

# Lipoproteínas de Alta Densidade: Aspectos Metabólicos, Clínicos, Epidemiológicos e de Intervenção Terapêutica. Atualização para os Clínicos

*High-Density Lipoproteins: Metabolic, Clinical, Epidemiological and Therapeutic Intervention Aspects. An Update for Clinicians*

Neusa Forti e Jayme Diament

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas – FMUSP, São Paulo, SP

Concentrações sanguíneas altas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e baixas de lipoproteínas de alta densidade (HDL) constituem fatores primordiais para o desenvolvimento de doença aterosclerótica, principal causa de morte nos países industrializados. Redução de aproximadamente 30% na morbidade e na mortalidade dessa doença decorre da diminuição do colesterol ligado à LDL (LDL-c) pelas vastatinas. Na tentativa de melhorar esse índice, a atenção volta-se para as possibilidades de elevar os valores do colesterol ligado à HDL (HDL-c), fração considerada protetora, anti-risco.

Neste trabalho, são abordados aspectos do metabolismo e da função de HDL, as condições que alteram seus valores sanguíneos, seu papel na doença aterosclerótica e as medidas terapêuticas atuais e em desenvolvimento capazes de elevar seus valores.

## Aspectos metabólicos

### Identificação

As lipoproteínas, compostas por lípides e proteínas, denominadas apoproteínas (apo), são divididas em classes, que se diferenciam pelo tamanho, pela densidade e pela composição tanto lipídica como apoprotéica: Qm (quilomícrons), lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL), e lipoproteínas de alta densidade (HDL).

As HDL são constituídas por 50% de apoproteínas (AI em maior quantidade, AII, CI, CII, CIII, E e J), 20% de colesterol livre (CL) e de colesterol esterificado (CE), 15% de fosfolípidos e 5% de triglicérides (TG) (fig. 1). São identificadas em laboratório pela separação das lipoproteínas por ultracentrifugação, eletroforese e ressonância magnética nuclear. Na ultracentrifugação, as HDL separam-se na densidade 1,063 a 1,210, subdividindo-se em HDL<sub>2</sub> na densidade 1,063 a 1,125 e em HDL<sub>3</sub> na densidade 1,125 a 1,210; entre 1,121 e 1,125, encontra-se a VHDL (HDL<sub>2</sub>

mais densa). À eletroforese, 90% a 95% das HDL, isto é, praticamente aquelas que contêm mais apo AI, também conhecidas por Lp AI, apresentam mobilidade alfa, e apenas 5% a 10% têm mobilidade beta. Na eletroforese com sistema de gel de poliácridamida não-desnaturante, as HDL, separadas previamente por ultracentrifugação, dividem-se em cinco subfrações em ordem decrescente de tamanho: HDL<sub>2b</sub>, HDL<sub>2a</sub>, HDL<sub>3a</sub>, HDL<sub>3b</sub> e HDL<sub>3c</sub>. A ressonância magnética nuclear permite a separação de cinco classes de partículas: H5, H4 e H3, as maiores (que correspondem à HDL<sub>2</sub>), e H2 e H1 (que correspondem à HDL<sub>3</sub>). Indiretamente, em laboratório clínico, as HDL são determinadas pelo colesterol a elas ligado (HDL-c)<sup>1-6</sup>. De acordo com o conteúdo de apo AI e apo AII, recebem a denominação de Lp AI (a maioria apresenta a mesma densidade e carga da HDL<sub>2</sub>) e Lp AI + AII (a maioria apresenta a mesma densidade e carga da HDL<sub>3</sub>)<sup>5</sup>.

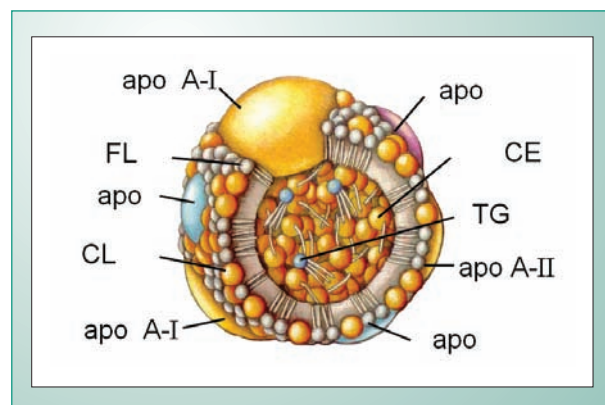


Fig. 1 - Constituição da lipoproteína de alta densidade (HDL). FL = fosfolípidos; apo = apoproteína; CL = colesterol; CE = colesterol esterificado; TG = triglicérides.

### Formação

As HDL formam-se no plasma e no compartimento extravascular<sup>7</sup>. Para tornar compreensível sua formação, preliminarmente é necessário conhecer a secreção das principais apolipoproteínas constituintes e o efluxo de

## Palavras-chave

Lipoproteína de alta densidade, transporte reverso do colesterol, aterosclerose, prevenção.

Correspondência: Neusa Forti •

InCor - Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 – 05403-904 – São Paulo, SP

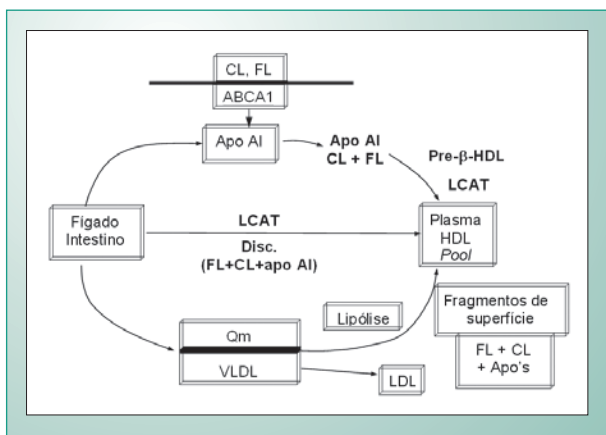
E-mail: nforti@incor.usp.br

Artigo recebido em 13/02/06; artigo revisado recebido em 10/05/06; aceito em 22/06/06.

colesterol das células periféricas.

O fígado secreta as apolipoproteínas AI e AII, ao passo que o intestino secreta somente a AI. O colesterol livre, nas células periféricas, gera oxisteróis, que são ligantes endógenos dos receptores nucleares hepáticos (LXR) e retinóides (RXR), os quais também sofrem influência dos receptores ativados do proliferador do peroxisoma (PPARs) alfa e gama. Os LXR/RXR e a proteína reguladora do colesterol (SREBP) regulam a transcrição do gene transportador de colesterol ABCA1, existente na superfície do macrófago na parede arterial. O transportador ABCA1 provoca a saída do colesterol livre da célula, que será captado pela apo AI, sob influência da proteína de transferência de fosfolípide (PLTP). Há também os transportadores ABCG1, expressos nos macrófagos e células endoteliais, e ABCG4, expressos no cérebro, os quais também promovem o efluxo de colesterol<sup>1,3,5,8-13</sup>.

As apo AI participam da formação de HDL por três vias (fig. 2)<sup>3</sup>: 1) por meio da captação de colesterol livre e fosfolípidos das células periféricas, formando a pré-β-HDL. Sob influência da lecitina colesterol aciltransferase (LCAT), o colesterol livre é esterificado, formando a HDL madura, esférica, rica em colesterol esterificado. Ainda sob a ação da LCAT, a HDL madura transforma-se em HDL<sub>3</sub> (mais densa e ainda mais rica em colesterol esterificado); posteriormente, também sob ação da PLTP, adquirindo fosfolípidos, forma-se a HDL<sub>2</sub> (menos densa). É conveniente lembrar que, na parede arterial e no plasma, existe interconversão entre HDL<sub>2</sub> e HDL<sub>3</sub> (fig. 3): de HDL<sub>3</sub> para HDL<sub>2</sub> participam a PLTP e a LCAT, e de HDL<sub>2</sub> para HDL<sub>3</sub> participam a lipase hepática (LH) e a proteína de transferência do colesterol esterificado (CETP, glicoproteína produzida no fígado)<sup>11,13</sup>; 2) por meio da secreção, pelo fígado e pelo intestino, de partículas discóides contendo apo AI, fosfolípidos e colesterol livre, que são transformadas, sob ação da LCAT, em HDL maduras; 3) por meio da ação da lipase lipoprotéica (LLP) sobre as lipoproteínas ricas em TG (Qm, IDL, VLDL), liberando fragmentos contendo fosfolípidos, colesterol livre e pequenas apoproteínas, fragmentos esses que vão para o pool de HDL.



**Fig. 2 - Formação de HDL: participação da apolipoproteína A-13.**  
 CL = colesterol livre; FL = fosfolípide; ABCA1 = transportador ABCA1; Apo = apoproteína; HDL = lipoproteína de alta densidade; LCAT = lecitina colesterol aciltransferase; Disc. = partícula discóide; Qm = quilomícron; VLDL = lipoproteína de muito baixa densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade.

### Transporte reverso do colesterol

Após a formação, as HDL são captadas pelo fígado pelos receptores SRB1 (*scavenger receptors B, class 1*) e pelos receptores de apo E<sup>B,14,15</sup> (também existentes na adrenal e no ovário), que removem seletivamente o colesterol esterificado no fígado. O colesterol hepático é então excretado pela bile, sob mediação dos transportadores ABCG5/ABCG8<sup>7,11,14</sup>.

Ocorre, também, a troca de colesterol de HDL com TG das VLDL, IDL e LDL, troca essa mediada pela CETP, cuja expressão é regulada por SREBP e LXR/RXR. Com isso, a HDL fica mais rica em TG e o colesterol ligado à VLDL, à IDL e à LDL é captado pelos receptores hepáticos B/E<sup>1,5</sup>.

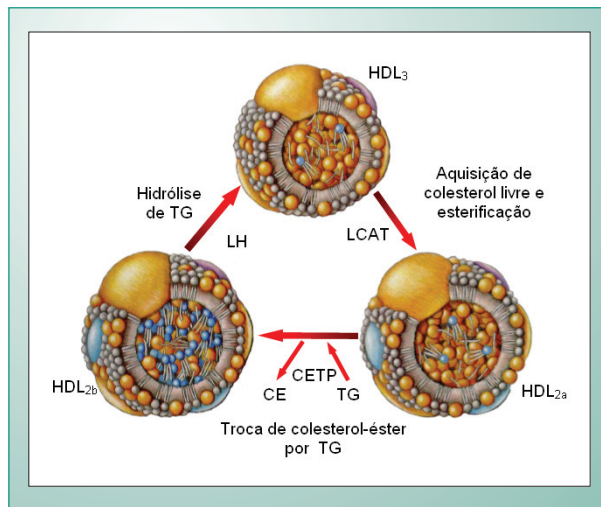
O transporte reverso do colesterol compreende, portanto, duas vias: 50% diretamente, pela captura do colesterol livre de HDL, envolvendo SRB1; e 50% indiretamente, envolvendo a CETP<sup>1</sup>.

### Catabolismo

As HDL ricas em TG sofrem ação da LH, que hidrolisa os fosfolípidos e os TG, facilitando a interação com os receptores SRB1. As HDL, então, proporcionalmente com mais proteínas e menores, retornam ao interstício, reiniciando o ciclo de retirada do colesterol<sup>1</sup>. Alguns autores admitem que a apo AI é degradada via SRB1, outros admitem que as apo AI e/ou as HDL ricas em TG são catabolizadas nos rins por endocitose, no túbulo proximal, com mediação do complexo protéico cubilina-megalina<sup>1,5,7,16,17</sup>.

### Ações do HDL

Várias ações são atribuídas às HDL, que, em seu conjunto, se tornam antiaterogênicas. Embora sua ação fundamental seja o transporte reverso do colesterol, anteriormente relatado, outros efeitos foram descritos *in vitro* e em animais de experimentação, tais como: antioxidante, antiinflamatório, antiagregante plaquetário, anticoagulante, pró-fibrinolítico e de proteção endotelial<sup>2,3,5,8,18</sup>.



**Fig. 3 - Interconversão das frações HDL2 e HDL3.**  
 HDL = lipoproteína de alta densidade; TG = triglicérides; LH = lipase hepática; LCAT = lecitina colesterol aciltransferase; CETP = proteína de transferência do colesterol esterificado; CE = colesterol esterificado.

As partículas de HDL contêm a enzima paraoxonase, capaz de hidrolisar os peróxidos lipídicos, catalisando a ruptura dos fosfolípidos oxidados em LDL<sup>5,19</sup>, e eliminam os produtos de oxidação da LDL (lipoperóxidos e lisofosfatidilcolina)<sup>3,20</sup>. As ações anticoagulante e pró-fibrinolítica baseiam-se na inibição da ativação do fator X, da ativação plaquetária, e da secreção de plasminogênio tecidual (tPA) e de inibidor do plasminogênio (PAI)<sup>2,3,5,21</sup>. Estimulam, também, a atividade da proteína C-reativa<sup>2</sup>.

A proteção endotelial ocorre pelos seguintes meios: 1) inibição da infiltração de LDL-oxidadas e conseqüente proteção contra a vasodilatação mediada por acetilcolina e antagonismo da inibição da vasodilatação causada pela lisofosfatidilcolina<sup>20</sup>; 2) inibição da adesão de monócitos ao endotélio, por inibição de moléculas de adesão na superfície endotelial: molécula de adesão vascular (VCAM1), molécula de adesão intracelular (ICAM1), e E selectina. Há, também, redução da interleucina 1 (IL1) e da interleucina 8 (IL8). As HDL<sub>2</sub>, em particular, são capazes de abolir totalmente a adesão dos monócitos às células endoteliais<sup>22</sup>; 3) menor produção de endotelina 1 pela células endoteliais<sup>23</sup>; 4) estimulação da síntese de prostaciclina e aumento da meia-vida, melhorando o relaxamento vascular<sup>24</sup>; 5) modulação da produção do peptídeo natriurético C, que causa vasodilatação<sup>25</sup>; 6) ativação de eNOS (síntese do óxido nítrico endotelial), liberando óxido nítrico (NO)<sup>26,27</sup>; 7) estimulação da produção de células musculares lisas, o que pode facilitar a recuperação de células perdidas após a ruptura da capa fibrosa das lesões ateroscleróticas<sup>2,28</sup>; 8) prevenção do dano celular e necrose resultante da ativação do sistema de complemento<sup>29</sup>.

## Valores de HDL

Com base em estudos epidemiológicos, consideram-se níveis baixos de HDL-c os inferiores a 35 mg/dL para os homens e a 45 mg/dL para as mulheres<sup>30,31</sup>. Diretrizes mais recentes consideram valores inferiores a 40 mg/dL como indesejáveis, de risco para doença aterosclerótica coronariana (DAC), e valores superiores a 60 mg/dL como "protetores"<sup>32-34</sup>. Para caracterizar a síndrome metabólica, ao lado de outras alterações, consideram-se valores de HDL-c inferiores a 40 mg/dL para os homens e a 50 mg/dL para as mulheres<sup>32,33</sup>. Em recente publicação, valores inferiores a 50 mg/dL são apontados como de risco para o sexo feminino<sup>35</sup>.

Valores baixos ou altos de HDL são conseqüentes a raras causas genéticas ou vinculam-se a outros fatores de risco e/ou medicações.

## Valores baixos de HDL

Entre as causas genéticas dos baixos valores de HDL, citam-se: 1) deficiência completa ou mutações da apo AI. Entre as mutações, encontram-se a apo AI Milão e apo AI Paris, formas em que a cisteína é substituída por arginina respectivamente nos lócus 173 e 151. Seus portadores, apesar dos níveis baixos de HDL-c, não apresentam comprometimento aterosclerótico. Experimentalmente, verificou-se que essas variantes são mais efetivas que a apo AI original para impedir a oxidação lipídica, mas são igualmente capazes na mediação do efluxo do colesterol do macrófago,

interagindo com ABCAI<sup>36-38</sup>; 2) Deficiência completa ou parcial de LCAT. Nesta última, encontra-se a "doença do olho de peixe" (*fish-eye disease*), em que os valores de HDL e de apo AI são baixos, ocorre rápido catabolismo de apo AI e de apo AII, e os portadores apresentam arco córneo lipídico muito evidente, mas raramente desenvolvem aterosclerose prematura<sup>39</sup>; 3) deficiências relacionadas ao transportador ABCAI, como doença de Tangier e hipoalfalipoproteinemia familiar. Na primeira, são observados valores muito baixos de HDL, apo AI e apo AII, além de depósitos lipídicos em órgãos linfóides, como as amígdalas, as quais adquirem coloração alaranjada, hepatosplenomegalia e neuropatia periférica<sup>40</sup>; 4) sem relacionamento bem esclarecido, como alguns casos de hipoalfalipoproteinemia familiar, hiperlipidemia combinada familiar e síndrome metabólica<sup>41</sup>.

Valores baixos de HDL são comumente encontrados, na clínica, associados a tabagismo (por diminuição de LCAT), obesidade visceral (por diminuição de LCAT e LLP), dieta muito pobre em gordura, hipertrigliceridemia e uso de alguns fármacos (como bloqueadores beta-adrenérgicos, esteróides e progestágenos androgênicos)<sup>42-45</sup>.

## Valores elevados de HDL

Raramente estão vinculados a causas genéticas, como, por exemplo, à deficiência de CETP ou de LH. Na primeira, a HDL é muito rica em colesterol esterificado, mas não há evidência de proteção em relação à aterosclerose<sup>13</sup>.

Geralmente estão associados à prática regular de exercícios aeróbicos (por aumentar tanto a LCAT como a LLP, e por diminuir a LH), à ingestão de dieta muito rica em gordura saturada e colesterol (por retardar o *clearance* de apo AI), ao consumo regular de álcool (por inibir a LH e aumentar a síntese de apo AI e de apo AII) e ao uso de alguns medicamentos, como estrógenos (por aumentar a produção de apo AI e inibir a LH) e fenitoína<sup>42,46-50</sup>.

## Papel da HDL na doença aterosclerótica

Investigações experimentais, epidemiológicas, clínicas e de intervenção terapêutica demonstraram a relação inversa entre valores de HDL-c e doença aterosclerótica. Até o momento, não foram relatados estudos anatomopatológicos em humanos ou animais que evidenciem a participação direta da HDL na evolução das lesões. Ressalte-se que a aterogenicidade da HDL pode ser influenciada por variáveis não mensuráveis, incluindo fatores genéticos e adquiridos, ou por concentração de subclasse, por cinética metabólica e não pela quantidade absoluta de HDL<sup>5,51,52</sup>. Estudos em diferentes populações demonstraram que o risco de DAC, quando os níveis de HDL-c são baixos, é acompanhado por outras alterações lipídicas, como hipertrigliceridemia (principalmente se a relação colesterol total/HDL-c estiver aumentada) e aumento da concentração das lipoproteínas remanescentes e de LDL pequenas e densas, alterações que podem estar vinculadas à síndrome metabólica<sup>5,53-57</sup>.

## Estudos experimentais

Foi observado retardo de formação de lesões

ateroscleróticas em camundongos transgênicos com a administração de apo AI<sup>7,58</sup>. Em coelhos, a injeção de HDL-VHDL promoveu regressão de estrias gordurosas e depósitos lipídicos conseqüentes à dieta muito rica em colesterol, e a injeção de apo AI nos hiperlipidêmicos levou à redução tanto da espessura da íntima como do conteúdo de macrófagos após a injúria por balão<sup>18,59-61</sup>. Em ratos com deficiência de apo E, a administração de apo AI mostrou-se associada a aumento de HDL-c (duas a três vezes) e a menor suscetibilidade (seis vezes) à aterosclerose, além de ter reduzido a formação da neo-íntima após desnudação do endotélio<sup>18,62,63</sup>.

### Estudos epidemiológicos

Diversos estudos epidemiológicos demonstraram a relação inversa entre níveis sanguíneos de HDL-c e risco de doença aterosclerótica das artérias coronárias<sup>5,11,18</sup>, dentre os quais destacam-se: 1) estudo da Organização Mundial de Saúde<sup>64</sup>, em que foram analisados os dados de 19 países, tendo sido evidenciada a correlação inversa entre valores de HDL-c e mortalidade por DAC; 2) estudo de Framingham<sup>65</sup>, em que a relação inversa entre níveis de HDL-c e DAC foi encontrada em homens e mulheres, em diferentes faixas etárias. Esse estudo também demonstrou que o risco é maior quando os valores de HDL-c são inferiores a 40 mg/dL, independentemente dos valores de LDL-c. Valores de HDL-c > 65 mg/dL conferiram proteção em relação a eventos coronários, mesmo com LDL-c > 160 mg/dL. A relação se manteve após controle de outros fatores de risco, como diabetes melito, hiperglicemia, idade, hipertensão arterial, tabagismo e obesidade; 3) *Prospective Cardiovascular Munster Study* (PROCAM)<sup>54</sup>, em que homens com HDL-c < 35 mg/dL apresentaram maior risco de DAC em relação àqueles com HDL-c > 35 mg/dL; 4) estudo dos grupos controles do *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT)<sup>66</sup> e do *Lipids Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial* (LRC-CPPT)<sup>67</sup>, nos quais a incidência de DAC foi maior nos níveis de HDL-c inferiores a 40 mg/dL; 5) *Lipid Research Clinics Prevalence Mortality Follow-up Study* (LRCF)<sup>68</sup>, em que foram verificados aumento de 1 mg/dL de HDL-c associado à redução do risco de DAC de 3,5%, taxa de mortalidade de 3,7% nos homens e de 4,7% nas mulheres para HDL-c < 35 mg/dL, e risco de doença cardiovascular seis vezes maior para HDL-c < 35 mg/dL.

A análise conjunta dos estudos de Framingham e LRCF e dos grupos controles do LRC-CPPT e do MRFIT revelou que, após ajuste para outros fatores de risco, para cada diminuição de 1 mg/dL de HDL-c o risco de DAC aumenta 3% nas mulheres e 2% nos homens<sup>69</sup>.

É oportuno lembrar que valores elevados de HDL-c não necessariamente conferem proteção em relação à doença aterosclerótica e, às vezes, estão associados ao excesso de risco cardiovascular. Essa situação foi observada no PROCAM e no *Copenhagen City Heart Study* em pacientes hipertriglicéridêmicos. No PROCAM e em amostra populacional belga, houve excesso de mortalidade no quinto quintil de HDL-c em comparação com valores intermediários<sup>4,54,70-72</sup>.

### Estudos clínicos e de intervenção terapêutica

A relação inversa entre concentrações sanguíneas de HDL-c e lesões ateroscleróticas das artérias coronárias está demonstrada por vários estudos clínicos e de intervenção terapêutica.

Comprometimento aterosclerótico e depósitos lipídicos em diferentes órgãos foram encontrados em indivíduos com níveis baixos de HDL-c, de etiologia desconhecida. Na clínica, o comprometimento das artérias coronárias está vinculado a níveis baixos de HDL-c associados a tabagismo, obesidade, hipertriglicéridemia e síndrome metabólica.

Drexel e cols.<sup>73</sup> verificaram que o número de lesões ateroscleróticas das coronárias foi inversamente proporcional aos valores de HDL<sub>2</sub> e que essa fração se mostrou ser melhor “preditor” para a extensão das lesões. Giannini e cols.<sup>74</sup>, em 80 homens coronariopatas, de 27 a 55 anos de idade, fumantes habituais, sedentários, não-diabéticos e não-obesos, não verificaram relação significativa entre valores médios de HDL-c e intensidade da agressão às artérias coronárias, embora valores mais baixos tenham sido encontrados quando o comprometimento era mais acentuado. Shah e Amin<sup>75</sup>, em pacientes submetidos a angioplastia das coronárias, observaram que valores baixos de HDL-c podem ser considerados “preditivos” para a proliferação da íntima, levando à reestenose precoce.

Recentemente, Kuvin e cols.<sup>76</sup> demonstraram, em coronariopatas, que a vasodilatação mediada pelo endotélio foi: 1) maior quando os valores de LDL-c eram inferiores a 80 mg/dL, em comparação a valores de HDL-c  $\geq$  80 mg/dL e menores que 100 mg/dL, mas essa diferença somente foi significativa com níveis de HDL-c inferiores a 40 mg/dL; 2) maior nos indivíduos com LDL-c < 75 mg/dL e HDL-c  $\leq$  36 mg/dL tratados com niacina em comparação aos não-tratados.

Estudos de intervenção terapêutica em hiperlipidêmicos ou em indivíduos com concentrações sanguíneas baixas de HDL-c demonstraram, como será exposto a seguir, que o aumento dos valores de HDL-c se relaciona à diminuição da mortalidade e do risco de novos eventos coronários e também à possibilidade de regressão das lesões<sup>5,18,46,76-78</sup>.

### Medidas terapêuticas para elevar o HDL-c

Dentre as medidas para diminuir a morbidade e a mortalidade por DAC, nos últimos anos, a atenção tem se voltado para aquelas capazes de elevar as concentrações sanguíneas de HDL-c, independentemente de serem relacionadas a mudanças nos hábitos de vida ou administração de medicamentos.

#### Medidas relacionadas aos hábitos de vida

Incluem adequação da dieta, estímulo ao exercício físico, abolição do tabagismo e diminuição do peso corpóreo de indivíduos com sobrepeso ou obesidade.

##### Hábitos dietéticos

Há diferenças entre os componentes da dieta no que tange

às modificações de HDL-c, o que exige não só orientação médica como também de nutricionista<sup>8,46,79</sup>: 1) os ácidos graxos saturados, por retardarem o *clearance* de apo AI, elevam o HDL-c. Sua restrição reduz o colesterol total, o LDL-c e também o HDL-c. A redução do HDL-c é acentuada à medida que se aumenta a restrição, sendo mais exacerbada na mulher<sup>80-83</sup>; 2) os ácidos graxos poliinsaturados ômega-3, por inibir a secreção hepática de VLDL, aumentam o HDL-c. Já os ômega-6 reduzem esses valores por diminuir a produção de apo AI e aumentar o catabolismo da HDL; 3) os ácidos graxos monoinsaturados induzem aumento do HDL-c por diminuir a secreção de VLDL; 4) os ácidos graxos insaturados, na forma trans, acentuam o catabolismo de apo AI, diminuindo, assim, o HDL-c<sup>84</sup>; 5) os carboidratos diminuem o HDL-c, por aumentar tanto seu catabolismo como a secreção de VLDL. Recentemente, Aude e cols.<sup>85</sup> demonstraram que a diminuição de carboidratos simples e o aumento dos complexos, associados ao aumento de monoinsaturados, levam à diminuição menos acentuada de HDL-c, comparativamente à dieta preconizada pelo *National Cholesterol Education Program* (NCEP) fase 1<sup>31</sup>. Westman<sup>86</sup>, por sua vez, demonstrou que o aumento de HDL-c induzido pela restrição de carboidratos acompanha a redução do peso corpóreo; 6) o álcool eleva os níveis de HDL-c por inibir a LH e aumentar a síntese de apo AI e apo AII. Essa elevação é dose-dependente: em indivíduos normais, após seis semanas, a ingestão de meia garrafa de vinho por dia (39 g de álcool) aumentou 7 mg/dL e a de uma cerveja por dia (13,5 g de álcool) aumentou somente 2 mg/dL<sup>87,88</sup>; 7) o café diminui o HDL-c por diminuir a atividade de LCAT e aumentar a de CETP; 8) os polifenóis do cacau, além de diminuir a oxidação lipídica, elevam o HDL-c, por mecanismo não esclarecido até o presente<sup>89</sup>.

A adoção de hábitos alimentares para diminuir o peso corpóreo é de extrema relevância. A restrição calórica aumenta os valores de HDL-c. A cada diminuição de 3 kg de peso corresponde a elevação de 1 mg/dL de HDL-c. Aumento da atividade de LCAT e de LLP é encontrado após manutenção de perda de peso por seis semanas<sup>42,90,91</sup>. Ressalte-se que o emagrecimento deve ser o principal foco de atenção na síndrome metabólica, auxiliando no controle dos distúrbios glicídico e lipídico e da pressão arterial<sup>92</sup>.

#### Combate ao tabagismo

A cessação do tabagismo aumenta a atividade de LCAT e os níveis de HDL-c retornam aos anteriores dentro de 30 a 60 dias<sup>44,93</sup>.

#### Estímulo ao exercício físico

O exercício físico aumenta a atividade de LCAT e LLP e diminui a de LH<sup>42,47</sup>, levando ao aumento de HDL: 1) tanto em normais como em portadores de diferentes tipos de dislipidemia (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia isolada ou associada a HDL-c baixo, HDL-c baixo isolado)<sup>94,95</sup>; 2) em obesos e não-obesos<sup>96</sup>; 3) mais acentuadamente quando associados à orientação dietética (comparativamente às mulheres, os homens apresentam elevações mais acentuadas de HDL-c quando submetidos a dieta adequada combinada a exercícios físicos<sup>97</sup>); e 4) na dependência da quantidade e não da intensidade do exercício<sup>98</sup>.

A associação de exercício físico à acentuada restrição de gordura e colesterol, durante um ano, elevou em 2% os valores de HDL-c e reduziu em 8% os valores de LDL-c e em 21% os de TG. Em comparação ao grupo controle, houve maior regressão (29% vs. 6%) e menor progressão (10% vs. 45%) das lesões coronárias<sup>99</sup>.

### Medidas relacionadas à administração de fármacos

#### Hipolipemiantes em uso clínico

Fibratos, ácido nicotínico e vastatinas elevam o HDL-c em 10%, 20%, e 5%-10%, respectivamente. Os fibratos ativam os PPARs alfa no fígado, aumentando a produção de apo AI, e diminuem a regulação de SRB1, reduzindo o *clearance* de HDL. O ácido nicotínico diminui o catabolismo de apo AI. As vastatinas diminuem a atividade da CETP e aumentam a síntese de apo AI. Foi observada diminuição da massa de CETP com atorvastatina e sinvastatina<sup>5,11,77</sup>.

Birjmohun e cols.<sup>100</sup>, em meta-análise de estudos randomizados, realizados entre 1966 e 2004 com fibratos e ácido nicotínico, demonstraram que, apesar de a elevação de HDL-c ser mais acentuada com ácido nicotínico (16% vs. 10%), a redução de eventos foi semelhante (27% vs. 25%). Mas essa redução associou-se significativamente às elevações de HDL-c induzidas por genfibrozila nos estudos de prevenção primária e de prevenção secundária<sup>4,5,18</sup>. No *Helsinki Heart Study* (HHS)<sup>101</sup>, foram observadas elevação do HDL-c (10%) e diminuição do LDL-c (10%) e dos TG (43%); o aumento do HDL-c e da relação HDL-c/colesterol total foi associado ao risco de DAC. No *Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial* (VAHIT)<sup>102,103</sup> (no qual o valor inicial médio de HDL-c foi igual a 32 mg/dL), após um ano, o aumento de 6% do HDL-c foi acompanhado de redução de 22% da morte por DAC ou infarto do miocárdio não-fatal; a cada aumento de 5 mg/dL no HDL-c, o risco de eventos coronários diminuiu 11%. O mesmo não ocorreu no *Bezafibrate Infarction Prevention* (BIP)<sup>104,105</sup>, no qual os valores de HDL-c, que eram mais altos, foram elevados em 18%, inferindo-se que o aumento do HDL-c a partir de valores mais baixos confere maior proteção.

As vastatinas, em estudos de prevenção tanto primária (*Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study* – AFCAPS/Tex CAPS<sup>106</sup> e *West of Scotland Pravastatin Study* – WOS)<sup>107</sup> como secundária (*Cholesterol and Recurrent Events Trial* – CARE<sup>108</sup>, *Scandinavian Simvastatin Survival Study* – 4S<sup>109</sup>, *The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease* – LIPID<sup>110</sup>), também reduziram eventos cardiovasculares, mais acentuadamente quando os valores de HDL-c eram mais baixos; porém, essa relação não foi significativa<sup>4</sup>. No AFCAPS<sup>106</sup>, a redução foi igual a 45%, 44% e 15%, respectivamente, com HDL-c < 34 mg/dL, de 35 mg/dL a 39 mg/dL ou > 40 mg/dL. O *Prospective Pravastatin Pooling Project* (PPP)<sup>111</sup>, análise conjunta dos estudos WOS, CARE e LIPID, evidenciou redução semelhante de eventos cardíacos (27% e 28%) nos grupos placebo e tratado, considerando o percentil mais elevado de HDL-c em relação ao mais baixo<sup>18</sup>. No 4S, aumento de 1% do HDL-c foi associado a redução de 0,80% do risco, independentemente da redução do LDL-c<sup>112</sup>. Benefícios angiográficos e clínicos mais acentuados também foram verificados no *Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study* (LCAS)<sup>3,18,113</sup>. A associação de sinvastatina com niacina,

administrada por três anos, reduziu em 90% o risco de eventos, e cada 1% de aumento do HDL-c correspondeu a 1% de redução do risco cardiovascular (*HDL-Atherosclerosis Treatment Study – HATS*)<sup>5,18,114</sup>. Em 167 coronariopatas (média, 67 anos) em uso de vastatinas, a associação com niacina, após 12 meses, elevou o HDL-c (21%), mas não houve modificações na espessura íntima-média da carótida; o mesmo não ocorreu no grupo placebo, em que essa espessura apresentou aumento.<sup>115</sup>

Whitney e cols.<sup>116</sup> publicaram, recentemente, os resultados de um estudo angiográfico, placebo-controlado, delineado para indivíduos com HDL-c baixo. Após seis meses de manutenção de dieta fase 2 da *American Heart Association* (AHA) e prática de exercícios físicos, os pacientes com valores de HDL-c =  $34 \pm 6$  mg/dL, LDL-c =  $128 \pm 27$  mg/dL e colesterol total =  $196 \pm 31$  mg/dL foram randomizados para placebo em tratamento com associação de genfibrozila (1.200 mg/dL), ácido nicotínico (250 a 3.000 mg/dia a partir do terceiro mês) e colestiramina (16 g/dia a partir do sexto mês). Foram obtidas reduções do colesterol total (20%), do LDL-c (26%) e dos TG (50%) e aumento do HDL-c (36%). Após três anos, no grupo tratado, houve maior redução de processos obstrutivos coronarianos ( $\downarrow 0,8\%$  vs.  $\uparrow 1,4\%$ ) e de eventos cardiovasculares (12,7% vs. 26,4%).

### Inibidores da CETP

A elevação das taxas sanguíneas de HDL-c é mais acentuada por ação de inibidores da CETP, fármacos ainda não disponíveis para a clínica<sup>5,11,18</sup>. Entre eles incluem-se o JTT-705 e o torcetrapibe.

A administração de JTT-705 em coelhos dobrou os valores do HDL-c e diminuiu acentuadamente (70%) o tamanho das lesões ateroscleróticas<sup>117</sup>. Em indivíduos saudáveis, com HDL-c inferior a 45 mg/dL, a administração de JTT-705 por quatro semanas aumentou em 37% os valores do HDL-c<sup>118</sup>.

Em coelhos, o torcetrapibe reduziu significativamente a aterosclerose<sup>119</sup>. Em humanos com HDL-c < 40 mg/dL (média 33 mg/dL), na dose de 120 mg/dia, o torcetrapibe aumentou o HDL-c em 46% após quatro semanas e em 106% após oito semanas. Quando associado a 20 mg/dia de atorvastatina, o aumento foi de 61% após quatro semanas<sup>120</sup>.

### Fármacos em desenvolvimento

Encontram-se em estudo fármacos capazes de aumentar

o HDL-c por diferentes mecanismos de ação: agonistas de PPARs alfa e gama, indutores da síntese de apo AI, ativadores ou moduladores seletivos de LXR, ativadores de FXR (receptor farnesóide X/receptor de ácidos biliares), inibidores da lipase endotelial e da LH, moduladores de SRB1, e miméticos de esfingolípides<sup>11</sup>.

### Outras possibilidades

Na tentativa de elevar os níveis de HDL-c, a inibição da CETP foi induzida, em coelhos, por uma “vacina” (peptídeo sintético homólogo à seqüência de peptídeos do sítio catalítico da CETP), reduzindo em 39,6% as lesões aórticas<sup>121</sup>. Em humanos, a elevação do HDL-c foi pequena<sup>122</sup>.

A infusão de apo AI aumenta o efluxo de colesterol mediado por ABCA1. Em coelhos, repetidas infusões de apo AI inibiram a progressão da aterosclerose e diminuíram o tamanho da lesão<sup>123</sup>. Recentemente, em pacientes na fase aguda de infarto do miocárdio, Nissen e cols.<sup>124</sup> evidenciaram diminuição do volume de ateroma induzida pela administração endovenosa de apo AI Milano recombinante.

## Sumário

As HDL constituem uma classe de lipoproteínas heterogêneas e seu metabolismo é complexo, não totalmente esclarecido, particularmente nos aspectos relacionados à ação da CETP e ao catabolismo. São consideradas antiaterogênicas por promover o transporte reverso do colesterol e pelas propriedades antioxidantes, antiinflamatórias, anticoagulantes, pró-fibrinolíticas e de proteção endotelial, demonstradas *in vitro* e em animais. Estudos experimentais, clínicos, epidemiológicos e de intervenção terapêutica evidenciam a relação inversa entre sua concentração sanguínea e o desenvolvimento de DAC.

Para elevar as taxas plasmáticas de HDL-c, além das orientações relativas aos hábitos de vida (escolha adequada dos componentes da dieta, cessação do tabagismo, prática regular de exercícios aeróbicos), podem ser utilizados hipolipemiantes. Encontram-se em fase avançada de desenvolvimento medicamentos capazes de inibir a CETP. Outros fármacos com ação em diferentes pontos do metabolismo lipídico também constituem objetos de pesquisa.

## Referências

1. Kwiterovich PO. The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein and triglycerides: a current review. *Am J Cardiol*. 2000;86(Suppl):5L-10L.
2. Nofer JR, Kehrel B, Fobker M, et al. HDL and arteriosclerosis: beyond reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis*. 2002;161:1-16.
3. Chapman MJ. Are the effects of statins on HDL-cholesterol clinically relevant? *Eur Heart J Suppl*. 2004;6(Suppl C):C58-C63.
4. von Eckardstein A, Huang Y, Assmann G. Physiological role and clinical relevance of high-density lipoprotein subclasses. *Curr Opin Lipidol*. 1994;5:404-16.
5. Assmann G, Gotto AM. HDL-cholesterol and protective factors in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109:III8-14.
6. Warnick GR, Nauch M, Rifai N. Evolution of methods for measurement of HDL-cholesterol: from ultracentrifugation to homogenous assays. *Clin Chem*. 2001;47:579-96.
7. Passarelli M, Quintão ER. Metabolismo das lipoproteínas de alta densidade. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2000;6:734-43.
8. von Eckardstein A, Assmann G. Prevention of coronary heart disease by raising high-density lipoprotein cholesterol. *Curr Opin Lipidol*. 2000;11:627-37.
9. Orani JF, Vaughan AM. ABCA1 mediated transport of cellular cholesterol and phospholipids to HDL apolipoproteins. *Curr Opin Lipidol*. 2000;11:253-60.
10. Huuskonen J, Ehnholm C. Phospholipid transfer protein in lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2000;11:285-90.
11. Linsel-Nitschke, Tall A. HDL as a target treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4:193-205.

12. Wang N, Lan D, Chen W, et al. ATP-binding cassette transporters G1 and G4 mediated cellular cholesterol efflux to high-density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:9774-9.
13. Forrester JS, Makkar R, Shah PK. Increasing high-density lipoprotein cholesterol in dyslipidemia by cholesteryl ester transfer protein inhibition. An update for clinicians. *Circulation*. 2005;111:1847-54.
14. Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, et al. Identification of scavenger-receptor SRB1 as high-density lipoprotein receptor. *Science*. 1996;271:518-20.
15. Curtiss LK, Boisvert WA. Apolipoprotein E and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2000;11:243-51.
16. Moestrup SK, Kozyraki R. Cubilin, a high-density lipoprotein receptor. *Curr Opin Lipidol*. 2000;11:133-40.
17. Hammad SM, Barth JL, Knaack C, et al. Megalin acts in concert with cubilin to mediate endocytosis of high-density lipoprotein. *J Biol Chem*. 2000;275:12003-8.
18. Asheikh AA, Kuvin JT, Karas RH. High-density lipoprotein cholesterol in the cardiovascular equation: Does the "good" still count? *Atherosclerosis*. 2005;180:217-23.
19. Matsuda Y, Hirata K, Inoue N, et al. High-density lipoprotein reverse inhibitory effect of oxidized low-density lipoprotein on endothelium dependent arterial relaxation. *Circ Res*. 1993;72:1103-9.
20. Mackness MI, Durrington PN, Mackness B. How high-density lipoprotein protects against the effects of lipid peroxidation. *Curr Opin Lipidol*. 2000;11:383-8.
21. Rosenson RS, Loewe GD. Effects of lipids and lipoproteins on thrombosis and rheology. *Atherosclerosis*. 1998;140:271-80.
22. Barter PJ. Inhibition of endothelial cell adhesion molecule expression by high-density lipoprotein. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1997;24:286-7.
23. Horio T, Kohno M, Yasunari K, et al. Stimulation of endothelin-1 release by low-density and very-low-density lipoproteins in cultured human endothelial cells. *Atherosclerosis*. 1993;101:185-90.
24. Fleisher LN, Tall AR, Witte LD, et al. Stimulation of arterial endothelial cell prostacyclin synthesis by high-density lipoproteins. *J Biol Chem*. 1982;257:6653-5.
25. Sugiyama S, Kugiyama K, Matsumura T, et al. Lipoproteins regulated C-type natriuretic peptide secretion from cultured vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:1968-74.
26. Ramet ME, Ramet M, Lu Q, et al. High-density lipoprotein increase the abundance of eNOS protein in human vascular endothelial cells by increasing its half-life. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2288-97.
27. Kuvin JT, Patel AR, Sidhu M, et al. Relation between high-density lipoprotein cholesterol and peripheral vasomotor function. *Am J Cardiol*. 2003;92:275-9.
28. Resink TJ, Bochkov VN, Hahn AW, et al. Low- and high-density lipoproteins as mitogenic factors for vascular smooth muscle cells: individual, additive and synergistic effects. *J Vasc Res* 1995;32:328-38.
29. Packman CH, Rosenfeld SI, Leddy JP. High-density lipoprotein and its apolipoproteins inhibit cytolytic activity of complement. Studies on the nature of inhibitory moiety. *Biochim Biophys Acta*. 1985;812:107-15.
30. International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. Coronary heart disease: reducing the risk. The scientific background to primary and secondary prevention of coronary heart disease. A worldwide view. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 1998;8:205-71.
31. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: The second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High-Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation*. 1994;89:1329-445.
32. Executive Summary of the 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). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
33. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
34. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemia e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2001;77(Suppl III):1-48.
35. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular prevention in women. *Circulation*. 2004;109:672-93.
36. Perez-Mendez O, Bruckert E, Franceschini G, et al. Metabolism of apolipoproteins AI eAII in subjects carrying similar apo AI mutations, apo AI Milano and apo AI Paris. *Atherosclerosis*. 2000;148:317-25.
37. Bielicki JK, Oda M. Apolipoprotein AI (Milano) and apolipoprotein AI (Paris) exhibit an anti-oxidant activity distinct from that of wild-type apolipoprotein AI. *Biochemistry*. 2002;41:2089-96.
38. Daum U, Langer C, Duverger N, et al. Apolipoprotein AI (R151C) Paris is defective in activation of lecithin-cholesterol acyl-transferase but not in initial lipid binding, formation of reconstituted lipoproteins, or promotion of cholesterol efflux. *J Mol Med*. 1999;77:614-22.
39. Kuivenhoven JA, Stalenhoef AF, Hill JS, et al. Two novel molecular defects in the LCAT gene are associated with fish eye disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:294-303.
40. Brooks-Wilson A, Marcil M, Clee SM, et al. Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nat Genet*. 1999;22:336-45.
41. Austin MA, King MC, Vranizan KM, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype: a proposed genetic marker for coronary heart disease. *Circulation*. 1990;82:495-506.
42. Ashen MD, Blumenthal RS. Low HDL-cholesterol levels. *N Engl J Med*. 2005;352:1252-60.
43. Imamura H, Teshima K, Miyamoto N, et al. Cigarette smoking, high-density lipoprotein cholesterol subfractions, and lecithin-cholesterol acyltransferase in young women. *Metabolism*. 2002;51:1313-6.
44. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effect of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med*. 2003;37:283-90.
45. Denke MA, Sempos CT, Grundy SM. Excess body weight: an under recognized contributor to high blood cholesterol levels in white American men. *Arch Intern Med*. 1993;153:1093-103.
46. Schaefer E. Lipoproteins, nutrition and heart disease. *Am J Cardiol*. 2002;75:191-212.
47. Després JP, Lamarche B. Low-intensity endurance exercise training, plasma lipoproteins and the risk of coronary heart disease. *J Intern Med*. 1994;236:7-22.
48. Rimm EB, Williams P, Fosher K, et al. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *Br Med J*. 1999;319:1523-8.
49. Wash BW, Schiff I, Rosner B, et al. Effects of post menopausal estrogen replacement on lipids concentration and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 1991;325:1196-200.
50. Goerd C, Keith M, Rubins HB. Effects of phenytoin on plasma high-density lipoprotein cholesterol in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *J Clin Pharmacol*. 1995;35:767-75.
51. von Eckardstein A, Nofer JR, Assmann G. High-density lipoproteins and atherosclerosis: role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:13-27.
52. Gotto AM Jr. Low high-density lipoprotein as a risk factor in coronary heart disease: a working group report. *Circulation*. 2001;103:2213-8.
53. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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;106:3143-421.
54. Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol*. 1992;70:733-7.
55. Despres JP, Lemieux I, Dagenais GR, et al. HDL-cholesterol as a marker of

## Artigo de Revisão

- coronary heart disease: the Québec Cardiovascular Study. *Atherosclerosis*. 2000;153:263-72.
56. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Ordovas JM, et al. Factors associated with low and elevated plasma high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein AI levels in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res*. 1994;35:871-82.
  57. Austin MA, Rodriguez BL, McKnight B, et al. Low-density lipoprotein size, triglycerides and high-density lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease in older Japanese-American men. *Am J Cardiol*. 2000;86:412-6.
  58. Rubin EM, Krauss RM, Spangler EA, et al. Inhibition of early atherosclerosis in transgenic mice by human apolipoprotein AI. *Nature*. 1991;353:265-7.
  59. Badimon JJ, Badimon L, Fuster V. Regression of atherosclerotic lesions by high-density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit. *J Clin Invest*. 1990;85:1234-41.
  60. Miyasaki A, Sakuma S, Morikawa W, et al. Intravenous injection of rabbit apolipoprotein AI inhibits the progression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:1882-8.
  61. Ameli S, Hultgardh-Nilsson A, Cercek B. Recombinant apolipoprotein AI Milano reduces intimal thickening after balloon injury in hypercholesterolemic rabbits. *Circulation*. 1994;90:1935-41.
  62. Paszty C, Maeda N, Verstuyft J. Apolipoprotein AI transgene corrects apolipoprotein E deficiency-induced atherosclerosis in mice. *J Clin Invest*. 1994;94:899-903.
  63. Plump AS, Scott CJ, Breslow JL. Human apolipoprotein AI gene expression increases high-density lipoprotein E deficient mouse. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91:9607-11.
  64. Simons LD. Interrelations of lipids-lipoproteins with coronary artery disease mortality in 19 countries. *Am J Cardiol*. 1986;27:50-106.
  65. Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary heart disease: the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol*. 1988;4(Suppl A):5A-10A.
  66. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial: Risk factor changes and mortality results. *JAMA*. 1982;248:1465-77.
  67. Gordon DJ, Knoke J, Probstfield JL, et al. High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in hypercholesterolemic men. The Lipid Research Clinics Coronary Prevention Trial. *Circulation*. 1986;74:1217-25.
  68. Gordon DJ, Ekelund LG, Karon JM, et al. Predictive value of exercise test for mortality in North American men: the Lipid Research Clinics Mortality Follow-up study. *Circulation*. 1986;74:252-61.
  69. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*. 1989;79:8-15.
  70. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, et al. Triglyceride concentration and ischemic heart disease. An eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation*. 1998;97:1029-36.
  71. Cullen P, Schulte H, Assmann G. The Munster Heart Study (PROCAM): total mortality in middle aged men is increased at low total and LDL cholesterol concentrations in smokers but not in non smokers. *Circulation*. 1997;96:2128-36.
  72. De Backer G, De Bacquer D, Kornitzer M. Epidemiologic aspects of high-density lipoprotein cholesterol. *Atherosclerosis*. 1998;137(Suppl):S1-S6.
  73. Drexel H, Ammann FW, Rentsch K, et al. Relation of the level of high-density lipoprotein subfraction to the presence and extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1992;70:436-40.
  74. Giannini SD, Forti N, Gois JM, et al. Relações entre níveis de HDL-colesterol, índices de risco coronário e o grau de aterosclerose avaliado por cinecoronariografia. *Arq Bras Cardiol*. 1985;44:305-10.
  75. Shah P, Amin J. Low high-density lipoprotein level is associated with increased restenosis rate after coronary angioplasty. *Circulation*. 1992;85:1279-85.
  76. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, et al. Do ultra-low levels of low-density lipoprotein confer additional benefit to endothelium? *Am J Cardiol*. 2005;95:93-5.
  77. Nicholls SJ, Nissen SE. Strategies to promote HDL-c: an emerging therapeutic target. *Eur Heart J*. 2005;26:853-5.
  78. Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, et al. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence prognosis after coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *Eur Heart J*. 2005;26:890-6.
  79. Betteridge DJ, Morrell JM. *Clinicians' guide to Lipids and Coronary Heart Disease*. London: Chapman Hall Medical; 1988. p.156.
  80. Carrasco W, Lichtenstein AH, Welty FK, et al. Dietary restriction of saturated fat and cholesterol decreases HDL apo AI secretion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:918-24.
  81. Ginsberg H, Kris-Etherton P, Dennis B, et al. Effects of reducing dietary saturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in healthy subjects: the Delta Study Protocol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:441-9.
  82. Walden CE, Retzlaff BM, Buck BL, et al. Differential effect of National Cholesterol Education Program (NCEP) Step II Diet on HDL cholesterol, its subfractions, and apolipoprotein A-I levels in hypercholesterolemic women and men after 1 year: the beFit Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1580-7.
  83. Li Z, Otvos J, Lamon-Fava S, et al. Men and women differ in lipoprotein response to dietary saturated fatty and cholesterol restriction. *J Nutr*. 2003;133:3428-33.
  84. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. *N Engl J Med*. 1990;323:439-45.
  85. Aude Y, Agatston AS, Lopez-Jimenez F, et al. The National Cholesterol Education Program Diet vs. a diet lower in carbohydrates and higher in protein and monounsaturated fat: a randomized trial. *Arch Intern Med*. 2004;164:2141-6.
  86. Westman EC. Is a low-carb, low-fat diet optimal? *Arch Intern Med*. 2005;165:1071-2.
  87. Thornton J, Symes C, Heaton K. Moderate alcohol intake reduces bile cholesterol saturation and raises HDL cholesterol. *Lancet*. 1983;2:819-22.
  88. McConnell MV, Vavouranakis I, Wu L, et al. Effects of a single, daily alcoholic beverage on lipid and hemostatic markers of cardiovascular risk. *Am J Cardiol*. 1997;80:1226-8.
  89. Mursu J, Voutilainen B, Rissanen TH, et al. Dark chocolate consumption increases HDL cholesterol concentration and chocolate fatty acids may inhibit lipid peroxidation in healthy humans. *Free Radic Biol Med*. 2004;37:1351-9.
  90. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1992;56:320-8.
  91. Weisweiler P. Plasma lipoproteins and lipase and lecithin-cholesterol acyltransferase activities in obese subjects before and after weight reduction. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;65:969-73.
  92. Avila AL. Tratamento não farmacológico da síndrome metabólica: abordagem do nutricionista. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2004;4:652-8.
  93. Cullen P, Schulte H, Assmann G. Smoking, lipoproteins and coronary heart risk: data from the Munster Heart Study. *Eur Heart J*. 1998;19:1632-41.
  94. Panagiotakos DB, Pitsavos G, Chrysohou C, et al. Effect of leisure time physical activity on blood lipid levels: the ATTICA Study. *Coronary Artery Disease*. 2003;14:533-9.
  95. Couillard C, Despres JP, Lamarche B, et al. Effects of endurance training on plasma HDL-cholesterol levels depend on levels of triglycerides: evidence from men of the Health Risk Factors, Exercise Training and Genetics (Heritage) Family Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1226-32.
  96. Wood PD, Stefanick ML, Williams PT, et al. The effects on plasma lipoprotein of a prudent weight-reducing diet, with or without exercise, in overweight men and women. *N Engl J Med*. 1991;325:461-6.
  97. Stefanick M, Mackey S, Sheeman N, et al. Effects of diet and exercise in men and post menopausal women with low levels of HDL-cholesterol and high levels of LDL-cholesterol. *N Engl J Med*. 1988;339:12-20.
  98. Krauss WE, Houmard JA, Duscha BD, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 2002;347:1483-92.
  99. Schuler G, Hambrecht R, Schlier FC, et al. Regular physical exercise and



- low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation*. 1992;86:1-11.
100. Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJP, 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.
  101. Manninen V, Elo MO, Frick MH, et al. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA*. 1988;260:641-51.
  102. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med*. 1999;341:410-8.
  103. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VAHIT, a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1585-91.
  104. BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation*. 2000;102:21-7.
  105. Rizos E, Mikhailidis DP. Are high-density lipoprotein and triglyceride levels important in secondary prevention? Impressions from the BIP and VA-HIT trials. *Int J Cardiol*. 2002;82:199-207.
  106. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention. *JAMA*. 1998;279:1615-22.
  107. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al., for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1995;333:1301-7.
  108. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al., for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996;335:1001-9.
  109. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
  110. 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;339:1349-57.
  111. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, et al. Effects of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pooling Project. *Circulation*. 2000;102:1893-900.
  112. Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, et al. Lipoprotein changes and reduction in incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4s). *Circulation*. 1998;97:1453-60.
  113. Ballantyne CM, Herd JA, Ferlic LL, et al. Influence of low HDL on progression of coronary artery disease and response to fluvastatin therapy. *Circulation*. 1999;99:736-43.
  114. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*. 2001;345:1583-92.
  115. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, et al. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2. A double-blind placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation*. 2004;110:3512-7.
  116. Whitney E, Krasushi RA, Personius BE, et al. A randomized trial of a strategy for increasing high-density lipoprotein levels; effects on progression of coronary heart disease and clinical events. *Ann Intern Med*. 2005;142:95-104.
  117. Okamoto H, Yonemori F, Wakitami K, et al. A cholesteryl ester transfer protein inhibitor attenuates atherosclerosis in rabbits. *Nature*. 2000;406:203-7.
  118. Grooth CJ, Kuivenhoven JA, Stalenhoef AF, et al. Efficacy and safety of a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor, JTT-705, in humans: a randomized phase II dose-response. *Circulation*. 2002;105:2159-65.
  119. Morehouse LA, Sugarman ED, Bourassa PA, et al. HDL elevation by the CETP-inhibitor torcetrapib prevents aortic atherosclerosis in rabbits. *Circulation*. 2004;110(Suppl):III243.
  120. Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, et al. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL-cholesterol. *N Engl J Med*. 2004;350:1505-15.
  121. Rittershaus CV, Miller DP, Thomas LJ, et al. Vaccine-induced antibodies inhibit CETP activity in vivo and reduce aortic lesions in a rabbit model of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2106-12.
  122. Davidson MH, Maki K, Umporowicz D, et al. The safety and immunogenicity of a CETP vaccine in healthy adults. *Atherosclerosis*. 2003;169:113-20.
  123. Miyasaki A, Sakuma S, Morikawa W, et al. Intravenous injection of a rabbit apolipoprotein inhibits the progression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:1882-8.
  124. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of recombinant apo AI Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2292-300.