Documento descargado de http://www.revespcardiol.org el 25/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Rev Esp Cardiol. 2012;65(4):305–308

Editorial

Lipoproteínas de alta densidad y reducción de riesgo cardiovascular: ¿promesas o realidades?

High-Density Lipoprotein and Cardiovascular Risk Reduction: Promises and Realities

Carlos G. Santos-Gallego y Juan José Badimón*

Atherothrombosis Research Unit, The Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, Mount Sinai School of Medicine, New York, Estados Unidos

Historia del artículo:
On-line el 14 de febrero de 2012

El artículo de Cordero et al[1] publicado en Revista Española de Cardiología estudia las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) en 959 pacientes consecutivos no seleccionados que ingresaron con diagnóstico de dolor torácico. Los autores describen que cifras bajas de cHDL ($<$ 40 mg/dl) se asocian de forma independiente al diagnóstico de síndrome coronario agudo (SCA), es decir que a menor concentración de cHDL, hay mayor prevalencia de SCA.

Este artículo se publica en un momento en que el asumido papel protector del cHDL ante la enfermedad cardiovascular (ECV) arteriosclerótica está envuelto en controversia tras la publicación del ensayo clínico ACCORD[2] y la interrupción prematura del AIM-HIGH. Ante ello, cabe preguntarse cuál es el verdadero papel del cHDL en la ECV.

IMPORTANCIA DE LAS CONCENTRACIONES ALTAS DE LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD

Prevención primaria y secundaria

En primer lugar, debemos recordar que numerosos estudios epidemiológicos han demostrado una correlación inversa entre cifras de cHDL y riesgo cardiovascular (RCV) tanto en prevención primaria como secundaria (tabla 1).

Ensayos clínicos de intervención con fármacos

Asimismo, numerosos ensayos clínicos han constatado los beneficios de la elevación farmacológica de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) mediante diversos fármacos (para un resumen de todos los estudios de intervención, proponemos al lector Badimón et al[12]). Estos estudios clásicos se han confirmado recientemente[13] en un análisis retrospectivo de 30.067 pacientes de la «vida real» que mostró que, por cada incremento de 5 mg/dl de cHDL en el análisis inicial, el riesgo de hospitalización cardiovascular (CV) se reducía en un 6%; además, si entre el primer y el segundo análisis las cifras de cHDL aumentaban 6,5 mg/dl, el RCV disminuía un 8%, mientras que si el cHDL se reducía 6,5 mg/dl, el RCV se incrementaba en un 11%.

Pacientes con síndrome coronario agudo

De manera análoga al riesgo asociado a cifras bajas de HDL en pacientes con ECV crónica, las bajas concentraciones de cHDL son indicador de mal pronóstico en pacientes con SCA. El ejemplo más conspicuo (pero no el único) es el ensayo clínico MIRACL *(Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering)*, que aleatorizó a 3.086 pacientes con SCA durante 16 semanas a atorvastatina o placebo. En un análisis ajustado por tratamiento, los valores de cHDL en el momento del diagnóstico de SCA predecían el riesgo de muerte, reinfarto o angina recurrente a las 16 semanas[14]; de hecho, mientras que las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) no predecían RCV, los pacientes en el cuartil más alto de cHDL ($>$ 53 mg/dl) presentan un riesgo el 62% menor que los pacientes situados en el cuartil más bajo de cHDL ($\leq$ 38 mg/dl). En un estudio unicéntrico observacional sobre 1.032 pacientes con SCA sometidos a intervencionismo coronario percutáneo (ICP) y tratados con estatinas[15], el análisis multivariable mostró que el riesgo de muerte o evento CV era mayor en pacientes con cHDL bajo tanto al mes como al año de seguimiento. Otro estudio con 320 pacientes reclutados en el momento de diagnóstico de SCA[16] mostró que los valores elevados de cHDL se asociaban con menor RCV. El estudio de Cordero et al[1] refuerza la evidencia del papel protector del cHDL en el contexto de pacientes con dolor torácico en general.

Tras intervencionismo coronario percutáneo

Diversos estudios apoyan la evidencia de que las bajas concentraciones de cHDL son un factor de riesgo para eventos cardiovasculares mayores tras ICP. Las concentraciones de cHDL previas al ICP eran un predictor independiente de reestenosis del *stent* y de mortalidad al año[17–19]. Incluso en *stents* carotídeos, las concentraciones de cHDL predicen la permeabilidad del *stent* al año[20]. Este

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:
DOI: 10.1016/j.recesp.2011.07.022, Rev Esp Cardiol. 2012;65:319–25.

* Autor para correspondencia: Director, Atherothrombosis Research Unit, The Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, 1 Gustave Levy Place, Box 1030, Mount Sinai School of Medicine, Nueva York, NY 10029, Estados Unidos.
Correo electrónico: juan.badimon@mssm.edu (J.J. Badimón).

Full English text available from: www.revespcardiol.org

0300-8932/$ – see front matter © 2011 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.recesp.2011.10.021

Documento descargado de http://www.revespcardiol.org el 25/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 1
Resumen de los principales estudios epidemiológicos que muestran la relación inversa entre concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y riesgo cardiovascular

Estudio	Población	Métodos	Resultados
Tromsø Heart Study[3]	6.595 varones; edad, 20-49 años	Cribado poblacional; seguimiento, 2 años	Los valores de cHDL estaban inversamente correlacionados con el RCV. El cHDL era 3 veces superior en la predicción de RCV que el colesterol no HDL
MRFIT (Multiple Risk Factor-Intervention Trial)[4]	5.792 varones con FRCV; edad, 35-57 años	Modificación de FRCV frente a no intervención; seguimiento, 7 años	No se produjo cambio en los valores de cHDL. No hubo diferencias significativas en muerte CV
Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial[5]	1.808 varones con hiperlipemia; edad, 30-69 años	Dieta hipolipemiante + placebo frente a colestiramina; seguimiento, 7 años	En ambos grupos, un incremento del cHDL en 1 mg/dl conllevaba una reducción de un 3,4-4,5% en los eventos CV
Framingham Heart Study[6]	1.605 pacientes; edad, 49-82 años	16 grupos estratificados según concentraciones de cHDL y CT; seguimiento, 12 años	Los valores altos de cHDL se asociaban con incidencias inferiores de ECV para todos los valores de CT. Un aumento de cHDL de 1 mg/dl se correlacionaba con un 2-3% de descenso en el RCV
Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM)[7]	19.698 voluntarios (4.559 varones analizados, 40-64 años)	Seguimiento, 6 años	Los sujetos con cHDL < 35 mg/dl tienen 4 veces más RCV
Israeli Ischemic Heart Disease Study (Gouldbort)[8]	8.565 varones; edad > 42 años	4 grupos estratificados por valores de cHDL y CT; seguimiento, 21 años	Los subgrupos con concentraciones bajas de cHDL tenían una mortalidad CV un 36% mayor que los subgrupos con valores elevados de cHDL (incluso tras ajustar por edad y FRCV)
Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study[9]	12.339 participantes; edad, 45-64 años	Seguimiento, 10 años	Hay una relación inversa entre el cHDL y el RCV. La predicción de RCV de cHDL parece ser superior en mujeres que en varones
Prospective Epidmiological Study of Myocardial Infarction (PRIME)[10]	10.592 voluntarios; edad, 50-59 años	Estudio prospectivo de cohortes; seguimiento, 5 años	Relación lineal significativa ($p < 0,0001$) entre descenso de cHDL y apoA-I y aumento de RCV

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; CT: colesterol total; CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HDL: lipoproteínas de alta densidad; RCV: riesgo cardiovascular.
Adaptada de Santos-Gallego et al[11] con permiso de Future Medicine Ltd.

papel beneficioso del cHDL se mantiene asimismo ante muy bajas concentraciones de cLDL: en un registro con 2.693 pacientes sometidos a ICP con implante de *stent* y cLDL medio de 70 mg/dl (el recomendado según las guías), las bajas cifras de cHDL se asociaban de manera independiente con necesidad de nueva revascularización de la lesión responsable y el vaso responsable[21]. Queremos destacar que, en este último estudio[21], eran las concentraciones de cHDL y no las de cLDL lo que se asociaba con RCV. Finalmente, un artículo muy interesante[22] muestra que el riesgo de infarto agudo de miocardio periprocedimiento está inversamente relacionado con las concentraciones de cHDL. De hecho, por cada 5 mg/dl de incremento en las concentraciones de cHDL, se reduce el riesgo de infarto agudo de miocardio periprocedimiento el 20%.

ESTRATEGIAS PARA ELEVAR LAS CONCENTRACIONES DE COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD

Los mecanismos por los que el cHDL reduce el RCV han sido revisados recientemente por nuestro grupo[11,23] y a esas publicaciones remitimos al lector para mayor detalle. En síntesis, el cHDL se encarga del retorno del exceso de colesterol desde las estructuras extrahepáticas hasta el hígado, para que allí se excrete por la bilis y las heces, un proceso denominado transporte inverso del colesterol. Asimismo, cabe destacar que el cHDL ejerce efectos antioxidantes, antiapoptóticos, antiinflamatorios, de protección endotelial, vasodilatadores y antitrombóticos[11].

Una vez demostrado su efecto ateroprotector, el dilema que se plantea reside en la manera adecuada de elevar sus concentraciones. A diferencia del cLDL (lipoproteína de metabolismo relativamente simple y con una terapia, las estatinas, muy efectiva), el cHDL es una lipoproteína de metabolismo complicado y carece de terapias realmente efectivas. A continuación enumeraremos brevemente las principales[11,12].

Medidas no farmacológicas

La primera acción para incrementar las concentraciones de cHDL debe ser siempre instaurar medidas no farmacológicas: adopción de un estilo de vida más sano, suspender el hábito tabáquico, reducir la obesidad, realizar ejercicio físico regularmente (se recomienda al menos 3 días a la semana), dieta mediterránea (rica en ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados). Asimismo, la ingesta moderada de bebidas alcohólicas eleva hasta un 10% las concentraciones de cHDL, pero en las personas que no beben los beneficios deben sopesarse con los riesgos antes de recomendar la ingesta etílica[11].

Niacina

Es el fármaco más efectivo. Incrementa las concentraciones de cHDL en un 15-35%, al tiempo que reduce los triglicéridos en un 30-50% y el cLDL en un 20%. Numerosos ensayos clínicos y estudios de imagen avalan su utilidad clínica en la reducción del RCV. No obstante, su uso está limitado por efectos adversos, principalmente el *flushing*. Actualmente está en estudio una combinación de niacina-laropiprant que parece que reduce la incidencia del *flushing*[12].

Documento descargado de http://www.revespcardiol.org el 25/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Fibratos

Incrementan el cHDL un 10-20% y reducen el cLDL un 10-15% y los triglicéridos un 20-50%. Numerosos ensayos clínicos y estudios de imagen avalan su utilidad clínica en la reducción del RCV[11].

Tiazolidinedionas

Tanto pioglitazona como rosiglitazona elevan las concentraciones de cHDL un 10%. No obstante, su uso se ha reducido drásticamente en los últimos tiempos, pues la rosiglitazona se asocia con riesgo aumentado de insuficiencia cardiaca congestiva e infarto agudo de miocardio, mientras que la pioglitazona produce retención hídrica[12].

Inhibidores de la proteína transportadora de ésteres de colesterol

El primer fármaco desarrollado, torcetrapib, supuso una auténtica decepción, pues se demostró que aumentaba la mortalidad CV a pesar de elevar las concentraciones de cHDL hasta en un 72%[24]. Este efecto deletéreo parece deberse a la toxicidad suprarrenal y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona que específicamente producía la molécula de torcetrapib (de hecho, inducía aumento de la presión arterial, en algunos pacientes hasta 15 mmHg, junto con incrementos en las concentraciones de sodio, bicarbonato y aldosterona). No obstante, se han desarrollado dos nuevos fármacos de la misma clase, anacetrapib y dalcetrapib, que elevan las concentraciones de cHDL sin aparente toxicidad suprarrenal; de hecho, se han publicado recientemente ensayos clínicos con ambos compuestos[25,26] que demuestran su seguridad (no elevan la presión arterial) y efectividad (incrementan el cHDL y reducen la placa de ateroma en pruebas de imagen). Se esperan con mucho interés los resultados de los ensayos clínicos con objetivos de valoración clínicos (eventos CV) que se están realizando con ambos fármacos (DAL-Outcomes para dalcetrapib y REVEAL para anacetrapib).

¿CONTROVERSIA ACERCA DEL COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD? ENSAYOS ACCORD Y AIM-HIGH

Una vez puesto en perspectiva el papel ateroprotector del cHDL, surge nuevamente la pregunta formulada al inicio de este editorial. ¿Cómo explicar entonces los resultados de ACCORD y AIM-HIGH? El brazo de lípidos del ensayo clínico ACCORD[21] investigó en 5.518 diabéticos si la estrategia de fibratos más estatinas era superior a monoterapia con estatinas. Los resultados demostraron que no había diferencias estadísticamente significativas entre ambas estrategias en el objetivo primario (eventos CV) ni en los objetivos secundarios. Ahora bien, al analizar este estudio en profundidad, nos damos cuenta de que las diferencias en el perfil lipídico alcanzadas al final del estudio eran mínimas a pesar del uso de fibratos (la concentración de cLDL tan sólo se redujo 1,1 mg/dl y la de cHDL tan sólo se incrementó en 0,7 mg/dl), por lo que no se trata de un buen ensayo para estudiar el efecto de incrementar las concentraciones de cHDL. Además, a pesar de tratarse de una población diabética, sorprendentemente tan sólo un 17% de la población presentaba dislipemia diabética (hipertrigliceridemia y cHDL bajo); de hecho, un subanálisis mostró que el subgrupo con cHDL bajo y triglicéridos $>$ 200 mg/dl se beneficiaba del tratamiento con fibratos, sin presentar exceso de riesgo de miopatía o hepatotoxicidad. Incluso el investigador principal del ACCORD, Henry Ginsberg, defiende el uso de fibratos en esta población de cHDL bajo e hipertrigliceridemia[27].

Por otro lado, el AIM-HIGH estudió en 3.414 pacientes con ECV crónica si el efecto de la combinación de niacina de liberación prolongada y estatinas era superior a la monoterapia con estatinas. El fin precoz del estudio (debido a «futilidad» en un *«interim»* análisis) ha generado una nube de dudas acerca de los beneficios de elevar el cHDL. En primer lugar, hay que esperar a la publicación del artículo para conocer en profundidad los detalles de los resultados. Únicamente queremos enfatizar el diseño del estudio, pues uno de los criterios de inclusión eran las concentraciones de cLDL de 40-80 mg/dl, lo cual clasifica a estos pacientes en un perfil de muy bajo riesgo. Dado que cuanto mayor es el riesgo basal, más fácil es demostrar los beneficios de una intervención, se duda de si la población elegida para este estudio es la más adecuada. Asimismo se considera que el tamaño muestral posiblemente sea escaso para demostrar una mejoría en objetivos clínicos; por ejemplo, el ensayo clínico REVEAL (que estudia anacetrapib) distribuirá aleatoriamente a más de 30.000 pacientes y el ensayo clínico HPS2-THRIVE (*Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events*), a más de 25.000 pacientes (estudia si la combinacióin estatinas más niacina con laropiprant es superior a la monoterapia con estatinas).

Debemos destacar que la relación inversa entre RCV y cHDL se mantiene incluso en presencia de cLDL muy bajo. Un análisis *post-hoc* del estudio *Treating New Targets* (9.779 pacientes con media de cLDL de 62 mg/dl) confirmó que el cHDL era predictor de eventos CV en pacientes tratados con estatinas; esta relación se confirmó incluso en pacientes con cLDL $<$ 70 mg/dl, pues los pacientes en el quintil más elevado de cHDL presentaban menor RCV que los situados en el quintil inferior[28]. Además, en un estudio prospectivo de prevención secundaria, se siguió a 4.188 pacientes con cLDL $<$ 60 mg/dl (media, 48 mg/dl) durante 1 año[29]: por cada 10 mg/dl de reducción del cHDL, se observó un incremento del 10% en el objetivo primario de SCA u hospitalización CV, independiente del uso de estatinas.

VALORES BAJOS DE COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO EN LA REALIDAD CLÍNICA

Muy preocupante es el hecho de que las concentraciones bajas de cHDL cada vez son más frecuentes entre pacientes con SCA. Estudios clásicos indican que más del 50% de los pacientes que se presentan con SCA tienen concentraciones subóptimas de cHDL[30]. Datos más actuales indican que hay una tendencia muy significativa hacia una reducción del cHDL de los pacientes con SCA. En un análisis de 136.095 hospitalizaciones producidas durante el periodo 2000-2006 en Estados Unidos, las concentraciones medias de cHDL fueron de 40 mg/dl; sin embargo, al analizar por año de presentación, se observó que la concentración de cHDL disminuyó de manera estadísticamente significativa en ese breve lapso hasta en un 10% (de 43 mg/dl en 2000-2001 a 38 mg/dl en 2005-2006)[31]. Durante el mismo periodo tan sólo se produjo una reducción del 5% en las concentraciones de cLDL. Como la prevalencia de la epidemia de obesidad y síndrome metabólico continúa incrementándose en las sociedades modernas, no parece descabellado asumir que las concentraciones de cHDL continuarán disminuyendo en todos los pacientes en general y en los pacientes con SCA en particular. La ausencia de terapias efectivas para elevar el cHDL asimismo es otro factor fundamental para explicar esta epidemia de cHDL bajo.

A pesar de que la población mediterránea presenta un perfil lipídico con concentraciones más elevadas de cHDL, en España la situación no parece ser mucho más halagüeña. En un reciente

Documento descargado de http://www.revespcardiol.org el 25/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

estudio que incluyó a 648 pacientes ingresados por SCA reclutados en seis hospitales terciarios españoles, se observó que la prevalencia de concentraciones bajas de cHDL era del 57%[32]. Como dato preocupante adicional, el antecedente de ECV previa era el factor que se asociaba con más fuerza a bajas concentraciones de cHDL[32]; es decir, los pacientes con mayor RCV (aquellos con ECV sintomática) eran los que presentaban menores concentraciones de cHDL. El estudio de Cordero et al[1] muestra asimismo un porcentaje similar (54,6%) de pacientes con SCA y cHDL bajo. Ambos estudios nos sumen en la preocupación, dado que en España se supone un estilo de vida más saludable (dieta mediterránea, etc.).

CONCLUSIONES

El estudio de Cordero et al[1] reitera la asociación inversa entre concentraciones de HDL y RCV y a la vez muestra la amplia incidencia de concentraciones bajas de HDL en una población española. Asimismo, nos sirve de una llamada de atención sobre la necesidad de tratar el RCV de una manera integral, con el uso de estatinas para reducir las concentraciones elevadas de cLDL y prestar atención a las concentraciones de cHDL. A pesar de los resultados aparentemente contradictorios de los estudios ACCORD y AIM-HIGH, no podemos olvidar las evidencias de los estudios epidemiológicos y de intervención sobre la relación inversa entre RCV y concentraciones de cHDL. Además, hay que estar muy atentos a los prometedores resultados con los nuevos fármacos inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cordero A, Moreno-Arribas J, Bertomeu-González V, Agudo P, Miralles B, Masiá MD, et al. Las concentraciones bajas de colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad se asocian de manera independiente a enfermedad coronaria aguda en pacientes que ingresan por dolor torácico. Rev Esp Cardiol. 2012; 65:319–25.
2. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse 3rd JR, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010; 362:1563–74.
3. Miller NE, Thelle DS, Forde OH, Mjos OD. The Tromsø heart-study. High-density lipoprotein and coronary heart-disease: a prospective case-control study. Lancet. 1977;1:965–8.
4. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. JAMA. 1982; 248:1465–77.
5. Lipid Research Clinics Program. JAMA. 1984;252:2545–8.
6. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. JAMA. 1986;256:2835–8.
7. Assmann G, Schulte H, Von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. Atherosclerosis. 1996;124:S11–20.
8. Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH. Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality. A 21-year follow-up of 8000 men. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997;17:107–13.
9. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein (a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. Circulation. 2001; 104:1108–13.
10. Luc G, Bard JM, Ferrières J, Evans A, Amouyel P, Arveiler D, et al. Value of HDL cholesterol, apolipoprotein A-I, lipoprotein A-I, and lipoprotein A-I/A-II in prediction of coronary heart disease: the PRIME Study. Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22:1155–61.
11. Santos-Gallego CG, Torres F, Badimon JJ. The beneficial effects of HDL-C on atherosclerosis: rationale and clinical results. Clin Lipidol. 2011;6:181–208.
12. Badimon JJ, Santos-Gallego CG, Badimon L. Importancia del colesterol HDL en la aterotrombosis. ¿De dónde venimos? ¿Hacia dónde vamos? Rev Esp Cardiol. 2010;63 Supl 2:20–35.
13. Nichols GA, Vupputuri S, Rosales AG. Change in high-density lipoprotein cholesterol and risk of subsequent hospitalization for coronary artery disease or stroke among patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiol. 2011;108:1124–8.
14. Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, Sasiela WJ, Ezekowitz MD, Ganz P, et al. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. Eur Heart J. 2005;26:890–6.
15. Wolfram RM, Brewer HB, Xue Z, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, et al. Impact of low high-density lipoproteins on in-hospital events and one-year clinical outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction acute coronary syndrome treated with drug-eluting stent implantation. Am J Cardiol. 2006;98:711–7.
16. Tziakas DN, Chalikias GK, Kaski JC, Kekes A, Hatzinikolaou EI, Stakos DA, et al. Inflammatory and anti-inflammatory variable clusters and risk prediction in acute coronary syndrome patients: a factor analysis approach. Atherosclerosis. 2007;193:196–203.
17. Shah PK, Amin J. Low high density lipoprotein level is associated with increased restenosis rate after coronary angioplasty. Circulation. 1992;85:1279–85.
18. Sukhija R, Aronow WS, Sureddi R, Aleti S, Molavi B, Sachdeva R, et al. Predictors of in-stent restenosis and patient outcome after percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus. Am J Cardiol. 2007;100:777–80.
19. Ghazzal ZB, Dhawan SS, Sheikh A, Douglas JS, Veledar E, Mavromatis K, et al. Usefulness of serum high-density lipoprotein cholesterol level as an independent predictor of one-year mortality after percutaneous coronary interventions. Am J Cardiol. 2009;103:902–6.
20. Topakian R, Sonnberger M, Nussbaumer K, Haring HP, Trenkler J, Aichner FT. Postprocedural high-density lipoprotein cholesterol predicts carotid stent patency at 1 year. Eur J Neurol. 2008;15:179–84.
21. Seo SM, Choo EH, Koh YS, Park MW, Shin DI, Choi YS, et al. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of clinical outcomes in patients achieving low-density lipoprotein cholesterol targets with statins after percutaneous coronary intervention. Heart. 2011;97:1943–50.
22. Sattler KJ, Herrmann J, Yun S, Lehmann N, Wang Z, Heusch G, et al. High high-density lipoprotein-cholesterol reduces risk and extent of percutaneous coronary intervention-related myocardial infarction and improves long-term outcome in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. Eur Heart J. 2009;30:1894–902.
23. Badimon JJ, Ibáñez B. HDL como arma terapéutica en la aterotrombosis. Rev Esp Cardiol. 2010;63:323–33.
24. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. N Engl J Med. 2007;357:2109–22.
25. Cannon CP, Shah S, Dansky HM, Davidson M, Brinton EA, Gotto AM, et al. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. N Engl J Med. 2010;363:2406–15.
26. Fayad ZA, Mani V, Woodward M, Kallend D, Abt M, Burgess T, et al. Safety and efficacy of dalcetrapib on atherosclerotic disease using novel non-invasive multimodality imaging (dal-PLAQUE): a randomised clinical trial. Lancet. 2011;378:1547–59.
27. Ginsberg HN. The ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) Lipid trial: what we learn from subgroup analyses. Diabetes Care. 2011;34 Suppl 2:S107–8.
28. 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.
29. DeGoma EM, Leeper NJ, Heidenreich PA. Clinical significance of high-density lipoprotein cholesterol in patients with low low-density lipoprotein cholesterol. J Am Coll Cardiol. 2008;51:49–55.
30. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA. 2001; 285:1711–8.
31. Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, Labresh KA, Smith Jr SC, Dai D, et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. Am Heart J. 2009;157:111–117.e112.
32. Pintó X, Millán J, Muñoz A, Corbella E, Hernández-Mijares A, Zuñiga M, et al. A very high prevalence of low HDL cholesterol in Spanish patients with acute coronary syndromes. Clin Cardiol. 2010;33:418–23.