

Aspectos fisiopatológicos del síndrome metabólico

Carlos Posadas Romero*

Resumen

El síndrome metabólico (SM) es una condición frecuente con asociación importante al desarrollo de diabetes tipo 2 y enfermedad arterial coronaria (EAC). La elevación de triglicéridos (TG) y los valores bajos de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) se asocian con frecuencia y constituyen la dislipidemia de los pacientes con SM. Este perfil lipoproteico anormal es un factor de riesgo mayor para la enfermedad cardiovascular prematura. En esta revisión breve se discuten datos nuevos sobre la estructura y función de las HDL en la dislipidemia del SM. Aunque nuestro conocimiento del vínculo entre el C-HDL y la EAC se inició con la observación de la relación inversa entre los valores de C-HDL y el riesgo de EAC, la información reciente señala una participación importante de la función de las HDL en la patogenia de la aterosclerosis, más allá de los valores de C-HDL. Las partículas de HDL son heterogéneas en estructura, metabolismo intravascular y actividad antiaterogénica. La reducción de C-HDL presente en el SM, frecuentemente se asocia a partículas de HDL con distribución anormal de sus subclases, composición química alterada, reducción en sus propiedades anti-inflamatorias y antioxidantes y con menor capacidad para promover el eflujo de colesterol. La deficiencia en el número de partículas y la disminución de su actividad antiaterogénica favorecen la aterosclerosis acelerada. Estos datos justifican el énfasis actual en el C-HDL bajo como un factor de riesgo importante en la prevención y tratamiento de la EAC. Las intervenciones farmacológicas que aumentan los valores de C-HDL también pueden mejorar la calidad y las actividades biológicas de las partículas de HDL. Se investigan actualmente los fibratos, el ácido nicotínico, los inhibidores de la proteína que transfiere esteroides de colesterol y las HDL re-

Summary

SOME PHYSIOPATHOLOGIC FEATURES OF METABOLIC SYNDROME

Metabolic syndrome (MS) is a common condition strongly associated with the development of type 2 diabetes and coronary heart disease (CHD). High triglycerides (TG) and low high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) often occur together and represent the fundamental dyslipidemia of patients with MS. This abnormal lipoprotein profile is a major risk factor for premature cardiovascular disease. This review briefly discusses new findings on structure and functions of HDL in the atherogenic dyslipidemic condition known as MS. While the knowledge of the association between HDL-C and CHD began with the observation of an inverse relationship between HDL-C values and CHD risk, information in recent years shows the important role of HDL function in the pathogenesis of atherosclerosis. HDL particles are heterogeneous in structure, intravascular metabolism and antiatherogenic activity. Reductions in HDL-C concentrations, as seen in MS, are frequently associated with an abnormal HDL subclass distribution, altered HDL chemical composition, reduced anti-inflammatory and antioxidative properties, and low capacity to promote cholesterol efflux. Deficiency of HDL particle number and attenuated antiatherogenic activity favor accelerated atherosclerosis. These data justify renewed emphasis on low HDL-C as a major risk factor in the prevention and treatment of CHD. Pharmacological interventions that increase HDL-C can also improve the quality and biological activities of HDL particles. Fibrates, nicotinic acid, cholesteryl ester transfer protein inhibitors, and reconstituted HDL are being investigated. Patients with MS constitute a high risk group that would particularly benefit from intervention to rise HDL-C. (Arch Cardiol Mex 2007; 77, S4, 42-47)

* Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Departamento de Endocrinología.

Correspondencia: Dr. Carlos Posadas Romero. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH, Juan Badiano Núm. 1. Col. Sección XVI, Tlalpan 14080. México, D.F.).

constituídas. Los pacientes con SM representan un grupo de alto riesgo que se beneficiarán particularmente con el tratamiento para aumentar el C-HDL.

Palabras clave: Síndrome metabólico, dislipidemia, fisiopatología.

Key words: Metabolic syndrome, dyslipidemia, physiopathology.

Introducción

Se ha denominado síndrome metabólico (SM) al conjunto de tres o más de las siguientes anomalías: obesidad abdominal, hipertensión arterial, alteraciones en la tolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), elevación de triglicéridos y concentraciones bajas de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL).¹ Es conveniente señalar que ésta y otras definiciones que se han propuesto no han sido aceptadas universalmente. Aunque por un buen número de años se ha considerado que la resistencia a la insulina es la causa esencial de síndrome, este concepto ha sido cuestionado² y, recientemente,³ se ha reconocido que hasta el momento no ha sido posible identificar una causa única. La prevalencia del SM es variable en las diferentes poblaciones debido, por una parte, a las características propias de las étnias, y por otra, a las diferencias derivadas del empleo de criterios distintos para definirlo. En México el SM tiene alta prevalencia. Afecta al 26.6% de adultos de población abierta,⁴ a 60% de pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC)⁵ y al 7.3% de adolescentes.⁶

La hipertrigliceridemia y los valores bajos de C-HDL son componentes clave del SM. Ambas alteraciones lipoproteicas son factores de riesgo independientes para EAC, y constituyen las dislipidemias más frecuentes en adultos⁷ y en adolescentes⁸ mexicanos. Aunque el conocimiento del vínculo entre C-HDL y EAC se inició con la observación de la asociación inversa entre el C-HDL circulante y el riesgo de EAC, la literatura reciente está proporcionando evidencias de que más que la simple concentración de C-HDL, es la función de las HDL lo que tiene un papel clave en la patogenia de la aterosclerosis. En este artículo se hace una revisión breve de las características funcionales de las HDL y su relación con el riesgo cardiovascular.

Características de las HDL

Las HDL son un grupo heterogéneo de partículas. Existen dos subclases principales, las partí-

culas grandes ricas en lípidos o HDL2 y las pequeñas y más densas o HDL3.⁹ Sin embargo, con métodos que las separan por tamaño,¹⁰ tamaño y carga¹¹ o contenido de apolipoproteínas A-I y A-II,¹² se han identificado hasta ocho subpoblaciones de HDL, que difieren en tamaño, composición de apolipoproteínas y lípidos, densidad, carga y función metabólica.¹³ Debido a estas diferencias, es posible que el potencial antiaterogénico y la utilidad como marcadores de riesgo sean distintos para las diferentes subpoblaciones de HDL.¹⁴

Mecanismos de ateroprotección de las HDL

El efecto protector de las HDL contra la aterosclerosis está mediado por varios mecanismos. Uno de los más importantes es el transporte reverso de colesterol (TRC). En este proceso, el exceso de colesterol en los tejidos, incluyendo los vasos sanguíneos, es removido y transportado por las HDL hacia el hígado, órgano en el que el colesterol es reutilizado o es excretado en la bilis.¹⁵ Publicaciones recientes señalan a las HDL grandes como las partículas con papel más importante en el TRC.¹⁶ Además de su importante participación en el TRC, las HDL tienen otras funciones ateroprotectoras que incluyen actividad antioxidante, antiinflamatoria, anti-trombótica y profibrinolítica.¹⁵ Como resultado de estas acciones que permiten mantener la integridad endotelial, facilitar la relajación vascular, inhibir la adhesión de células sanguíneas al endotelio, reducir la agregación plaquetaria y la coagulación, y favorecer la fibrinólisis,¹⁷ las HDL poseen el potencial de prevenir y también de corregir la disfunción endotelial, considerada como el factor clave en la patogenia de la aterosclerosis.

Alteraciones de las HDL en la dislipidemia del síndrome metabólico

Subclases de HDL. La obesidad, la DM2 y la resistencia a la insulina, componentes todos ellos del SM, se asocian a concentraciones elevadas

de triglicéridos y valores bajos de C-HDL, sin alteraciones consistentes en las concentraciones del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL).¹⁸ El estudio de las subpoblaciones de las diferentes clases de lipoproteínas ha mostrado la existencia de anomalías en las subclases de LDL, HDL y también en las de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en pacientes obesos, DM2 y en aquellos con resistencia a la insulina. El aumento de las LDL pequeñas y densas, consideradas como partículas más aterogénicas, ha sido un hallazgo consistente en estos pacientes. Se ha documentado también un incremento relativo de las VLDL grandes. Los pacientes adultos con DM2 tienen valores bajos de HDL grandes y valores altos de HDL pequeñas comparados con sujetos control.¹⁹ Anomalías similares se han observado en adultos obesos con resistencia a la insulina.²⁰ En un estudio más reciente²¹ se encontró que los sujetos no diabéticos que desarrollaron DM2 en el seguimiento a 5.2 años, en la fase inicial del estudio eran menos sensibles a la acción de la insulina, y también tenían concentraciones más bajas de partículas grandes y más altas de HDL pequeñas que los sujetos que no desarrollaron diabetes. Estos resultados sugieren que las anomalías en la distribución de subclases de HDL ocurren antes del inicio de la DM2. Un patrón de subclases de HDL similar al descrito en adultos DM2¹⁹ u obesos resistentes a la insulina²⁰ fue observado por nuestro grupo en población pediátrica menor de 17 años de edad que cursaba con DM2 u obesidad con resistencia a la insulina,²² lo que indica que las anomalías de HDL encontradas en adultos están presentes desde la infancia. La importancia de los hallazgos descritos en los varios estudios radica en que esta distribución anormal de subclases de HDL es consistente con un transporte reverso de colesterol alterado. De hecho, estas anomalías de HDL se han asociado a la prevalencia de EAC²³ y a la recurrencia de eventos en pacientes coronarios.²⁴

Actividad antioxidante. Parte de su efecto antiaterogénico está dado por las propiedades antioxidantes de la HDL. Esta acción es atribuida al alto contenido de antioxidantes en esta lipoproteína, a los efectos antioxidantes de la apo A-I y a la presencia en las HDL de varias enzimas como la paraoxonasa (PON), factor activador de plaquetas acetilhidrolasa y la glutatión peroxidasa, las cuales evitan la oxidación de las LDL y sus efectos

nocivos sobre la función endotelial.²⁵ Debido a su alto contenido en paraoxonasa, las HDL pequeñas tienen mayor actividad antioxidante que las partículas grandes.²⁶

Recientemente se estudió la actividad antioxidante de las HDL en un grupo de pacientes con síndrome metabólico.²⁷ Los resultados se compararon con los obtenidos en un grupo de sujetos normales, normolipidémicos y pareados por edad. Los resultados demostraron que la actividad antioxidante de las HDL pequeñas y densas está disminuida en los pacientes con SM. La alteración en la actividad antioxidante se correlacionó con la marcada elevación del estrés oxidativo sistémico y la resistencia a la insulina, encontrados en estos pacientes. El estudio también reveló una disminución significativa en el contenido de ésteres de colesterol y tendencia al enriquecimiento en triglicéridos de las HDL de pacientes con el síndrome. La actividad de la enzima paraoxonasa no fue diferente entre pacientes y controles. Con base en sus hallazgos los autores postularon que el mayor contenido de triglicéridos en las HDL o alteraciones funcionales de la apo A-I pudieran ser las causas de la deficiente actividad antioxidante observada en SM. Es interesante mencionar que en otro trabajo del mismo laboratorio,²⁸ en el que se estudiaron individuos con valores normales de colesterol, triglicéridos y glucosa, pero con C-HDL bajo, los hallazgos fueron esencialmente similares a los observados en pacientes con SM,²⁷ indicando que la composición química y la actividad antioxidante de las HDL son anormales en sujetos con valores bajos de C-HDL presentes en forma aislada.

Actividad antiinflamatoria. La aterosclerosis es considerada un trastorno inflamatorio crónico. El endotelio lesionado expresa varias proteínas de adhesión que incluyen la molécula-1 de adhesión de células vasculares (VCAM-1), la molécula-1 de adhesión intercelular (ICAM-1) y la E-selectina.²⁹ Las HDL, principalmente las partículas pequeñas, inhiben la expresión de estas moléculas de adhesión inducida por citocinas.³⁰ Se ha informado que los sujetos con C-HDL bajo tienen concentraciones plasmáticas de ICAM-1 y de E-selectina significativamente más altas que aquellos con valores promedio o altos de C-HDL.³¹ En el mismo estudio se observó correlación inversa entre el C-HDL y los valores de ICAM-1 y E-selectina en los sujetos con C-HDL bajo pero no en los su-

jetos con valores normales a altos de C-HDL. En pacientes con EAC y concentraciones bajas de C-HDL, nosotros encontramos concentraciones significativamente mayores de VCAM-1 en comparación con sujetos normales.³² Tomando en cuenta que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria que se inicia en parte por la presencia de LDL oxidada en la pared arterial, es razonable concluir que las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de las HDL pueden explicar parcialmente el potencial antiaterogénico de estas lipoproteínas.²⁸

Eflujo de colesterol. El eflujo de colesterol de las células periféricas hacia las HDL es considerado como el primer paso en el transporte reverso del colesterol. Modelos celulares tales como el de hepatoma de rata Fu5AH, los macrófagos de ratón J774 y los fibroblastos, se han utilizado para evaluar esta función de las HDL. El estudio de sujetos con hipertrigliceridemia combinada con C-HDL bajo, valores bajos de C-HDL que se presentan en forma aislada y en un grupo control, reveló disminución significativa del eflujo de colesterol, medido tanto en células Fu5AH como en la línea celular J774, en el suero de los dos grupos con C-HDL bajo en comparación con el grupo control.³³ La reducción en el eflujo de colesterol se confirmó en los sujetos con hipertrigliceridemia, pero no en aquellos con C-HDL bajo como única anormalidad, al utilizar HDL aisladas por cromatografía en lugar de suero. En contraste con este estudio, otro trabajo³⁴ informó que el eflujo de colesterol no está alterado en los sujetos con resistencia a la insulina a pesar de los valores bajos de C-HDL. Más recientemente,³⁵ la determinación del eflujo del colesterol, utilizando fibroblastos, en veintidós pacientes con síndrome metabólico, no mostró cambios en relación a un grupo control. Las discrepancias entre estos estudios pueden ser debidas a las diferentes líneas celulares utilizadas para evaluar el eflujo de colesterol, así como a las diferencias entre las poblaciones estudiadas. Se requiere de más investigación para definir si el paso inicial del TRC está alterado en los pacientes con SM.

La proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), cuyo origen principal es el tejido adiposo, participa en el transporte reverso del colesterol. Esta proteína transfiere triglicéridos de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT) a las HDL y LDL en intercambio por ésteres de colesterol (EC). En sujetos normolipidémicos,

la CETP promueve principalmente la transferencia de EC de las HDL a las LDL. Por esta vía el colesterol removido de los tejidos por HDL es depurado a través del receptor hepático para LDL. Por el contrario, en pacientes con TG altos, los EC son transferidos en proporciones mayores de las HDL a las VLDL, lo que da lugar a la reducción del C-HDL y a la formación de LDL pequeñas y densas. En hombres con SM se ha encontrado aumento en la concentración de CETP asociada a la dislipidemia aterogénica de (C-HDL) bajo y LDL con diámetro reducido.³⁶

En resumen, los numerosos estudios que han investigado las dislipidemias con C-HDL bajo, componente muy frecuente del SM, muestran que esta anormalidad lipoproteica se caracteriza no solamente por las concentraciones bajas de C-HDL, sino también por partículas de HDL con alteraciones en su tamaño, composición química y con disminución de sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y en su capacidad para promover el eflujo de colesterol. Esta reducción en las funciones ateroprotectoras de las HDL puede tener participación importante en la aterosclerosis acelerada observada en condiciones como la DM2 y el SM.

Tratamiento de la dislipidemia del síndrome metabólico

Por razones de espacio solamente se mencionarán principios generales de manejo. En primer lugar, se debe tener presente que los pacientes con SM deben ser tratados en forma integral para lograr el control de cada uno de los componentes del síndrome. En todos se deben promover con mucho énfasis los cambios favorables en estilo de vida, tales como la dieta para favorecer la reducción y mantenimiento de un peso corporal adecuado, el abandono del hábito de fumar y practicar de manera regular ejercicio físico. Las opciones de tratamiento farmacológico para la dislipidemia del SM actualmente disponibles son las estatinas, los fibratos y el ácido nicotínico.

Las estatinas producen cambios favorables cuantitativos y cualitativos de las lipoproteínas y reducen el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con SM. Sin embargo, sus efectos no son suficientes para corregir adecuadamente la dislipidemia en una proporción significativa de los pacientes. En los casos con persistencia de elevación de triglicéridos y/o de C-HDL bajo, se puede agregar un fibrato o ácido nicotínico.

Aunque se ha documentado la eficacia y seguridad de estas terapias combinadas, al utilizarlas deben evitarse las dosis altas de estatina para disminuir el riesgo de miopatía y toxicidad hepática. Varios estudios han mostrado que los fibratos y el ácido nicotínico además de mejorar las concentraciones de triglicéridos y C-HDL, influyen favorablemente en la funcionalidad de las lipoproteínas de alta densidad.

Actualmente se están investigando intensamente otras modalidades de tratamiento para elevar

las concentraciones y mejorar las diferentes funciones de las HDL. Hasta el momento los resultados han mostrado que los agonistas de receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR), con efecto dual, es decir, aquellos que activan tanto a los PPAR α como a los PPAR γ , los inhibidores de la CETP, las HDL reconstituidas y los liposomas mimetizantes de la apo A-1, representan terapias novedosas con efectos potencialmente antiaterogénicos en condiciones como el SM.

Referencias

1. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP): *Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report*. *Circulation*. 2002; 106: 3143.
2. KAHN R, BUSE J, FERRANNINI E, STERN M: *The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal: Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. *Diabetes Care*. 2005; 28: 2289-2304.
3. GRUNDY MS, CLEEMAN IJ, DANIELS RS, DONATO AK, ECKEL HR, FRANKLIN AB, ET AL: *Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement*. *Circulation*. 2005; 112: 2735-2752.
4. AGUILAR SCA, ROJAS R, GÓMEZ PFJ, VALLES V, RÍOS TJM, FRANCO A, ET AL: *High prevalence of metabolic syndrome in Mexico*. *Arch Med Res*. 2004; 35: 76-81.
5. POSADAS RC, ZAMORA GJ, POSADAS SR, CARDOSO SG: *Prevalencia de síndrome metabólico y de sus componentes en pacientes con cardiopatía isquémica*. XX congreso interamericano de Cardiología. *Archivos de Cardiología de México*. 2006; 75: S4-135. Resumen No. 539.
6. CARACAS PN, ZAMORA GJ, POSADAS SR, CARDOSO SG, YAMAMOTO KL, POSADAS RC: *Association between Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome in Mexican adolescents*. (87th Annual Meeting of the Endocrine Society, San Diego 2005; p 348 [Abstract P1-713].): 1-2, 2006.
7. AGUILAR SCA, OLAIZ G, VALLES V, RÍOS TJM, GÓMEZ PFJ, RULL AJ, ET AL: *High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nationwide survey*. *J Lipid Res*. 2001; 42: 1298-1307.
8. POSADAS SR, ZAMORA GJ, YAMAMOTO KL, CARDOSO SG, POSADAS RC: *Prevalence of Dyslipidemia in Mexican Urban Adolescents*. XIV International Symposium on Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2006; Supl. 7: 82. Resumen No. 163.
9. LIBBY P: *Managing the risk of atherosclerosis: the role of high-density lipoprotein*. *Am J Cardiol*. 2001; 88:3N-8N.
10. BLANCHE PJ, GONG EL, FORTE TM, NICHOLS AV: *Characterization of human high-density lipoproteins by gradient gel electrophoresis*. *Biochim Biophys Acta*. 1981; 665: 408-419.
11. ASZTALOS FB, SLOOP HC, WONG L, ROHEIM SP: *Comparison of apo A-I-containing subpopulations of dog plasma and prenodal peripheral lymph: evidence for alteration in subpopulations in the interstitial space*. *Biochim Biophys Acta*. 1993; 1169: 301-304.
12. SILVERMAN DI, GINSBURG GS, PASTERNAK RC: *High-density lipoprotein subfractions*. *Am J Med*. 1993; 94: 636-645.
13. VON ECKARDSTEIN, HUANG Y, ASSMANN G: *Physiological role and clinical relevance of high-density lipoprotein subclasses*. *Curr Opin Lipidol*. 1994; 5: 404-416.
14. CHEUNG MC, BROWN BG, WOLF AC, ALBERS JJ: *Altered particle size distribution of apolipoprotein A-I-containing lipoproteins in subjects with coronary artery disease*. *J Lipid Res*. 1991; 32: 383-394.
15. SHAH KP, KAUL S, NILSSON J, CERCEK B: *Exploiting the Vascular Protective Effects of High-Density Lipoprotein and Its Apolipoproteins: An Idea Whose Time for Testing Is Coming, Part I*. *Circulation*. 2001; 104: 2376-2383.
16. CAMPOS H, ROEDERER OG, LUSSIER-CACAN S, DAVIGNON J, KRAUSS MR: *Predominance of Large LDL and Reduced HDL2 Cholesterol in Normolipidemic Men With Coronary Artery Disease*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995; 15: 1043-1048.
17. CALABRESI L, GOMARASCHI M, FRANCESCHINI G: *Endothelial Protection by High-Density Lipoproteins: From Bench to Bedside*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 1724-1731.
18. HOWARD BV, MAYER-DAVIS JE, GOFF D, ZACCARO JD, LAWS A, ROBBINS CD, SAAD FM, SELBY J, HAMMAN FR, KRAUSS MR, HAFFNER SM: *Relationships between insulin resistance and lipoproteins in non-diabetic African-Americans, Hispanics, and non-*

- Hispanic whites: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study.* Metabolism. 1998; 47: 1174-1179.
19. BHALODKAR NC, BLUM S, RANA T, KITCHAPPA R, BHALODKAR AN, ENAS EA: *Comparison of high-density and low-density lipoprotein cholesterol subclasses and sizes in Asian Indian women with Caucasian women from the Framingham Offspring Study.* Clin Cardiol. 2005; 28: 247-251.
 20. GARVEY WT, KWON S, ZHENG D, SHAUGHNESSY S, WALLACE P, HUTTO A, PUGH K, ET AL: *Effects of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes on Lipoprotein Subclass Particle Size and Concentration Determined by Nuclear Magnetic Resonance.* Diabetes. 2003; 52: 453-462.
 21. FESTA A, WILLIAMS K, HANLEY JGA, OTVOS DJ, GOFF CD, WAGENKNETCH EL, ET AL: *Nuclear magnetic resonance lipoprotein abnormalities in pre-diabetic subjects in the insulin resistance. Atherosclerosis Study.* Circulation. 2005; 111: 3465-3472.
 22. PÉREZ MO, TORRES TM, POSADAS RC, VIDAURE GV: *Abnormal HDL subclasses distribution in overweight children with insulin resistance or type 2 diabetes mellitus.* Clin Chem Acta. 2006; in press.
 23. ASZTALOS FB, CUPPLES LA, DEMISSIE S, HORVATH VK, COX EC, BATISTA CM, ET AL: *High-Density Lipoprotein Subpopulation Profile and Coronary Heart Disease Prevalence in Male Participants of the Framingham Offspring Study.* Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004; 24: 2181-2187.
 24. ASZTALOS FB, COLLINS LD, CUPPLES A, DEMISSIE S, HORVATH VK, BLOOMFIELD EH, ET AL: *Value of High-Density Lipoprotein (HDL) Subpopulations in Predicting Recurrent Cardiovascular Events in the Veterans Affairs HDL Intervention Trial.* Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005; 25: 2185-2191.
 25. SHEIKH-ALI AA, KUVIN JT, KARAS RH: *High-density lipoprotein cholesterol in the cardiovascular equation: does the "good" still count?* Atherosclerosis. 2005; 180: 217-223.
 26. KONTUSH A, CHANTEPIE S, CHAPMAN MJ: *Small, Dense HDL Particles Exert Potent Protection of Atherogenic LDL Against Oxidative Stress.* Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003; 23: 1881-1888.
 27. HANSEL B, GIRAL P, NOBECOURT E, CHANTEPIE S, BRUCKERT E, CHAPMAN MJ, ET AL: *Metabolic Syndrome Is Associated with Elevated Oxidative Stress and Dysfunctional Dense High-Density Lipoprotein Particles Displaying Impaired Antioxidative Activity.* J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89: 4963-4971.
 28. KONTUSH A, DE FARIA EC, CHANTEPIE S, CHAPMAN MJ: *A normotriglyceridemic, low HDL-cholesterol phenotype is characterized by elevated oxidative stress and HDL particles with attenuated antioxidative activity.* Atherosclerosis. 2005; 182: 277-285.
 29. BLANKENBERG S, BARBAUX S, TIRET L: *Adhesion molecules and atherosclerosis.* Atherosclerosis. 2003; 170: 191-203.
 30. COCKERILL WG, RYE KA, GAMBLE JR, VADAS AM, BARTER JP: *High-Density Lipoproteins Inhibit Cytokine-Induced Expression of Endothelial Cell Adhesion Molecules.* Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995; 15: 1987-1994.
 31. CALABRESI L, GOMARASCHI M, VILLA B, OMOBONI L, DMITRIEFF C, FRANCESCHINI G: *Elevated Soluble Cellular Adhesion Molecules in Subjects With Low HDL-Cholesterol.* Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002; 22: 656-661.
 32. MEDINA UXA, PÉREZ MOA, HUESCA GC, ZAMORA GJ, POSADAS RC: *Functional and metabolic characteristics of HDL in healthy subjects and cardiovascular disease (CVD) patients.* XIV International Symposium on Atherosclerosis. Atherosclerosis. 2006; Supl. 7: 534. Resumen No. 186.
 33. BRITES FD, BONAVITA CD, DE GEITERE C, CLOES M, DELFLY B, YAEL MJ, ET AL: *Alterations in the main steps of reverse cholesterol transport in male patients with primary hypertriglyceridemia and low HDL-cholesterol levels.* Atherosclerosis. 2000; 152: 181-192.
 34. DULLAART RP VAN TOL A: *Role of phospholipid transfer protein and prebeta-high density lipoproteins in maintaining cholesterol efflux from Fu5AH cells to plasma from insulin-resistant subjects.* Scand J Clin Lab Invest. 2001; 61: 69-74.
 35. ALENEZI MY, MARCIL M, BLANK D, SHERMAN M, JACQUES G JR: *Is the decreased high-density lipoprotein cholesterol in the metabolic syndrome due to cellular lipid efflux defect?* J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89: 761-764.
 36. SANDHOLFER A, KASER S, RITSCH A, LAUMER M, ENGL J, PAULWEBER B, ET AL: *Cholesterol ester transfer protein in metabolic syndrome.* Obesity. 2006; 14: 812-818.