



Dislipemia aterogénica

Pedro González Santos

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, Málaga, España

PALABRAS CLAVE

Hipertrigliceridemia;
Hipoalfalipoproteine-
mia;
LDL pequeñas y densas;
Riesgo residual

Resumen

Los resultados de los ensayos clínicos con estatinas han mostrado que, tras la reducción de los valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), persiste un riesgo residual importante, incluso con cifras de cLDL < 100 o 70 mg/dl. Este riesgo residual viene condicionado, en buena parte, por la presencia de dislipemia aterogénica, con gran frecuencia asociada a síndrome metabólico o diabetes, y también a insuficiencia renal o enfermedad cardiovascular establecida. Esta alteración se caracteriza por la asociación de triglicéridos (TG) elevados, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) bajo y gran proporción de partículas pequeñas y densas de LDL. En su patogenia destaca el papel de la hipertrigliceridemia por aumento de la síntesis hepática de TG y la disminución de su catabolismo periférico, que también explican otras alteraciones lipoproteicas asociadas, como la disminución de colesterol no HDL y apolipoproteína B-100, y el aumento de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) grandes, remanentes de partículas ricas en TG y lipemia posprandial. Las evidencias clínicas indican que esta alteración es muy aterogénica, de forma independiente y adicional al cLDL, como consecuencia de la acción individual y sinérgica de sus 3 componentes. Los bajos valores de cHDL o la alteración funcional de las HDL condicionan una disminución de sus funciones antiaterogénicas. De los TG se comportan fundamentalmente como aterógenos los vehiculizados en las partículas remanentes. Las LDL pequeñas y densas penetran más fácilmente en la pared vascular, además de contener más colesterol y ser muy susceptibles a la oxidación.

© 2012 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Hypertriglyceridemia;
Hypoalphalipoproteine-
mia;
Small, dense LDL;
Residual risk

Atherogenic dyslipidemia

Abstract

The results of clinical trials with statins have shown that, after levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) have been reduced, there is a substantial residual risk, even with figures of LDL-c < 100 mg/dl or 70 mg/dl. This residual risk is largely influenced by the presence of atherogenic dyslipidemia, which is frequently associated with metabolic syndrome or diabetes, as well as with renal insufficiency or established cardiovascular disease. This alteration is characterized by the association of elevated

triglycerides (TG), low high-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) levels and a high proportion of small, dense LDL particles. The pathogenesis of this alteration is strongly influenced by the role of hypertriglyceridemia, due to the increase in hepatic TG synthesis and the reduction in its peripheral catabolism. These two factors also explain other, associated lipoprotein alterations, such as the reduction in non-HDL-c and apolipoprotein B-100 and the increase in large VLDL particles, remnants of TG-rich particles and postprandial lipemia. Clinical evidence indicates that this alteration is highly atherogenic, independently of and in addition to LDL-c, as a result of the individual and synergic action of its three components. Low levels of HDL-c, or functional alteration of HDL, reduce its antiatherogenic functions. Among TG, those carried in remnant particles behave mainly as atherogens. Small, dense LDL particles penetrate more easily in the vascular wall, in addition to containing more cholesterol and being more susceptible to oxidation.

© 2012 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las recomendaciones para la prevención cardiovascular (CV) subrayan la importancia de la intervención multifactorial para alcanzar objetivos terapéuticos en colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), presión arterial y control de la glucemia, junto a medidas de promoción de un estilo de vida cardiosaludable. El control de los factores de riesgo CV (RCV) conseguido en las últimas décadas se ha acompañado de un descenso en la mortalidad por enfermedad coronaria en los países desarrollados. Pese a ello, y aunque disponemos de herramientas potentes para el control de los distintos factores de riesgo, no se ha conseguido prevenir la mayoría de los episodios CV.

Hasta el momento actual, el control de la dislipemia se ha centrado fundamentalmente en la reducción de las concentraciones de cLDL basándose en la amplia evidencia existente al respecto. Un metaanálisis de 14 ensayos clínicos con estatinas, que incluyen 90.056 pacientes con una media de seguimiento de 5 años, concluye que por cada 1 mmol/l (40 mg/dl, aproximadamente) de descenso del cLDL se reduce el riesgo de episodios vasculares graves en un 21%, lo cual expresa también que el *riesgo residual*, es decir, la posibilidad de padecer un episodio CV en los próximos años, es muy alto. En efecto, el 14,1% de los pacientes tratados con estatinas (aproximadamente 1 de cada 7 pacientes) experimentó episodios CV posteriores o recurrentes durante un período de 5 años, en comparación con un 18% del grupo placebo¹. Reducciones más intensas del cLDL, como las obtenidas en otros ensayos con tratamiento intensivo con estatinas en pacientes de muy alto riesgo, que consiguen reducciones del cLDL por debajo de 100 mg/dl e incluso de 70 mg/dl, producen mayores beneficios, que se han estimado en un 15% adicional de reducción de episodios vasculares graves en el análisis del Cholesterol Treatment Trialists². Pese a ello, todavía persiste un riesgo residual importante.

El riesgo residual viene condicionado por la presencia de otros factores de riesgo, como el síndrome metabólico (SM) y la diabetes mellitus (DM) tipo 2 (que han experimentado en los últimos años un aumento preocupante de su preva-

lencia, paralelamente a la de obesidad), insuficiencia renal y enfermedad CV (ECV) establecida; pero también por la presencia de otras alteraciones lipídicas diferentes de la elevación del cLDL, que actualmente conocemos como dislipemia aterogénica, un fenotipo que, por otra parte, es muy prevalente en todas estas situaciones clínicas. Constituye por ello, probablemente, la principal causa de aumento del riesgo residual.

Dislipemia aterogénica

Esta alteración lipoproteica se caracteriza por la elevación de triglicéridos (TG), disminución del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y aumento de partículas pequeñas y densas de cLDL, que constituye lo que se ha venido en llamar la *triada lipídica aterogénica*, que también se puede caracterizar mediante el aumento de colesterol no HDL o de apoproteína B.

Aunque también en las otras situaciones clínicas antes enumeradas (ECV establecida e insuficiencia renal), esta dislipemia es particularmente frecuente en el SM y la DM2, puesto que comparten como mecanismo patogénico esencial la resistencia a la insulina (RI), y con frecuencia la obesidad visceral, y es por ello que tomamos estos 2 síndromes como modelo para el análisis de los mecanismos patogénicos de la dislipemia aterogénica³.

La alteración lipídica más frecuente es la *hipertrigliceridemia*, debida fundamentalmente a un aumento de la síntesis de TG promovido por el mayor flujo de sustratos (glucosa y ácidos grasos libres [AGL]) hacia el hígado: la movilización de AGL está elevada al fallar, por la RI, el freno de la acción insulínica sobre el tejido adiposo, así como por un aumento de los estímulos lipolíticos a consecuencia del predominio de la actividad de la lipasa hepática (LH) sensible a hormonas y del desbalance en la producción de adipocitocinas. Por otra parte, la RI disminuye la captación de AGL por el músculo esquelético, circunstancia que también colabora en el aumento de su flujo hacia el hígado. La hiperinsulinemia, coexistente generalmente con la RI, constituye también un estímulo para la síntesis de novo de TG en el

hígado. La RI e hiperinsulinemia estimulan, por otra parte, la síntesis hepática de la apolipoproteína (apo) B-100, todo lo cual explica que haya un aumento en la síntesis y secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) grandes y ricas en TG.

Otro mecanismo que puede colaborar en el aumento de TG y VLDL en plasma es la reducción de su catabolismo como consecuencia de la disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL) plasmática, que requiere de la acción de la insulina para su activación; la menor actividad de LPL puede ser inducida por la RI de forma directa o a través de un aumento de apo C-III.

El aumento de secreción hepática y la disminución del catabolismo de las lipoproteínas de la vía endógena ricas en TG son también responsables del aumento de sus remanentes, así como de la *elevación de colesterol no HDL y apo B-100*. También se explica así el *incremento de la lipemia posprandial*, ya que el aclaramiento lento y reducido de partículas con TG afecta por igual a las de origen intestinal (quilomicrones) y hepático (VLDL).

El cambio fundamental en las LDL consiste en el *predominio de partículas pequeñas y densas (fenotipo B)*, que muestra una relación directa con la hipertrigliceridemia. El aumento de TG de VLDL y remanentes favorece su intercambio con ésteres de cLDL por acción de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CEPT); estas LDL enriquecidas en TG constituyen el sustrato para la acción de la LH, habitualmente elevada en estos pacientes, con el resultado final de producción de partículas pequeñas y densas.

En la *disminución de cHDL* juega también un papel importante la elevación de TG, confirmando la conocida relación de signo inverso entre valores de TG y de cHDL, aunque también intervienen al menos otros 2 mecanismos: las variaciones de actividad de LPL, lecitín colesterol acil transferasa (LCAT), LH y CETP, y la producción aumentada de partículas de HDL pequeñas (por mecanismo similar al descrito para LDL), que pueden atravesar el filtro renal y excretarse con la orina.

Carga ateroesclerótica de la dislipemia aterogénica

Las evidencias clínicas demuestran que la dislipemia aterogénica es un importante factor de riesgo vascular, con una carga de riesgo similar a la que se presenta en la hipercolesterolemia aislada, y que es independiente y adicional al riesgo relacionado con el cLDL.

En el Helsinki Heart Study⁴, los varones con valores de TG > 204 mg/dl y de cHDL < 42 mg/dl presentaron un incremento del 71% en el riesgo relativo de nuevos episodios CV. En otro estudio diseñado para estudiar el valor predictivo de la dislipemia aterogénica en 284 pacientes con enfermedad coronaria documentada con angiografía, se comprobó que la magnitud del aumento de riesgo asociado a la combinación de valores de TG ≥ 150 mg/dl y cHDL ≤ 40 mg/dl en varones o ≤ 50 mg/dl en mujeres fue de 1,58⁵. El potente efecto sinérgico del aumento de TG y disminución de cHDL se ha observado en otros estudios, incluso con cifras de cLDL < 70 mg/dl⁶. Por último, en un análisis de los datos combinados de los estudios CARE y LIPID en los que partici-

paron 13.173 pacientes con cardiopatía coronaria tratados con pravastatina, se pudo ver que los pacientes con cLDL en el quintil inferior (< 125 mg/dl) no obtuvieron un beneficio significativo con la pravastatina. Este grupo de pacientes presentaba una mayor prevalencia de hipertensión arterial y DM, así como cifras medias de TG elevadas y de cHDL disminuidas; la combinación de todos estos factores contribuyó a la presentación de una tasa de episodios coronarios similar a la observada en el grupo de pacientes con cLDL ≥ 125 mg/dl, en el seguimiento a 6 años. Las concentraciones de cHDL y TG se comportaron como potentes factores pronósticos de RCV en pacientes con cLDL bajo, de tal manera que por cada 10 mg/dl de incremento del valor basal de cHDL la tasa de episodios coronarios disminuyó un 29%, mientras que aumentó un 10% por cada 10 mg/dl de incremento de los valores basales de TG⁷.

Mecanismos de aterogenicidad

¿Por qué esta tríada lipídica muestra tan alta capacidad aterogénica?

En primer lugar, porque cada uno de sus componentes lipídicos (aumento de TG y disminución de cHDL) y las alteraciones lipoproteicas asociadas pueden probablemente inducir o, al menos, colaborar en el proceso de aterogénesis.

Se sabe desde hace tiempo que la *disminución de cHDL* es un factor de riesgo independiente, una idea que se ha ido asentando fundamentalmente a partir de los ya clásicos estudios Framingham, PROCAM y VA-HIT, entre otros. Más recientemente, el Emerging Risk Factors Collaboration (ERFC), un análisis realizado en 302.430 personas sin ECV inicial incluídas en 68 estudios prospectivos a largo plazo, ha concluído que las cifras de cHDL predicen el riesgo cualquiera que sea el valor de colesterol no HDL (superior o inferior a 170 mg/dl)⁸. Igualmente, en la población del estudio ARIC⁹ se ha comunicado que, tras el seguimiento durante 14 años de 13.615 personas de entre 45 y 64 años, se ha podido establecer una asociación entre cHDL y presentación de cardiopatía isquémica a cualquier valor de cLDL. En definitiva, en la actualidad hay suficiente evidencia de que el cHDL es un factor de riesgo, independiente del cLDL y los factores de riesgo no lipídicos, frecuentemente relacionado con los TG, habiéndose podido establecer que, mientras una disminución del 1% en el cLDL determina un 1% de reducción de ECV, un aumento del 1% de cHDL determina una reducción del riesgo de aproximadamente el 2% en el varón y del 3% en la mujer.

Una cuestión de importancia capital en la actualidad es si el cHDL conserva su valor pronóstico con valores muy bajos de cLDL, ya que las guías aconsejan valores < 70 mg/dl en los pacientes de muy alto riesgo. En el estudio Treating New Targets (TNT)¹⁰ se ha demostrado que, efectivamente, con valores de cHDL ≥ 42 mg/dl el riesgo se reduce de forma proporcionalmente similar tanto en pacientes con cLDL < 70 mg/dl como en los que muestran valores superiores. Un nuevo subanálisis del Framingham desde 1975 a 2003 muestra una reducción del 21% en el RCV por cada 5 mg/dl de elevación del cHDL, con una observación adicional importante: cuanto menores son los valores de cLDL, mayor es el

impacto protector de elevar el cHDL¹¹. Una observación discordante ha sido comunicada recientemente según los resultados del estudio JUPITER, en casi 18.000 pacientes tratados con 20 mg de rosuvastatina o placebo; en él se observa que la relación inversa entre cHDL y RCV se mantiene en el grupo placebo, pero es muy pequeña y no significativa en el grupo de rosuvastatina, concluyendo que el cHDL no es predictor de riesgo residual en pacientes con terapia intensiva con estatinas que alcanzan valores muy bajos de cLDL¹². Quizás la diferencia con los otros estudios estriba en que los pacientes del JUPITER tienen un RCV muy bajo (cLDL < 130 mg/dl, y excluidos los diabéticos y los que tenían antecedentes de ECV).

Muy recientemente se han comunicado tres observaciones que cuestionan de forma importante el papel protector del cHDL: 1) en el estudio AIM-HIGH, la adición de niacina al tratamiento con simvastatina no mejora los resultados, pese a aumentar significativamente el cHDL¹³; 2) Laboratorios Roche ha suspendido la fase 3 del estudio dal-OUTCOMES porque se ha observado que el dalcetrapib no mejora el RCV pese a un aumento sustancial del cHDL, y 3) en un importante estudio basado en dos análisis de randomización mendeliana, publicado *online* en Lancet (17 de mayo de 2012), se concluye que los resultados obtenidos cuestionan la idea de que el aumento de cHDL suponga una reducción automática del riesgo de infarto de miocardio.

Las HDL pueden proteger frente al desarrollo de ECV por los siguientes mecanismos¹⁴:

- Su función antiaterogénica mejor establecida es el transporte reverso de colesterol, que se inicia con el eflujo celular de colesterol desde los macrófagos de la pared vascular, y que hoy sabemos que depende de 2 vías metabólicas dependientes, a su vez, de 2 ligandos, pre-βHDL y αHDL, y 2 transportadores, ABCA1 y ABCG1.
- Un segundo mecanismo es la reducción de la inflamación a través de la disminución selectiva de moléculas de adhesión endotelial que facilitan la unión de los monocitos a la pared vascular.
- También a nivel de las células endoteliales ejerce otros efectos favorables: aumenta la producción de óxido nítrico, lo que conduce a la vasodilatación, y disminuye la apoptosis de células endoteliales.
- Otro mecanismo antiaterogénico de las HDL es la protección del proceso de oxidación de LDL, un proceso determinante para su captación por los macrófagos y formación de células espumosas. Las HDL protegen frente a la oxidación mediante la transferencia de lípidos oxidados de LDL a HDL, donde pueden ser hidrolizados por la paraxonasa, fundamentalmente.
- Por último, las HDL también se comportan como vehículo de transporte de proteínas con importancia fisiológica, que se han ido identificando mediante análisis proteómico. Conocemos ya el efecto de protección vascular de alguna de ellas, por ejemplo la esfingosina-1-fosfato, que incrementa la vasodilatación inducida por óxido nítrico y disminuye las moléculas de adhesión, así como los procesos de inflamación y apoptosis.

Es por todo ello que en la acción protectora de HDL puede tener importancia su cantidad, evaluada mediante la

medición de cHDL y apo A-1, pero sobre todo su estado funcional, que cada vez podemos estudiar de forma más completa con métodos experimentales. El desarrollo de un procedimiento de incubación de macrófagos con suero deplecionado de apo B ha permitido medir la capacidad de eflujo de colesterol en una amplia población de voluntarios sanos y sujetos con enfermedad coronaria, concluyendo que la capacidad de eflujo muestra una potente relación inversa con la ECV, independientemente de los valores de cHDL, y que, además, puede ser influenciada por fármacos¹⁵. También se ha progresado mucho en el análisis, en la ECV, de los efectos de HDL sobre la producción de óxido nítrico endotelial, la interacción HDL-endotelio, la actividad de paraxonasa de HDL, los efectos de HDL en la adhesión de monocitos al endotelio y su capacidad antiinflamatoria en la oxidación de LDL¹⁶, todo lo cual configura un amplio panorama de estudio funcional de las HDL, en la actualidad reservado a algunos laboratorios de investigación. Se están acumulando datos que sustentan la idea de que, independientemente de sus valores en plasma, las HDL pueden perder su función protectora de aterosclerosis en ciertas circunstancias, sobre todo en estados de inflamación sistémica, SM y DM.

El otro componente esencial de la dislipemia aterogénica es la *hipertrigliceridemia*, que se ha asociado de forma independiente con la arteriosclerosis en diversos estudios epidemiológicos, aunque su papel como factor de riesgo está cuestionado porque la afectación vascular no se suele presentar ni en la población con elevación ligera o moderada de TG sin ninguna otra alteración metabólica asociada ni en algunas hipertrigliceridemias graves, como la hiperquilomiconemia primaria, mientras que sí es muy frecuente en pacientes hipertriglicéridémicos con hiperlipemia familiar combinada o con los cuadros clínicos que frecuentemente coexisten con la dislipemia aterogénica como sustrato fundamental de riesgo residual, sobre todo la DM y el SM.

Esto ocurre así porque los TG totales representan la suma de los contenidos en cada una de las partículas lipoproteicas, y en la actualidad se está asentando la idea de que la capacidad aterogénica reside fundamentalmente en los remanentes de partículas ricas en TG (TRL). Así se deduce de algunos estudios epidemiológicos y es también concordante con la observación de que la lipemia posprandial es mejor marcador de riesgo que los TG en ayunas.

Son dos los mecanismos principales que permiten ligar la lipólisis de TRL con inflamación vascular y arteriosclerosis¹⁷:

- Las partículas remanentes producto de la lipólisis son de tamaño mucho menor, con mayor capacidad de penetración en la pared vascular que las lipoproteínas nacientes, con una tasa de salida sustancialmente menor que la de entrada, y contienen una cantidad de colesterol por partícula 5-20 veces superior a las de LDL. Además, los remanentes no requieren oxidación ni otro tipo de modificaciones para ser fagocitados por los macrófagos e inducir la formación de células espumosas. Los remanentes retenidos en la pared vascular sufren modificaciones que potencian su capacidad inflamatoria.
- Los ácidos grasos saturados y fosfolípidos oxidados liberados durante la lipólisis inducen inflamación a través de varias vías: a) activando los receptores *toll-like* del siste-

ma inmune innato; b) vía estrés oxidativo, o c) amplificando otras señales inflamatorias existentes por la vía de las proteincinasas MAPK.

El tercer componente de la tríada es la presencia de *una alta proporción de LDL pequeñas y densas*, que correlacionan bien con la extensión de la aterosclerosis subclínica determinada por el grosor íntima-media, y se han asociado con el riesgo vascular en diversos estudios, sobre todo en el Women Health Study¹⁸. Aunque no se han realizado estudios clínicos suficientes con objetivos primarios de morbilidad CV que valoren esta capacidad aterogénica, el ATP-III las considera como un factor de riesgo “emergente”. Estas partículas penetran más fácilmente en la pared vascular, contienen una cantidad proporcionalmente mayor de colesterol y son más susceptibles a la oxidación.

Implicaciones terapéuticas

De todo lo expuesto se deduce que en los pacientes con dislipemia aterogénica, más aún en los que tienen controlado el cLDL, resulta inexcusable tratar específicamente las alteraciones lipídicas y lipoproteicas que caracterizan a este síndrome, siendo el fármaco de primera opción el fenofibrato, como se discute en otros capítulos de este número monográfico.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
- Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
- González Santos P, González Alegre T. Mecanismos aterogénicos que hacen que la diabetes mellitus sea una enfermedad de alto riesgo cardiovascular. En: Fabiani F, Torres J, editores. *La enfermedad cardiovascular: un reto para todos*. Madrid: EGRAF; 2001. p. 113-39.
- Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987;317:1237-45.
- Arca M, Montali A, Valiante S, Campagna F, Pigna G, Paoletti V, et al. Usefulness of atherogenic dyslipidemia from predicting cardiovascular risk in patients with angiographically defined coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2007;100:1511-6.
- Carey VJ, Bdihop L, Laranjo N, Harshfield BB, Kwiat C, Sacks FM. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. *Am J Cardiol*. 2010;106:757-63.
- Sacks FM, Tonkin AM, Craven T, Pfeffer MA, Shepherd J, Keech A, et al. Coronary heart disease in patients with low LDL-cholesterol. Benefit of pravastatin in diabetics and enhanced role for HDL-cholesterol and triglycerides as risk factors. *Circulation*. 2002;105:1424-8.
- The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, Apolipoproteins, and Risk of Vascular Disease. *JAMA*. 2009;302:1993-2000.
- Muntner P, Lee F, Astor BC. Association of high-density lipoprotein cholesterol with coronary heart disease risk across categories of low-density lipoprotein cholesterol: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Amer J Med Sci*. 2011;341:173-80.
- Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007;357:1301-10.
- Grover SA, Kaouache M, Joseph L, Barter P, Davignon J. Evaluating the incremental benefits of raising high-density lipoprotein cholesterol levels during lipid therapy after adjustment for the reductions in other lipid levels. *Arch Intern Med*. 2009;169:1775-80.
- Ridker PM, Genest J, Boekholdt SM, Libby P, Gotto AM, Nordestgaard BG, et al. HDL cholesterol and residual risk of first cardiovascular events after treatment with potent statin therapy: an analysis for the JUPITER trial. *Lancet*. 2010;376:333-9.
- Michos ED, Sibley CT, Baer JT, Blaha MJ, Blumenthal RS. Niacin and statin combination therapy for atherosclerosis regression and prevention of cardiovascular disease events. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2058-64.
- Brewer HB Jr. The evolving role of HDL in the treatment of high-risk patients with cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1246-57.
- Khera AV, Cuchel M, De la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364:127-35.
- Besler C, Heinrich K, Rohrer L, Doerries C, Riwanto M, Shih DM, et al. Mechanisms underlying adverse effects of HDL on eNOS activating pathways in patients with coronary artery disease. *J Clin Invest*. 2011;121:2693-708.
- Schwartz EA, Reaven PD. Lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins, vascular inflammation, and atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1821:858-66.
- Mora S, Otvos JD, Rifai N, Rosenson RS, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein particle profiles by nuclear magnetic resonance compared with standard lipids and apolipoproteins in predicting incident cardiovascular disease in women. *Circulation*. 2009;119:931-9.