

ELEVANDO EL COLESTEROL HDL: ¿CUÁL ES LA MEJOR ESTRATEGIA?

JOHN EDWIN FELICIANO ALFONSO*, IVÁN DARÍO SIERRA ARIZA

Trabajo realizado por la División de Lípidos y Diabetes Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

*Correspondencia

División de Lípidos y Diabetes.
Facultad de Medicina,
Ed 471. Laboratorio 418.
Ciudad Universitaria
Carrera 30 N° 45-03
Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia
jefelicianoa@yahoo.com

RESUMO

Após atingir as metas para os níveis de LDL-colesterol, é imperativo alcançar a meta do HDL-colesterol, por suas conhecidas propriedades antiaterogênicas confirmadas amplamente em muitos estudos epidemiológicos. Esta revisão analisa de maneira objetiva e concisa as diversas alternativas disponíveis na prática clínica diária para aumentar os níveis de HDL-colesterol em nossos pacientes, com o objetivo de alcançar melhores prognósticos em termos de morbimortalidade cardiovascular.

UNITERMOS: Colesterol HDL. Tabagismo. Estatinas. Fibratos. Rimonabant.

INTRODUCCIÓN

Las lipoproteínas de alta densidad (High Density Lipoprotein - HDL), como indica su nombre, se caracterizan por ser las lipoproteínas que presentan mayor densidad (1.063 - 1.21 g/mL) pero el menor tamaño (4-13 nm). Están constituidas en un 50% por proteínas (35% Apo AI, 10% Apo AII y 5% Apo C)¹ y en un 50% por lípidos (25% fosfolípidos, 20% colesterol esterificado, 5% triglicéridos)². Su función es transportar el colesterol desde los tejidos periféricos, incluyendo la pared arterial, hasta el hígado para su posterior excreción en forma de sales biliares, proceso conocido como transporte reverso de colesterol³, aunque también pueden transportar el colesterol a órganos endocrinos para la síntesis de hormonas esteroideas. Esta remoción de colesterol (Figura 1) hace que la HDL sea considerada un factor antiaterogénico y protector de enfermedad cardiovascular, hecho que empezó a evidenciarse hacia mediados de los años 70 en importantes estudios epidemiológicos, que demostraban una relación inversa entre los niveles de colesterol HDL y la existencia de enfermedad cardiovascular⁴-⁶.

Gracias a varios estudios observacionales se ha logrado establecer que por cada reducción de 1 mg/dL, en los niveles de colesterol HDL, se aumenta en 2 a 3% el riesgo de enfermedad cardiovascular. En contraste, cada incremento de 1 mg/dL reduce en 6% el riesgo de muerte coronaria, independientemente de los valores de colesterol LDL⁷.

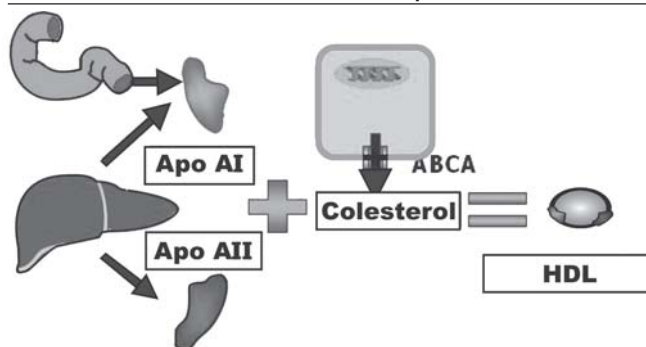
Factores que influyen en la concentración plasmática de colesterol HDL

Existen muchos factores que afectan los niveles de colesterol HDL y que se pueden agrupar en tres grandes grupos: factores genéticos, ambientales y farmacológicos.

En la Tabla 1 se especifican los diversos factores que pueden disminuir o aumentar los niveles de colesterol HDL.

En la práctica clínica, se puede intervenir dentro de los últimos dos grandes grupos anotados para alcanzar la meta de colesterol HDL: =

Figura 1a. El metabolismo de HDL se ha dividido en tres sencillas partes: 1. FORMACIÓN, 2. MADURACIÓN y 3. EXCLUSIÓN



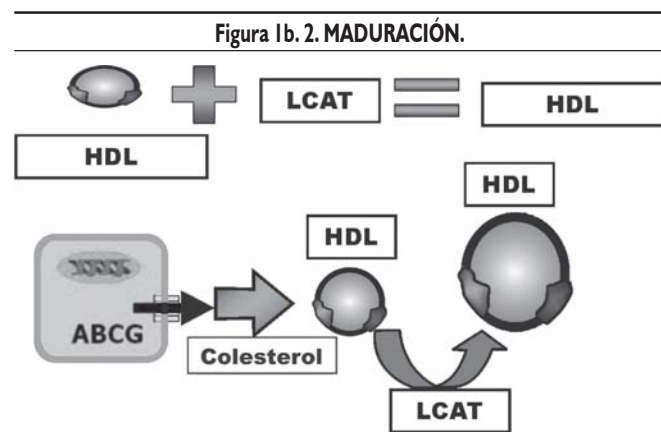
1. FORMACIÓN: El hígado y el intestino sintetizan la apoproteína AI, distintiva de la HDL. A su vez el hígado también sintetiza la Apo AII. El transportador ABCA1 (ATP - Binding Cassette transporter A1) situado en la membrana de las células periféricas (como por ejemplo, macrófagos subendoteliales cargados de colesterol), permiten el aporte de colesterol libre a Apo AI y II para así formar la HDL naciente.

40 mg/dL (8) que resulta ser el mismo para cualquier persona independientemente de su riesgo cardiovascular global, aunque podríamos decir que es mejor tener niveles más altos de HDL (de manera similar que se afirma para el colesterol LDL: entre más bajo mejor), puesto que los niveles por encima de 60 mg/dL no aportan puntaje para la evaluación del riesgo cardiovascular, según las tablas de riesgo de Framingham, sino que incluso pueden disminuir el puntaje y consecuentemente el riesgo.

Factores ambientales

Alimentación

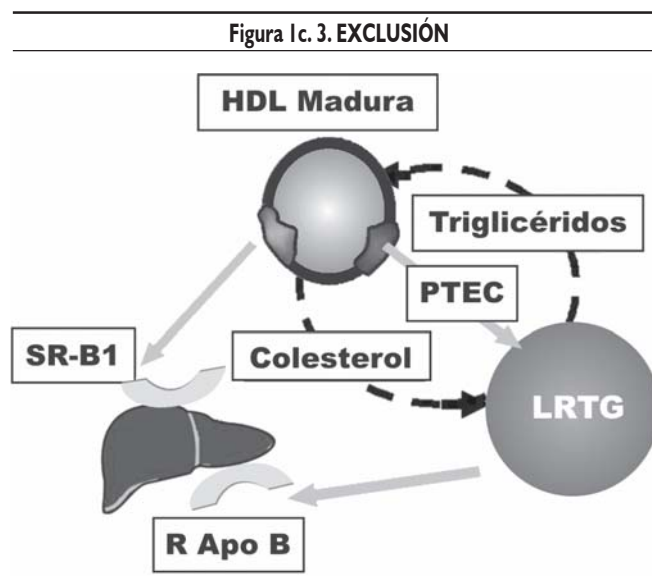
Existen varias modalidades dietarias que han demostrado tener un impacto favorable en los niveles de colesterol HDL. Entre las que se destacan encontramos la dieta tipo Atkins que se caracteriza por ser una



Dentro de esta lipoproteína naciente, se encuentra la lecitina-colesterol acetiltransferasa (LCAT) esterificando el colesterol libre, que por su carácter hidrofóbico se localizará en el centro de la partícula, formando así una subespecie de HDL madura: HDL 3. La LCAT continúa su actividad, situando a los ésteres de colesterol en el centro de la HDL, lo que permite aceptar más colesterol libre desde los macrófagos (proceso mediado por el transportador de membrana ABCG1), y formar la subespecie con mayor ateroprotección HDL 2.

dieta muy baja en carbohidratos (5% del Valor Calórico Total (VCT) y tener una alta proporción en grasas (aprox. 70% del VCT, 26% grasas saturadas) y proteínas (aprox. 25% del VCT). Este tipo de dieta ha demostrado aumentar en un 52% en promedio los niveles de colesterol HDL en personas obesas con y sin dislipidemia luego de un año de seguimiento⁹. De igual manera, en este estudio se evidenció que este tipo de dieta podría reducir los demás parámetros del perfil lipídico, incluyendo triglicéridos y colesterol LDL. Este tipo de dieta puede mejorar el perfil lipídico gracias a la reducción de peso que se alcanza. En efecto, la disminución de un kilo de peso puede aumentar los niveles de colesterol HDL en 0.35 mg/dL⁷. De hecho, cuando se comparan cabeza a cabeza diversos tipos de dietas diseñadas para reducir el peso corporal, la dieta tipo Atkins aumenta los niveles de colesterol HDL (+3.4 mg/dL) de manera similar a la dieta Zone, basada en el índice glucémico (+3.3 mg/dL) o a la dieta hipocalórica estándar (+3.4 mg/dL)¹⁰. El tipo de dieta que no demostró beneficios en niveles de colesterol HDL fue la dieta Ornish, baja en grasas. Sin embargo, todos estos tipos de dieta demostraron una reducción de peso de alrededor de tres kilos en hombres y mujeres con sobrepeso y con dislipidemia, hipertensión arterial o prediabetes, luego del año de seguimiento¹⁰. La dieta Atkins posee mayores beneficios respecto a las otras dietas en reducción de peso, y aumento de colesterol HDL en mujeres premenopáusicas con sobrepeso¹¹.

El plan de alimentación ideal para aumentar el colesterol HDL y mejorar otros parámetros del perfil lipídico debe comprender varios aspectos incluidos dentro de la dieta mediterránea que ha demostrado tener efectos cardioprotectores especialmente en la prevención secundaria de infarto de miocardio¹²⁻¹⁴, y que se caracteriza por un mayor consumo de alimentos de hojas verdes, legumbres y frutas, así como también mayor consumo de pescado en detrimento del consumo de carnes rojas, alto consumo de aceite de oliva como principal fuente de grasa y consumo moderado de vino¹⁵. Este tipo de dieta ha demostrado aumentar los niveles de HDL en 3 mg/dL (IC95%=0.8-5.2)¹⁶.



La HDL madura puede terminar su metabolismo de dos maneras:

- Interactuando con el receptor SR-B1 (Scavenger Receptor - B1) localizado en el hígado (donde los ésteres de colesterol de la HDL pueden utilizarse para ser excretados en los ácidos biliares), y en ciertos tejidos endocrinos (donde los ésteres de colesterol pueden ser utilizados para la fabricación de hormonas esteroideas).
- Suministrando su colesterol a lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRTG) por acción de la Proteína que Transfiere Ésteres de Colesterol (PTEC), para que estas lipoproteínas sigan su metabolismo y entreguen este colesterol facilitado por la HDL madura al hígado, a través del receptor de la Apoproteína B, distintiva de las LRTG. De hecho, esta vía da cuenta de más del 50% del transporte reverso de colesterol.

La PTEC, a su vez, provee de triglicéridos a la HDL que al ser hidrolizados por la lipasa hepática o endotelial, resultará en una partícula de HDL pequeña que puede involucrarse de nuevo en el transporte reverso de colesterol (no graficado).

El consumo moderado de alcohol se ha relacionado con mayores niveles de colesterol HDL, respecto a abstemios o a consumidores pesados, e incluso se ha asociado inversamente con el riesgo de infarto miocárdico¹⁷.

En general, se deben seguir las recomendaciones sobre composición dietaria del Panel de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación en Colesterol de EEUU (NECP-ATP III) (Revisadas en referencia 8), recordando que el factor de la alimentación que más influye en el perfil de lípidos y el riesgo cardiovascular global es la composición de ácidos grasos de la dieta¹⁸. Específicamente, el tipo de ácidos grasos que más aumenta el colesterol HDL son los saturados (0.38 mg/dL por cada 1% de su incremento en el VCT) con efectos mayores para el ácido láurico, seguido muy de cerca por los ácidos grasos monoinsaturados (0.30 mg/dL por cada 1% de su incremento en el VCT)¹⁹.

Ejercicio

El ejercicio ha demostrado aportar beneficios en el perfil lipídico por diversos mecanismos²⁰.

- Aumento de la actividad de la lipoproteína lipasa extrahepática (LPL-1): Su efecto neto es reducir triglicéridos (TG) al permitir un incremento de la hidrólisis de triglicéridos de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y quilomicrones (QM), favoreciendo

Tabla I - Factores que aumentan (↑) o disminuyen (↓) los niveles plasmáticos de colesterol HDL

	Genéticos	Ambientales	Farmacológicos
↑	Hiperalfalipoproteinemia familiar	- Dietas ricas en grasas saturadas y monoinsaturadas - Alcohol - Ejercicio - Dejar de fumar - Bajar de peso en personas obesas	- Fibratos - Ácido nicotínico - Estatinas - Rimonabant - Tiazolidindionas
↓	- Enfermedad de Tangier - Déficit congénito de LCAT - Déficit familiar de apo AI - Hipoalfalipoproteinemia familiar	- Dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados - Dietas ricas en glúcidos - Sedentarismo - Tabaquismo - Obesidad	- Probucof - Propanolol - Fenitoína

también un aumento de HDL al disminuir su intercambio lipídico con estas lipoproteínas ricas en triglicéridos.

- Reducción de la actividad de la proteína que transfiere ésteres de colesterol (PTEC): Esta enzima transporta TG de VLDL y QM hacia HDL y LDL, y a su vez transfiere el colesterol de HDL y LDL hacia VLDL y QM. Como resultado de la acción de esta enzima, se produce una disminución en el colesterol de HDL, y unas LDL pequeñas y densas.

Un meta-análisis reciente²¹ que evaluó el efecto del ejercicio aeróbico específicamente sobre el colesterol HDL, y que incluyó 25 ensayos clínicos controlados con más de 1400 individuos, demostró que el ejercicio aumenta de forma modesta pero significativa el colesterol HDL en 2.65 mg/dL. Este incremento se logra con un gasto calórico promedio de mínimo 900 Kcal por semana o 120 minutos de ejercicio semanales. También se demostró que por cada 10 minutos que se prolongue el ejercicio hay un incremento adicional de colesterol HDL de 1.4 mg/dL.

De hecho, el ejercicio ha demostrado aumentar los niveles de la subfracción 2 de HDL, que es la que provee mayor protección contra eventos cardiovasculares respecto a otras subfracciones. Un meta-análisis²² que evaluó el efecto del ejercicio aeróbico sobre la subfracción 2 de HDL y que incluyó 19 ensayos clínicos controlados con más de 900 pacientes, demostró que el ejercicio aumenta esta subfracción en promedio 2.6 mg/dL.

El efecto favorable del ejercicio sobre el colesterol HDL, también es evidente en personas que ya han presentado un evento cardiovascular. Un meta-análisis²³ que evaluó el efecto del ejercicio aeróbico sobre el perfil lipídico, y que incluyó 10 ensayos clínicos controlados y más de 1200 pacientes con antecedente de evento cardiovascular, demostró que el ejercicio aumenta de forma significativa el colesterol HDL en 3.7 mg/dL, si se realiza tres veces a la semana, a intensidad moderada y con mínimo 30 minutos de duración.

Por tanto, el ejercicio debe prescribirse racionalmente en todos los pacientes, independientemente de su riesgo cardiovascular global, atendiendo a su modalidad, intensidad, frecuencia y duración.

Abandono del tabaquismo

El hábito de fumar ha sido relacionado con niveles reducidos de colesterol HDL²⁴⁻²⁶. Esto podría ser debido a alteraciones en la

actividad de la LPL-I en fumadores²⁷, lo que permitiría una mayor interacción entre HDL y las proteínas ricas en triglicéridos, resultando en niveles reducidos de colesterol HDL. Un nivel bajo de colesterol HDL es dos veces más frecuente en fumadores que en no fumadores²⁸, y este nivel se reduce gradualmente a medida que se incrementa el número de cigarrillos consumidos en el día²⁹. Un análisis de varios estudios publicados sugirió que los fumadores pesados (generalmente = 20 cigarrillos/día) tenían 8.9% menores niveles de colesterol HDL comparado con quienes no fuman³⁰. Sin embargo, otros estudios más recientes indican que esta diferencia puede ser superior al 13% en mujeres³¹ y al 15% en hombres³².

Niveles reducidos de colesterol HDL también se han encontrado en fumadores pasivos²⁸.

Un meta-análisis que incluyó a 29 estudios de cohorte evaluó los efectos del abandono del tabaquismo sobre el perfil lipídico, demostrando que el colesterol HDL aumentaba 3.9 mg/dL sin otros cambios significativos en el colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos³³.

Factores farmacológicos

En esta sección nos enfocaremos en meta-análisis o en estudios que han marcado un hito en dislipidemias y riesgo cardiovascular. Para esto nos enfocaremos en cinco clases de medicamentos que han demostrado elevar de forma significativa el colesterol HDL: estatinas, fibratos, ácido nicotínico, tiazolidindionas y rimonabant.

Estatinas

Además de disminuir de manera significativa y dosis dependiente el colesterol LDL^{34, 35} y de esta manera, demostrar ampliamente la reducción en la incidencia cualquier evento cardio-cerebro-vascular en un 21%³⁶, las estatinas pueden aumentar el colesterol HDL, a través del incremento en un 15% de la producción hepática de Apo-AI^{37, 38} y reducir en un 30% la actividad de la PTEC³⁹. Sin embargo, la utilidad clínica de la terapia con estatinas continúa apoyándose sobre su efecto reductor en los niveles de colesterol LDL.

Varios estudios epidemiológicos relevantes, tanto en individuos de prevención secundaria⁴⁰⁻⁴⁴ como de prevención primaria^{45, 46}, han demostrado que las estatinas pueden aumentar los niveles de colesterol HDL aproximadamente en 5 a 7%.

Sin embargo, a diferencia del colesterol LDL cuyos niveles disminuyen en un 5-6% adicional cuando se duplica la dosis de estatina respecto a lo alcanzado con su dosis mínima, el aumento de los niveles de colesterol HDL no parece aumentarse progresivamente a medida que se incrementa la dosis de estatina³⁴. Es más, para el caso de atorvastatina, el colesterol HDL se incrementa en menor proporción a medida que se duplica su dosis. En contraste, dosis mayores de rosuvastatina incrementan gradualmente los niveles de colesterol HDL³⁵ (Tabla 2).

Es de resaltar que no solamente los niveles de LDL son un factor de riesgo, independiente de la regresión de placa de ateroma, sino que los niveles de colesterol HDL alcanzados luego de la terapia con estatinas también lo son⁴⁷. De hecho, se puede obtener una importante regresión de la aterosclerosis coronaria (=5% de reducción en el volumen del ateroma), cuando se logra un aumento de más del 7.5% en los niveles de colesterol HDL y se haya alcanzado un nivel bajo de colesterol LDL (en promedio 87.5 mg/dL), aunque este hecho necesariamente no se traduce en mejores desenlaces en términos de morbimortalidad cardiovascular⁴⁷.

Sin embargo, los niveles de colesterol HDL se asocian de manera inversa, independiente y significativa al riesgo de presentar eventos cardiovasculares en pacientes tratados con estatinas, aún a niveles tan bajos de colesterol LDL como 70 mg/dL. Un análisis adicional del estudio TNT⁴⁸ que evaluó y demostró los beneficios de instaurar una terapia intensiva con estatinas (atorvastatina 80 mg) vs. una terapia convencional (atorvastatina 10 mg), en términos de morbimortalidad cardiovascular en personas con enfermedad coronaria⁴⁹, evidenció una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares de un 25% en aquellos pacientes dentro del quintil más alto de niveles de colesterol HDL (= 55 mg/dL), respecto a aquellos dentro del quintil más bajo (< 42 mg/dL)⁴⁸, apoyando el concepto de que los niveles de colesterol HDL juegan un papel importante, incluso cuando se alcanzan las metas para el colesterol LDL. Este importante hallazgo es a la vez preocupante, ya que un 66% de los pacientes con alto riesgo cardiovascular global continúa con bajos niveles de colesterol HDL, a pesar de haber alcanzado la meta para el colesterol LDL⁵⁰.

Fibratos

Los fibratos actúan como ligandos de una familia de receptores nucleares denominados PPAR-alfa (Receptores activados por proliferadores de peroxisomas-alfa) que funcionan como factores de transcripción, de forma que regulan la expresión de ciertos genes, y cuyo efecto final resulta en mayor beta-oxidación de ácidos grasos, disminución en la síntesis y exportación de TG por el hígado, mayor producción hepática de HDL, y aumento de la síntesis y actividad de la LPL-I, conduciendo a una mejor hidrólisis de los TG que viajan en QM y VLDL^{51, 52}.

Un meta-análisis cuyo objetivo primario fue estimar la eficacia y seguridad de agentes farmacológicos capaces de aumentar el colesterol HDL, incluyó 53 ensayos clínicos controlados aleatorizados evaluando diversos fibratos, demostrando que, en general, los fibratos pueden aumentar los niveles de colesterol HDL en un 10% en promedio⁵³. Otros resultados globales sobre el perfil lipídico fueron reducciones promedio en colesterol total, colesterol LDL y TG de 11%, 8% y 36%,

Tabla 2 - Porcentajes promedio de cambio en los niveles de colesterol HDL entre diversas opciones de terapia con estatinas a diferentes dosis. Modificado de (34) y (35). NE: No evaluado

Dosis Estatina	Estudio CURVES (34)			
	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Fluvastatina	NE	0.9	-3.0	NE
Pravastatina	9.9	3.0	6.2	NE
Simvastatina	6.8	5.2	9.6	NE
Lovastatina	NE	7.3	4.6	8.0
Atorvastatina	5.5	5.1	4.8	-0.1
Dosis Estatina	Estudio STELLAR (35)			
	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Pravastatina	3.2	4.4	5.6	NE
Simvastatina	5.3	6.0	5.2	6.8
Atorvastatina	5.7	4.8	4.4	2.1
Rosuvastatina	7.7	9.5	9.6	NE

respectivamente. Sin embargo, la eficacia de cada fibrato en particular sobre el perfil lipídico varía (Tabla 3), de forma que se puede observar que una de las mejores opciones es el fenofibrato, no sólo por sus beneficios estadísticamente y clínicamente significativos en todos los parámetros lipídicos^{53,54}, sino por el menor riesgo de rabdiomiolisis que presenta cuando se combina con una estatina,⁵⁵ en caso de requerir su uso en dislipidemias mixtas de difícil control.

Para evaluar específicamente el papel de los fibratos en términos de prevención de eventos cardiovasculares, se diseñó una meta-análisis⁵⁶ que incluyó a 36489 pacientes provenientes de 10 ensayos clínicos controlados aleatorizados, revelando que los fibratos a largo plazo no reducen de forma significativa el riesgo de mortalidad cardiovascular, evento cerebrovascular o infarto de miocardio fatal. Sin embargo, la terapia con fibratos disminuye significativamente el riesgo de infarto miocárdico no fatal en un 22%. De interés resulta el hecho que este meta-análisis también halló un aumento global del colesterol HDL en un 9%. Otro meta-análisis⁵⁷ que evaluó el efecto de diversos agentes hipolipemiantes, sobre la mortalidad de causa cardiovascular, tampoco encontró beneficios con el uso de fibratos.

Ácido nicotínico

El ácido nicotínico o niacina es el agente hipolipemiante que produce mayores elevaciones en los niveles de colesterol HDL. La niacina actúa a través de la activación de su receptor acoplado a proteína G denominado GPR109A, expresado ampliamente en tejido adiposo, disminuyendo la actividad de la lipasa adipolítica de forma que se reducirá la hidrólisis de TG a ácidos grasos libres, lo cual aportará menos sustrato para la síntesis de TG hepáticos⁵⁸, y por tanto se producirán menos partículas de VLDL, y las que se sintetizan estarán cargadas con menos TG. Adicionalmente, la niacina inhibe la remoción de Apo AI (pero no la captación de ésteres de colesterol) de HDL⁵⁹, de forma que reduce el catabolismo de Apo AI sin modificar su síntesis⁶⁰.

Un meta-análisis cuyo objetivo primario fue estimar la eficacia y seguridad de agentes farmacológicos capaces de aumentar el colesterol HDL, incluyó 30 ensayos clínicos controlados aleatorizados evaluando diversas presentaciones de ácido nicotínico, demostrando que, en

Tabla 3 - Efectos de diversas opciones farmacológicas sobre los lípidos: fibratos, ácido nicotínico (modificado de ref 53), y tiazolidindionas (modificado de ref. 66). NS: No significativo

Lípido fármaco	Colesterol total	Colesterol LDL	Triglicéridos	Colesterol HDL
Fibratos				
Fenofibrato	-13%	-11%	-40%	+10%
Ciprofibrato	-13%	-8%	-45%	+10%
Bezafibrato	-10%	-13%	-31%	+11%
Gemfibrozil	-9%	NS	-48%	+11%
Clofibrato	-7%	NS	-18%	NS
Niacina				
Niacina liberación sostenida- SR	-15%	-19%	-17%	+13%
Niacina liberación inmediata- IR	-13%	-15%	-26%	+23%
Niacina liberación extendida- ER	-7%	-9%	-20%	+22%
Tiazolidindionas				
Pioglitazona	NS	NS	-39.7 mg/dL	+4.5 mg/dL
Rosiglitazona	+21.3 mg/dL	+15.2 mg/dL	NS	+2.7 mg/dL

general, pueden aumentar los niveles de colesterol HDL en un 16% en promedio⁵³. Otros resultados globales sobre el perfil lipídico fueron reducciones promedio en el colesterol total, colesterol LDL y TG de 10%, 12% y 20%, respectivamente. Sin embargo, la eficacia de cada presentación de ácido nicotínico en particular sobre el perfil lipídico varía (Tabla 3). Actualmente, la única formulación aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) es la niacina de liberación extendida⁶¹, que ha demostrado una menor frecuencia de su efecto adverso más común: el enrojecimiento del hemicuerpo superior (Flushing) respecto a otras presentaciones⁶² y el cual ha sido una razón de su uso limitado, a pesar de que se pueden realizar varias estrategias para prevenir este y otros efectos adversos del fármaco (Revisado en referencia 63).

Un meta-análisis⁵⁷ evaluó el efecto de la niacina sobre la mortalidad e incluyó dos ensayos clínicos controlados de prevención secundaria y más de 4000 pacientes, sin encontrar beneficios estadísticamente significativos. Sin embargo, es posible que estos hallazgos se deban al uso de presentaciones de ácido nicotínico estudiadas (por ejemplo, niacina de liberación inmediata), cuyos frecuentes efectos adversos causaron una proporción alta de abandono y no adherencia⁵³, necesiéndose estudios bien diseñados para demostrar de forma adecuada el efecto de la niacina sobre la morbimortalidad total y cardiovascular.

Tiazolidindionas

Es una familia de antidiabéticos orales que actúan como ligandos de una familia de receptores nucleares denominados PPAR-gamma (Receptores activados por proliferadores de peroxisomas-gamma), produciendo una mejoría en la sensibilidad a la insulina al permitir un aumento de la captación de glucosa en tejido adiposo y músculo esquelético⁶⁴. Es el único antidiabético oral que tiene efectos favorables sobre los niveles de colesterol HDL, ya que en general los aumenta en 3 a 5 mg/dL⁶⁵. Sin embargo, los efectos sobre los lípidos son diferentes

para las dos clases de tiazolidindionas disponibles (Tabla 3), de forma que se puede observar que pioglitazona tiene un mejor perfil sobre los parámetros lipídicos⁶⁶, debido a que también puede ligarse a los PPAR alfa⁶⁷.

Los efectos de las tiazolidindionas sobre el riesgo cardiovascular han comenzado a esclarecerse recientemente. Un meta-análisis⁶⁸ que incluyó 19 ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo o con un comparador activo, con más de 16000 pacientes, encontró que pioglitazona se asocia significativamente con un 18% menor riesgo de muerte, infarto al miocardio o evento cerebro vascular, entre diversas poblaciones de pacientes con diabetes mellitus. En contraste, otro meta-análisis⁶⁹ que incluyó 4 ensayos clínicos aleatorizados, con más de 14000 pacientes, encontró que rosiglitazona se asocia significativamente con un 42% más riesgo de infarto al miocardio, sin un incremento significativo en la mortalidad cardiovascular, en pacientes con prediabetes o diabetes mellitus. Este hallazgo es casi idéntico al que encontró otro controvertido y previo meta-análisis⁷⁰ sobre los efectos de rosiglitazona en el riesgo de infarto al miocardio (43% mayor riesgo) y muerte cardiovascular (sin significancia estadística).

Estos diferentes resultados sobre el riesgo de infarto al miocardio para pioglitazona y rosiglitazona no pueden ser explicados solamente por sus diversos perfiles sobre los parámetros del perfil lipídico, ni por su doble acción sobre PPAR gamma y alfa, ya que incluso un agonista dual de estos dos receptores, muraglitazar, se asoció con dos veces más riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares en pacientes con diabetes⁷¹.

Recientemente, la FDA ha adicionado a la caja de advertencia de rosiglitazona su potencial riesgo de aumentar el infarto al miocardio⁷².

Rimonabant

Hace parte de las reducidas opciones farmacológicas para el tratamiento de la obesidad, que mediante el antagonismo de los receptores endocannabinoides CBI, permite una pérdida moderada de

peso y mejorar el perfil glucémico y lipídico de los pacientes afectos, modificando varios factores de riesgo cardiovascular⁷³. Es el medicamento para la obesidad que afecta favorablemente y en mayor grado los niveles de colesterol HDL. Mientras que varios meta-análisis han demostrado que ciertos medicamentos antiobesidad tienen efectos divergentes sobre los niveles de colesterol HDL, como es el caso de orlistat que los disminuye aproximadamente en 1 mg/dL⁷⁴⁻⁷⁶ o de sibutramina que los aumenta levemente en 1.5 mg/dL⁷⁵⁻⁷⁷, rimonabant ha demostrado incrementarlos en 3.8 mg/dL^{76, 78}.

Es de resaltar que el efecto adverso más preocupante de rimonabant es el aumento del riesgo de presentar eventos psiquiátricos: dos veces y medio más riesgo de depresión y tres veces más riesgo de ansiedad⁷⁹.

Aún no se ha evaluado el impacto que pueda tener rimonabant sobre desenlaces cardiovasculares, pero actualmente se desarrolla el estudio clínico controlado llamado CRECENDO cuyo objetivo es demostrar si rimonabant reduce el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con obesidad abdominal y alto riesgo cardiovascular global⁸⁰. Este estudio multicéntrico cuenta con la participación de varios países de Sudamérica, entre ellos Argentina, Brasil, Chile, Colombia y Perú.

CONCLUSIÓN

Se debe tener en mente que los niveles de colesterol HDL son la segunda meta lipídica a alcanzar, luego del colesterol LDL. Actualmente, las tres estrategias más eficaces para aumentar el colesterol HDL son la reducción de peso, a través de un plan de alimentación apropiado que incluya características de la dieta mediterránea, y de la prescripción racional de ejercicio. Así como también el abandono del tabaquismo. Además, las anteriores estrategias son la piedra angular para el tratamiento de comorbilidades asociadas a esta condición, como la diabetes, la obesidad y la hipertensión arterial.

SUMMARY

RAISING HDL CHOLESTEROL: WHICH IS THE BEST STRATEGY?

After having reached the objective for the LDL cholesterol levels, it becomes imperative to reach the objective for HDL cholesterol, known for its anti-atherogenic properties, generally confirmed in many epidemiological studies. This review deals, in a clear and concise manner, with the different alternatives available in daily clinical practice to raise the HDL cholesterol levels of patients, to achieve better outcomes in terms of morbidity and mortality in cardiovascular disease. [Rev Assoc Med Bras 2008; 54(4): 369-76]

Conflicto de interés: no hay

KEY WORDS: Cholesterol HDL. Smoking. Statins. Fibrates. Rimonabant.

BIBLIOGRAFÍA

- Sierra ID. Metabolismo de los lípidos y su importancia clínica. Bogotá. Editorial Kimpres Ltda. 1995.
- Asztalos BF, Schaefer EJ. HDL in atherosclerosis: actor or bystander? *Atheroscler Sppl.* 2003;4:21-9.
- Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res.* 2005;96:1221-32.
- Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: the Framingham Study. *Am J Med.* 1977;62:707-14.
- Miller EN, Thelle DS, Forde OH, Mjos OD. The thomso heart study: high density lipoprotein and coronary heart disease: a prospective case-control study. *Lancet.* 1977;1:965-8.
- Rhoads GG, Gulbrandsen CL, Kagan A. Serum lipoproteins and coronary heart disease in a population study of Hawaii Japanese men. *N Engl J Med.* 1976;294:293-8.
- Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA.* 2007;298:786-98.
- National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA.* 2001;285:2486-97.
- Dashti HM, Al-Zaid NS, Mathew TC, Al-Mousawi M, Talib H. Long term effects of ketogenic diet in obese subjects with high cholesterol level. *Mol Cell Biochem.* 2006;286:1-9.
- Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease reduction: a randomized trial. *JAMA.* 2005;293:43-53.
- Gardner CD, Kiazand A, Alhassen S, Kim S, Stafford RS, Balise RR, et al. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish and LEARN Diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women. The A TO Z weight loss study: a randomized trial. *JAMA.* 2007;297:969-77.
- De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation.* 1999;99:779-85.
- Burr ML, Gilbert JH, Holliday RM, Elwood PC, Fehily AM, Rogers S, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction Trial (DART). *Lancet* 1989; 329:757-61.
- Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Rastogi SS, et al. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomized single-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 1455-1461
- Zarraga IG, Schawrtz ER. Impact of dietary patterns and interventions on Cardiovascular Health. *Circulation* 2006; 114:961-73.
- Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, et al. Effect of a Mediterranean style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome. *JAMA* 2004; 292: 1440-1446
- Gaziano JM, Buring JE, Breslow JL, Goldhaber SZ, Rosner B, et al. Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 829-834
- Mendivil CO, Sierra ID. Lípidos en la alimentación y otros factores dietarios que afectan los niveles plasmáticos de colesterol y/o triglicéridos. En: Sierra ID, Mendivil CO. Hacia el manejo práctico de las dislipidemias. 2a ed. TC Impresores; 2007. p.65-80.
- Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:1146-55.
- Díaz A, Mendivil CO, Sierra ID. Ejercicio en el tratamiento del paciente con dislipidemias. En: Sierra ID, Mendivil CO. Hacia el manejo práctico de las dislipidemias. 2ª ed. TC Impresores; 2007. p.53-7.
- Kodama S, Tanaka S, Saito K, Shu M, Sone Y. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007; 167:999-1008.
- Kelley GA, Kelley KS. Aerobic exercise and HDL2-C: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis.* 2006;184: 207-15.
- Kelley GA, Kelley KS, Franklin B. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in patients with cardiovascular disease. *J Cardiopulm Rehab.* 2006;26:131-9.

24. Haffner SM, Applebaum-Bowden D, Walh PW, Hoover JJ, Warnik GR, Albers JJ, et al. Epidemiological correlates of high density lipoproteins subfractions, apolipoproteins A-I, A-II and D, and lecithin cholesterol acyltransferase. Effects of smoking, alcohol, and adiposity. *Arteriosclerosis*. 1985;5:169-77.
25. Handa K, Tanaka H, Shindo M, Kono S, Sasaki J, Kawano T, et al. Relationship of cigarette smoking to blood pressure and serum lipids. *Atherosclerosis*. 1990;84:189-93.
26. Siekmeier R, Marz W, Kronenberger H, Seiffert UB, Gross W. Effects of cigarette smoking on plasma lipids, apolipoproteins, and lipoprotein(a) in healthy subjects. *Clin Chem*. 1994;40:1350-1.
27. Mero N, Van Tol A, Scheek LM, Van Gent T, Labeur C, Rosseneu M, et al. Decreased postprandial high density lipoprotein cholesterol and apolipoproteins A-I and E in normolipidemic smoking men: relations with lipid transfer proteins and LCAT activities. *J Lipid Res*. 1998;39:1493-502.
28. Azizi F, Raiszadeh F, Salehi P, Rahamani M, Emami H, Ghanbarian A, et al. Determinants of serum HDL-C level in a Teheran urban population: the Tehran urban lipid and glucose study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2002;12:80-9.
29. Barcin C, Tapan S, Kursaklioglu H, Iyisoy A, Olcay A. Effects of non-heavy smoking on high-density lipoprotein cholesterol in healthy Turkish young men. *Acta Cardiol*. 2006;61:411-5.
30. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *Br Med J*. 1989;298:784-8.
31. Imamura H, Uchida K, Kobata D. Relationship of cigarette smoking with blood pressure serum lipids and lipoproteins in young Japanese women. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000;27:364-9.
32. Imamura H, Tanaka K, Hirae C, Futagami T, Yoshimura Y, Uchida K, et al. Relationship of cigarette smoking to blood pressure and serum lipids and lipoproteins in men. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1996;23:397-402.
33. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med*. 2003;22:283-90.
34. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES study). *Am J Cardiol*. 1998;81:582-7.
35. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin across doses (STELLAR trial) *Am J Cardiol*. 2003;92:152-60.
36. Cholesterol Treatment Trialist Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
37. Schaefer JR, Schweer H, Ikewaki K, Stracke H, Seyberth HJ, Kaffarnik H, et al. Metabolic basis of high density lipoproteins and apoprotein A-I increase by HMG-CoA reductase inhibition in healthy subjects and a patient with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 1999;144:177-84.
38. Martin G, Duez H, Blanquart C, Berezowski V, Poulain P, Fruchart JC, et al. Statin-induced inhibition of the Rho-signaling pathway activates PPAR-alpha and induces HDL apo A-I. *J Clin Invest*. 2001;107:1423-32.
39. Guerin M, Lassel TS, Le Goff W, Farnier M, Chapman MJ. Action of atorvastatin in combined hyperlipidemia: preferential reduction of cholesterol ester transfer from HDL to VLDL1 particles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1379-87.
40. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
41. Heart Protection Study Collaborative Group. Heart Protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
42. The Long Term-Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:13:49-57.
43. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996;335:1001-9.
44. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER); a randomized controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1623-30.
45. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1995;333:1301-7.
46. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitmey E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*. 1998;279:1615-22.
47. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA*. 2007;297:499-508.
48. 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.
49. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.
50. Alshikh-Ali AA, Lin JL, Abourjaily P, Ahearn D, Kuvin JT. Prevalence of low high-density lipoprotein cholesterol in patients with documented coronary heart disease or risk equivalent and controlled low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol*. 2007;100:1499-501.
51. Mendivil CO, Márquez GA, Sierra ID. Fibratos. En: Sierra ID, Mendivil CO. *Hacia el manejo práctico de las dislipidemias*. 2ª ed. TC Impresores; 2007. p.145-51.
52. Duval C, Muller M, Kersten S. PPAR α and dyslipidemia. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1771:961-71.
53. Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJ, Stroes ES. Efficacy and safety of high density lipoprotein cholesterol increasing compounds: a meta analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:185-97.
54. Keating GM, Croom KF. Fenofibrate: a review of its use in primary dyslipidaemia, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2007;67:121-53.
55. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol*. 2005;95:120-2.
56. Saha SA, Kizhakepunnur LG, Bahekar A, Arora RR. The role of fibrates in the prevention of cardiovascular disease- a pooled meta-analysis of long term randomized placebo-controlled clinical trials. *Am Heart J*. 2007;154:943-53.
57. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality. *Arch Intern Med*. 2005;165:725-30.
58. Yu B, Zhao S. Anti-inflammatory effect is an important property of niacin on atherosclerosis beyond its lipid-altering effects. *Med Hypotheses*. 2007;69:90-4.
59. Jin FY, Kamanna VS, Kashyap ML. Niacin decreases removal of high density lipoprotein apolipoprotein A-I but not cholesterol ester by Hep G2 cells. Implications for reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:2020-8.
60. Shepherd J, Packard CJ, Patsch JR. Effect of nicotinic acid therapy on plasma high density lipoprotein subfraction distribution and composition and on apolipoprotein A metabolism. *J Clin Invest*. 1979;63:858-67.
61. US Food and Drug Administration. Niacin extended release [cited 2007 nov 16]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#apphist.
62. Knopp RH, Alagona P, Davidson M, Goldberg AC, Kafonek SD, Kashyap M, et al. Equivalent efficacy of a time-release form of niacin (Niaspan) given once a-night versus plain niacin in the management of hyperlipidemia. *Metabolism*. 1998;47:1097-104.

63. Guyton JR, Bays HE. Safety considerations with niacin therapy. *Am J Cardiol.* 2007;99(Suppl):22C-31C.
64. Kimmel B, Inzucchi ES. Oral agents for type 2 diabetes: an update. *Clin Diabetes.* 2005;23:64-76.
65. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yen H, Marinopoulos S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2007;147:386-99.
66. Chiquette E, Ramírez G, DeFronzo R. Meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med.* 2004;164:2097-2104.
67. Mendivil CO, Márquez GA, Sierra ID. Tiazolidindionas. En: Sierra ID, Mendivil CO. *Hacia el manejo práctico de la diabetes mellitus tipo 2.* 3ª ed. Ed Kimpres; 2007. p.129-35.
68. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA.* 2007;298:1180-8.
69. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA.* 2007;298:1189-95.
70. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356:2457-71.
71. Nissen SE, Wolski K, Topol EJ. Effect of rosiglitazone on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2005;294:2581-6.
72. US Food and Drug Administration. FDA adds boxed warning for heart-related risks to anti-diabetes drug avandia [cited 2007 nov 17]. Available from: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01743.html>.
73. Feliciano JE, Sierra ID. Sistema endocanabinoide: modificando los factores de riesgo cardiovascular. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb.* 2006;54:269-82.
74. Hutton B, Rergusson D. Changes in body weight and serum lipid profile in obese patients treated with orlistat in addition to a hypocaloric diet: a systematic review of randomized clinical trials. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1461-8.
75. Padwal R, Li SK, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD004094.
76. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DCW. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ.* 2007;335:1194-9.
77. Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2004;164:994-1003.
78. Curioni C, Andre C. Rimonabant for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD006162.
79. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, Astrup A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet.* 2007;370:1706-13.
80. US National Institutes of Health. Comprehensive Rimonabant Evaluation Study of Cardiovascular ENDpoints and Outcomes (CRESCENDO) [cited 2007 nov 19]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00263042;jsessionid=B9480F8A3A7FAE3510D24F333B080795?order=3>.

Artigo recebido: 14/01/08
Aceito para publicação: 07/02/08
