enfermedad cardiovascular y tanto en estudios epidemiológicos como clínicos. A continuación se mencionan algunos de estos estudios.

Debe plantearse, sin embargo, el significado de la elevación y de la disminución del colesterol unido a HDL (cHDL). La elevación de cHDL posiblemente significa una mayor recogida o eflujo de colesterol de la periferia que llega en abundancia para ser eliminado por el hígado, pero también podría significar que hay un problema para eliminar cHDL a nivel hepático, sin ningún aumento del eflujo de colesterol

desde la periferia, en cuyo caso esa elevación de cHDL no sería anti sino proaterogénica. En ese mismo sentido, el cHDL bajo puede no significar un problema de eflujo de colesterol hacia la periferia sino una rápida eliminación del cHDL a nivel hepático, en cuyo caso ese cHDL bajo no sería pro sino antiaterogénico. En ese sentido, se debe mencionar el caso de los pacientes que tienen apo A-I Milano, que tiene una gran capacidad de extracción de colesterol desde la periferia, pero aún mayor de eliminación a nivel hepático, de modo que asociándose con un perfil de gran cardioprotección cursa, sin embargo, con concentraciones bajas de cHDL.

Relación de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad con la prevalencia de enfermedad coronaria en estudios epidemiológicos

En el estudio cooperativo americano de los fenotipos lipoproteicos llevado a cabo en 1977 en 6.859 varones y mujeres de más de 40 años de edad, se vio que la prevalencia de enfermedad coronaria (EC) para los 2 sexos y todos los grupos de edades era del 8% para aquellos con cHDL > 45 mg/dl, frente al 18% en aquellos con cHDL < 25 mg/dl, con independencia de los valores de triglicéridos y de cLDL.

En el estudio del corazón de Honolulu, se estudiaron 2.019 varones japoneses de 50 a 72 años y se observó que había una correlación negativa entre cHDL y EC, tanto global como infarto agudo de miocardio, independiente de las concentraciones de triglicéridos y de cLDL.

En el estudio de los descendientes de Framingham, que incluía 1.312 varones y 1.296 mujeres de 35 a 54 años, se comprobó la misma correlación inversa independiente y se vio que el 55% de los varones con EC tenían cHDL < 35 mg/dl y no había ningún caso entre aquellos con cHDL > 68 mg/dl, aunque sólo había un 5% de los participantes por encima de esos valores.

Prevalencia de enfermedad coronaria en estudios clínicos

Son muchos los estudios angiográficos que han demostrado una correlación inversa entre cHDL y EC (a continuación se mencionan algunos). En el estudio de Pearson de 1979 había correlación inversa entre el número de vasos afectados y las concentraciones de cHDL, en 483 varones y mujeres y en ambos grupos de edad estudiados, de 30 a 49 y de 50 a 70 años. En un estudio alemán se comprobó una correlación inversa entre las concentraciones de cHDL y la gravedad de la enfermedad coronaria en 179 varones. En un estudio australiano de análisis de coronariografías de 41 pacientes se vio que las concentraciones de cHDL, además de guardar una relación inversa con la gravedad de las lesiones, tenía mayor potencia predictiva que el cLDL.

Incidencia de enfermedad coronaria en estudios epidemiológicos

En el estudio PROCAM se comprobó una mucho mayor incidencia de episodios coronarios si el cHDL era < 35 mg/dl en un seguimiento de 4.407 varones alemanes sanos de entre 40 y 65 años de edad seguidos durante 6 años (fig. 1).

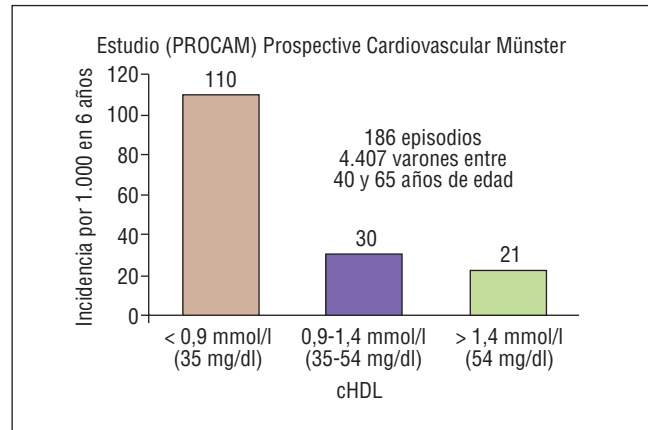


Figura 1 Correlación inversa del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) con el riesgo de enfermedad coronaria. Adaptada de Assmann G. MMV Medizin Verlag; 1993. p. 19-67.

En una de las publicaciones del estudio Framingham se incluyeron 1.025 varones y 1.445 mujeres de 49 a 82 años que se siguieron durante 4 años. En ese tiempo presentaron EC un 25% de varones y un 14% de mujeres con cHDL de 65 a 74 mg/dl, mientras que en los que tenían cHDL de 25 a 34 mg/dl la incidencia fue del 105% para varones y del 164% para mujeres. En el seguimiento a 8 años, entre los que tenían colesterol total > 260 mg/dl, la incidencia de EC fue mayor en aquellos con cHDL < 45 mg/dl (11%) que en los que tenían cHDL > 45 mg/dl (4%). Lo mismo ocurría con los que tenían colesterol total de 220 a 259 mg/dl y aquellos con colesterol total < 220 mg/dl (por cierto, estos últimos considerados entonces como valores normales).

El estudio de Framingham demostró, tras 12 años de seguimiento, que seguía manteniéndose una fuerte relación inversa entre las concentraciones de cHDL y la incidencia de enfermedad coronaria en ambos sexos. Se mantenía la relación incluso con concentraciones de colesterol total por debajo de 200 mg/dl. La protección de las concentraciones elevadas de cHDL se mantenía incluso con edades de 80 años. En un reanálisis de los resultados de este estudio a 6 años se estimó que una subida de cLDL del 1% se asociaba con una elevación del riesgo coronario del 2% a los 6 años, mientras que un descenso del 1% de cHDL se asociaba con un aumento del 3-4% del riesgo.

En el estudio Framingham se puso de manifiesto la gran acción protectora del cHDL. Incluso con concentraciones de cLDL muy elevadas, las cifras de cHDL modifican sustancialmente el riesgo global (fig. 2).

En el estudio de los hombres de negocios de Minnesota también se comprobó una relación inversa entre la mortalidad de origen coronario y el cHDL a los 25 años de seguimiento. En un subanálisis del estudio MRFIT también se comprobó una correlación inversa entre cHDL y EC, tanto en población blanca como negra. Asimismo, en el grupo control de los pacientes hipercolesterolémicos del estudio LRR-CPT se comprobó también una correlación inversa entre cHDL y EC, y por cada aumento de 1 mg/dl de cHDL había un descenso del 3,4% del riesgo de muerte coronaria o infarto agudo de

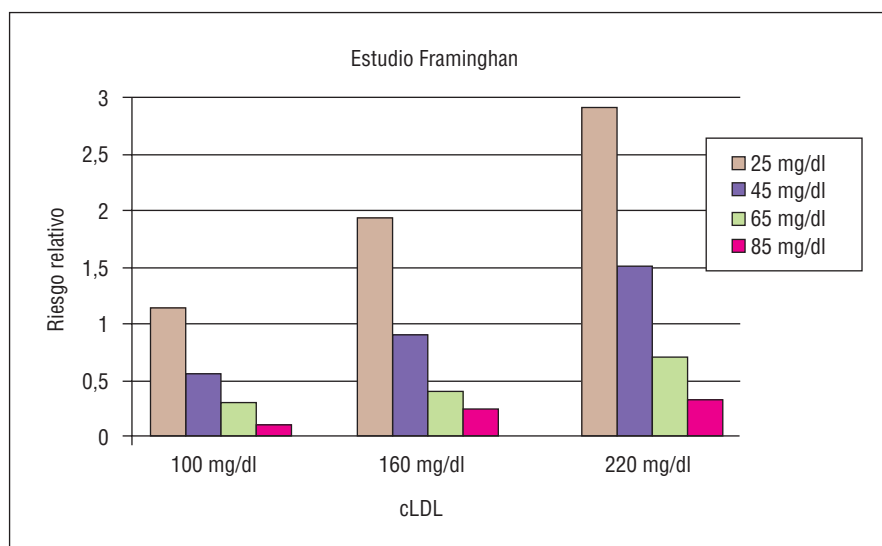


Figura 2 Riesgo de enfermedad coronaria según colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Tomada de Kannel WB. *Circulation*. 1984;70:157A-205A.

miocardio, correlación que aún era más marcada en los que recibieron tratamiento con colestiramina.

En el estudio americano de la salud de los médicos (Physician's Health Study) se siguieron 14.916 varones de 40 a 84 años durante 5 años y se apreció una clara correlación inversa entre cHDL y la incidencia de infarto agudo de miocardio en el análisis multivariante. Los beneficios del cHDL alto eran aún mayores en los pacientes con colesterol totales más bajos.

En un estudio israelí que incluyó 6.562 varones de 40 a 65 años seguidos durante 7 años se comprobó que había una relación inversa entre cHDL y mortalidad coronaria, sin que guardara relación con la mortalidad por cáncer. Los autores concluían que el cHDL era mejor parámetro pronóstico que la edad, la presión arterial sistólica o el tabaco.

En un estudio noruego de 93 casos y 183 controles publicado en 1979, también se comprobó que el cHDL de partida era más bajo en los pacientes que posteriormente desarrollaron EC, tras ajustar por colesterol total, triglicéridos y tabaquismo.

En un amplio metaanálisis de 25 cohortes asiáticas y australianas se incluyeron unos 79.694 sujetos, con un seguimiento medio de 6,8 años. Se comprobó una clara correlación inversa entre la incidencia de EC y cHDL en el análisis multivariante, tanto para todos los episodios coronarios como para la mortalidad coronaria.

En el estudio Dubbo, que siguió prospectivamente durante más de 10 años a 2.805 varones y mujeres australianos de más de 60 años de edad, el cHDL tenía un valor predictivo negativo para la incidencia de EC en todos los grupos de edad.

Se hizo un reanálisis de los datos de los estudios prospectivos LRCF (Lipids Research Clinics Follow-up) y Framingham, y de los grupos control de los ensayos clínicos MRFIT y CPPT, incluyendo varones y mujeres de 30 a 60 años. En los 4 estudios se apreció una relación inversa consistente cuya intensidad variaba de unos a otros estudios. Un incremento de 1 mg/dl se asociaba con un descenso del riesgo de EC del 2% en los varones en los estudios Framingham, CPPT y MRFIT, y con un descenso del 3% en las mujeres en el estudio Framingham. En el estudio prospec-

tivo LRCF, en el que sólo se analizaron episodios fatales, una elevación de 1 mg/dl de cHDL supuso descensos de los episodios coronarios fatales del 3,7% en los varones y del 4,7% en las mujeres. Cuando se hizo un ajuste multifactorial incluyendo edad, tabaquismo, presión arterial sistólica, índice de masa corporal y cHDL la correlación se mantuvo en el rango del 1,9-2,3% en los varones y del 3,2% en las mujeres. El cHDL no se relacionó con la mortalidad no cardiovascular en ningún caso.

En el estudio cardiovascular de Quebec, revisado en el año 2000, se apreció que tras un seguimiento de 5 años de 2.103 varones canadienses de 40 a 72 años el cHDL bajo era un predictor independiente de riesgo de presentar EC y resaltaba que el cHDL bajo era un hallazgo aislado poco frecuente, pues en la mayoría de los casos el cHDL bajo se asociaba con hipertrigliceridemia, obesidad y diabetes. Los cuadros clínicos frecuentemente asociados con cHDL bajo (obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia) no son motivo de esta revisión.

En el estudio ARIC se siguieron 12.339 varones y mujeres americanos sanos de 45 a 64 años de edad durante al menos 10 años y se vio que el cHDL basal era más bajo tanto en varones como en mujeres que luego desarrollaron EC y era un predictor independiente. No había un claro punto de corte a partir del cual las concentraciones de cHDL determinaran la ausencia o presencia de EC, como ya se había detectado en el estudio MRFIT o en el Physician's Health Study.

Sin embargo, en algunos trabajos no se ha confirmado esa relación. En un estudio finlandés de 24 años de seguimiento no hubo correlación entre las concentraciones de cHDL y la mortalidad coronaria. Lo mismo se apreció en un amplio estudio británico de 7.415 varones de 40 a 59 años seguidos durante 4,2 años, en el que la correlación inversa del cHDL con la EC se perdía cuando se hacía el ajuste estadístico multifactorial.

Incidencia de ictus en estudios epidemiológicos

El estudio ARIC demostró una correlación inversa entre el cHDL y el grosor íntima-media en pacientes asintomáticos,

correlación que se comprobó también en población china urbana y en población sueca.

El estudio Framingham fue el primer estudio prospectivo que sugirió una correlación inversa no significativa entre cHDL y la incidencia de ictus isquémico en un seguimiento prospectivo a 6 años de 2.723 varones y mujeres de 49 a 82 años.

Había una correlación inversa significativa entre las concentraciones de cHDL y la ocurrencia de ictus isquémicos en un seguimiento prospectivo a 8 años en el estudio Honolulu, que incluyó 2.444 varones de 71 a 93 años, relación que era independiente de otros factores de riesgo cardiovascular. El riesgo de ictus isquémico era 3 veces mayor en aquellos con cHDL < 40 mg/dl que en los que tenían tasas > 60 mg/dl. Un estudio británico llevado a cabo en 7.735 varones británicos de 40 a 59 años demostró también una correlación inversa entre el cHDL y la incidencia de ictus no fatales en un seguimiento medio de 16,8 años, independientemente de otros factores de riesgo. El beneficio era apreciable en fumadores y no fumadores, y era especialmente relevante en los hipertensos.

En el estudio israelí de la enfermedad cardioisquémica se hizo un seguimiento de 21 años de 8.556 varones de más de 42 años y se apreció una significativa correlación inversa entre cHDL y mortalidad por ictus isquémico.

En el estudio del corazón de la ciudad de Copenhague se apreció también esa correlación inversa para ictus no hemorrágico en una población sana de 11.342 varones y mujeres seguidos durante 6 años, que era independiente de otros factores de riesgo.

En el estudio Oyabe se hizo un seguimiento prospectivo durante 10 años que incluía 4.989 varones y mujeres japoneses de 35 a 79 años de edad. La incidencia de ictus totales e isquémicos fue casi 3 veces mayor en los pacientes que tenían cHDL < 30 mg/dl que en aquellos con cHDL \geq 60 mg/dl, tanto en varones como en mujeres.

En el ya mencionado estudio australiano Dubbo, el cHDL tenía un valor predictivo negativo para la incidencia de ictus isquémico en todos los grupos de edad.

Si embargo, también ha habido estudios, algunos relevantes, que no han mostrado correlación entre cHDL e ictus. Un corto seguimiento de 3 años en 708 sujetos mayores neoyorquinos no encontró esa correlación.

En el estudio ARIC se siguieron 14.175 varones y mujeres de 45 a 64 de edad durante una media de 10 años y no se encontró correlación significativa, sin que los autores supieran encontrar razones claras para esta divergencia.

En el ya mencionado metaanálisis de 25 cohortes asiáticas y australianas se incluyeron unos 79.694 sujetos con un seguimiento medio de 6,8 años y tampoco hubo correlación, ni siquiera al analizar las cohortes australianas y asiáticas por separado.

El estudio americano de la salud de las mujeres (Women's Health) hizo un seguimiento prospectivo de 27.935 mujeres sanas de más de 45 años durante 11 años y comprobó que las concentraciones de cHDL no tenían correlación con la incidencia de ictus, pero sí con el cociente colesterol total/cHDL.

Las guías clínicas americanas de prevención y manejo del paciente con ictus consideran el cHDL bajo como factor de riesgo de ictus bien establecido y modificable para los varones, sin marcar ningún objetivo terapéutico ni un punto de corte que establezca los valores patológicos. Sin em-

bargo, en una reciente actualización de los factores de riesgo cardiovascular en la población de Asia, en la cual es más frecuente el ictus que la EC, al contrario que en la población occidental, no se considera el cHDL como factor protector de riesgo ni para la EC ni para el ictus.

Si embargo, en las guías clínicas americanas se considera claramente el cHDL como un muy importante factor protector de riesgo cardiovascular y se da como valor de corte para empezar a considerarlo bajo, y por tanto como motivo de iniciar algún tratamiento las cifras de cHDL < 40 mg/dl, tanto para varones como para mujeres. En las guías europeas se dan 40 mg/dl como punto de corte también para varones y 46 mg/dl para las mujeres, pero tampoco se definen objetivos terapéuticos.

Estudios epidemiológicos que demuestran el papel de las anomalías en la proteína transferidora de ésteres de colesterol con un menor riesgo cardiovascular

La anomalía funcional de CETP provoca una interrupción del flujo del colesterol de HDL a VLDL y LDL. En principio, ello provocaría un descenso del cLDL y un aumento del cHDL, que por vía directa iría a entrar al hígado a través del SR-BI. Si embargo, eso dependerá del tipo de anomalía genética del CETP.

El interés por la CETP partió del hallazgo de una serie de familias japonesas en las que se encontró una marcada elevación del cHDL que se asociaba con una considerable longevidad, demostrándose luego que presentaban un defecto parcial o total en dicha enzima. La primera mutación genética se describió en 1989 y está situada en el intrón 14, comprobándose que es muy frecuente en la región japonesa de Omagari. La CETP es una proteína de 74.000 dalton de Pm, muy hidrofóbica, codificada en un gen de 25 kilobases con 14 exones y situada en el cromosoma 16q. Posteriormente, se han descrito al menos otras 14 variantes genéticas. Son raros los casos descritos de déficit de CETP en caucásicos, frente a la gran frecuencia en población japonesa.

En algunas series, se ha visto que puede haber incidencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con defectos de CETP. En una serie japonesa, el 9% de los varones y el 2% de las mujeres con defectos heterocigotos en la CETP y valores de cHDL > 90 mg/dl, tenían cardiopatía isquémica, aunque presentaban muchos factores de riesgo: diabetes mellitus, tabaquismo, hipertensión arterial, etc. Los autores comprobaron que los que habían presentado EC tenían baja actividad de la lipasa hepática, que era alta en aquellos sin EC. Se ha descrito otro estudio en japoneses afincados en Hawái, en los que la incidencia de EC era mayor en los que tenían algún defecto en el gen del CETP que en los que no lo tenían.

Si embargo, en un amplio metaanálisis reciente parecía haber una clara pero débil correlación inversa entre la presencia de defectos del gen de la CETP y la incidencia de EC. Posiblemente, algunos genotipos causen mutaciones que alteren la actividad de CETP de diferentes maneras y ello podría estar alterando la idea de que el bloqueo de CETP es beneficioso.

En resumen, aunque haya algunas dudas, algunas derivadas del problema ocurrido con torcetrapib, que subía la presión arterial, parece razonable que el objetivo terapéutico del bloqueo de CETP sea uno de los abordajes más

atractivos y novedosos para reducir el riesgo cardiovascular en un futuro inmediato.

Conflicto de intereses

El autor declara haber recibido honorarios por conferencias de Laboratorios Roche, Pfizer, MSD y BMS.

Bibliografía recomendada

Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evalua-

tion, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.

Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*. 1989;79:8-15.

Wannamethee SG, Shaper AG, Ebrahim S. HDL-cholesterol, total cholesterol, and the risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke*. 2000;31:1882-8.

Wilson PW. CETP genes, metabolic effects, and coronary disease risk. *JAMA*. 2008;299:2795-6.

Woodward M, Barzi F, Feigin V, Gu D, Huxley R, Nakamura K, et al. Associations between high-density lipoprotein cholesterol and both stroke and coronary heart disease in the Asia Pacific region. *Eur Heart J*. 2007;28:2653-60.