

## Importancia del colesterol HDL en la aterotrombosis. ¿De dónde venimos? ¿Hacia dónde vamos?

Juan José Badimón<sup>a</sup>, Carlos G. Santos-Gallego<sup>a</sup> y Lina Badimón<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Investigación de Aterotrombosis. Instituto Cardiovascular. Mount Sinai School of Medicine. Nueva York, NY. Estados Unidos.

<sup>b</sup>Centro de Investigación Cardiovascular. CSIC-ICCC. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

La relación entre los eventos cardiovasculares y las concentraciones elevadas de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) está claramente establecida gracias a numerosos ensayos clínicos. Además, la reducción del cLDL con estatinas se ha mostrado como una terapia muy eficaz en prevención tanto primaria como secundaria. No obstante, a pesar del tratamiento con estatinas, el riesgo residual de sufrir otro síndrome coronario agudo todavía permanece elevado y sigue ocurriendo un gran porcentaje de eventos cardiovasculares. Por otra parte, un creciente número de estudios ha demostrado una asociación inversa entre la concentración de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y el riesgo cardiovascular. Observaciones más recientes han apuntado a que el incremento de los valores de cHDL trae consigo un beneficio adicional a la reducción del cLDL con estatinas. Todo ello justifica centrarse en el cHDL como una nueva estrategia adicional para reducir el riesgo cardiovascular. En esta revisión describimos, en primer lugar, los estudios epidemiológicos que respaldan el cHDL como diana de tratamiento, en segundo lugar, las diferentes alternativas terapéuticas para incrementar las concentraciones de cHDL y, finalmente, los beneficios relacionados con dicha elevación.

**Palabras clave:** Lipoproteínas de alta densidad. Placa de ateroma. Fármacos. Lipoproteínas de baja densidad.

### Importance of HDL Cholesterol in Atherothrombosis: How Did We Get Here? Where Are We Going?

The association between cardiovascular events and a high low-density lipoprotein (LDL) cholesterol level has been clearly established by numerous clinical trials. Moreover, reducing the LDL-cholesterol level using statins has been shown to be highly effective in both primary and secondary prevention. Nevertheless, despite statin treatment, the residual cardiovascular risk remains high and a large number of cardiovascular events still occur. On the other hand, a growing number of studies have demonstrated that there is an inverse association between the high-density lipoprotein (HDL) cholesterol level and cardiovascular risk. The most recent observations indicate that increasing the HDL-cholesterol level confers an additional benefit to reducing the LDL-cholesterol level with statins. Together, these findings justify turning our attention to HDL-cholesterol to provide a novel additional strategy for reducing cardiovascular risk. This review article describes: firstly, epidemiological studies that endorse HDL cholesterol as a therapeutic target; secondly, the different alternative treatments available for increasing the HDL-cholesterol level; and, finally, the benefits associated with such an increase.

**Key words:** High-density lipoprotein. Atherosclerotic plaque. Drugs. Low-density lipoprotein.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) de etiología aterotrombótica es la primera causa de muerte en el mundo occidental<sup>1,2</sup>. Aunque España tiene una incidencia menor de ECV que los países del norte de Europa<sup>3</sup>, debemos tener en cuenta que los ingresos a causa de síndrome coronario agudo (SCA) sufren un incremento anual del 1,5% y nos estamos acercando a las cifras europeas<sup>4</sup>.

Nuestro grupo ha revisado recientemente en esta misma Revista<sup>5</sup> las bases bioquímicas del papel protector del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL). Por ello, aquí nos centraremos, de una manera más específica, en las evidencias que apoyan el papel protector del cHDL en la ECV y en las diversas posibilidades para incrementar sus concentraciones.

### ¿PODEMOS MEJORAR LA PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR QUE OFRECEN LAS ESTATINAS?

La reducción de las concentraciones de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) mediante estatinas produce un descenso muy sig-

Correspondencia: Dr. J.J. Badimón.  
Atherothrombosis Research Unit. The Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute.  
1 Gustave Levy Place, Box 1030. Mount Sinai School of Medicine.  
New York, NY 10029, USA.  
Correo electrónico: juan.badimon@mssm.edu

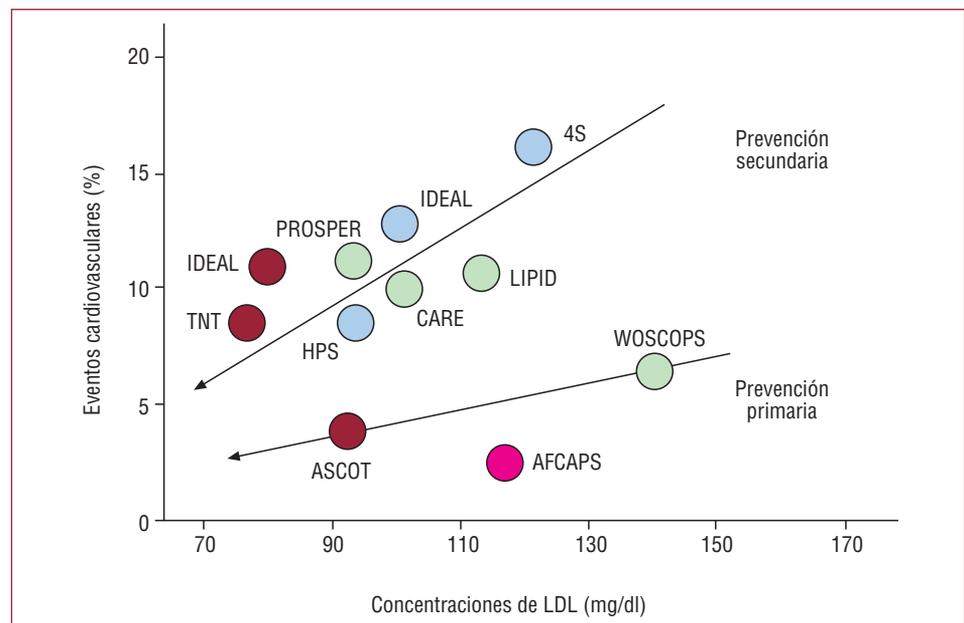
## ABREVIATURAS

ACV: accidente cerebrovascular.  
 CETP: proteína de transferencia de ésteres de colesterol.  
 cHDL: colesterol asociado a las lipoproteínas de alta densidad.  
 cLDL: colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad.  
 ECV: enfermedad cardiovascular.  
 GIM: grosor íntima-media.  
 IAM: infarto agudo de miocardio.  
 ICC: insuficiencia cardiaca.  
 TRC: transporte reverso de colesterol.

nificativo del riesgo cardiovascular. Se produjo un cambio de paradigma en el tratamiento de la ECV con la publicación del estudio 4S, que mostraba una reducción de la mortalidad total del 29% en pacientes isquémicos tratados con simvastatina<sup>6</sup>. Desde entonces, numerosos estudios han confirmado que las estatinas reducen el riesgo cardiovascular un 20-30%<sup>7-9</sup>. De hecho, un metaanálisis reciente (14 ensayos clínicos con estatinas, 90.056 pacientes, media de seguimiento de 5 años) concluyó que, por cada 40 mg/dl que disminuya el cLDL, se reducen hasta un 21% los eventos cardiovasculares<sup>10</sup>. Estas observaciones apuntaban a la posibilidad de que reducciones más intensas de cLDL podrían inducir mayores beneficios. De hecho, esta hipótesis se confirmó en estudios que emplearon dosis mayores o estatinas más potentes, como IDEAL<sup>11</sup>, TNT (Treating to New Targets)<sup>12</sup> y PROVE-IT<sup>8</sup> (fig. 1)<sup>13</sup>. Estas evidencias llevaron a postular el paradigma «*the lower, the*

*better*» (cuanto más bajos los valores de cLDL, mejor), lo que indica la necesidad de una reducción más agresiva de las concentraciones de cLDL. El estudio ASTEROID apuntó la posibilidad de que unos valores de 60 mg/dl de cLDL podían incluso llegar a reducir lesiones coronarias previamente establecidas<sup>14</sup>. Todas estas observaciones indican la necesidad de obtener unos valores de cLDL mucho más bajos que los recomendados en la actualidad.

El principal problema en la aplicación masiva de este paradigma radica en la dificultad de alcanzar unas concentraciones plasmáticas tan reducidas. Este inconveniente está claramente representado por los resultados de dos estudios, uno en Europa<sup>15</sup> y otro en Estados Unidos<sup>16</sup>, que muestran que menos del 50% de los pacientes consiguen esos objetivos. Para agravar la situación, el estudio L-TAP<sup>2</sup> indicaba que los pacientes con mayor riesgo eran los que en menor proporción alcanzaban los valores deseados de cLDL<sup>17</sup>. En segundo lugar, el riesgo residual de sufrir otro evento cardiovascular se mantiene muy elevado, incluso a pesar de tratamientos intensos con estatinas. Por ejemplo, pese a conseguir valores de cLDL de 62 mg/dl en el estudio PROVE-IT<sup>8</sup>, el riesgo residual de muerte y evento cardiovascular en pacientes isquémicos se mantenía elevado (hasta el 22,4% tras 2 años de seguimiento). Es decir, si conseguimos reducir el riesgo cardiovascular en un 20-30%, esto significa que hay un 70-80% de eventos cardiovasculares que no podemos reducir, una cifra inaceptablemente elevada. Por este motivo, la comunidad cardiológica está centrando su atención en reducir dicho riesgo residual mediante otras estrategias distintas y complementarias a las estatinas, como el incremento de las



**Fig. 1.** Reducción de eventos cardiovasculares (objetivo de valoración clínico) mediante tratamiento con estatinas. Estudios con: rojo, atorvastatina; azul, simvastatina; verde, pravastatina; rosa, lovastatina. Modificado, con permiso, de Ibañez et al<sup>13</sup>.

**TABLA 1. Resumen de los principales estudios epidemiológicos que muestran las concentraciones bajas de cHDL como factor de riesgo cardiovascular**

Estudio	Población	Métodos	Resultados
Tromsø Heart Study <sup>19</sup>	6.595 varones; edad, 20-49 años	Cribado poblacional; seguimiento, 2 años	Los valores de cHDL estaban inversamente correlacionados con el RCV. El cHDL era 3 veces superior en la predicción de RCV que el colesterol no HDL
Framingham Heart Study <sup>20</sup>	1.605 pacientes; edad, 49-82 años	16 grupos estratificados según concentraciones de cHDL y CT; seguimiento, 12 años	Los valores altos de cHDL se asociaban con incidencias inferiores de ECV para todos los valores de CT. Un aumento de cHDL de 1 mg/dl se correlacionaba con el 2-3% de descenso en el RCV
MRFIT (Multiple Risk Factor-Intervention Trial) <sup>21</sup>	5.792 varones con FRCV; edad, 35-57 años	Modificación de FRCV frente a no intervención, seguimiento de 7 años	No se produjo cambio en los valores de cHDL. No hubo diferencias significativas en la mortalidad cardiovascular
Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial <sup>22</sup>	1.808 varones con hiperlipemia; edad, 30-69 años	Dieta hipolipemiente + placebo frente a colestiramina; seguimiento, 7 años	En ambos grupos, un incremento del cHDL en 1 mg/dl conllevaba una reducción del 3,4-4,5% en los eventos cardiovasculares
Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) <sup>23</sup> Gouldbort <sup>24</sup>	19.698 voluntarios (4.559 varones analizados, 40-64 años) 8.565 varones, edad > 42 años	Seguimiento, 6 años 4 grupos estratificados por valores de cHDL y CT, seguidos durante 21 años	Los sujetos con cHDL < 35 mg/dl tienen 4 veces más RCV Los subgrupos con niveles bajos de cHDL tenían una mortalidad cardiovascular un 36% mayor que los subgrupos con niveles elevados de cHDL (incluso tras ajustar por edad y FRCV)
Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study <sup>25</sup>	12.339 participantes; edad, 45-64 años	Seguimiento, 10 años	Hay una relación inversa entre el cHDL y el RCV. La predicción de RCV de cHDL parece ser superior en mujeres que en varones

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; CT: colesterol total. ECV: enfermedad cardiovascular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; RCV: riesgo cardiovascular.

Modificada con permiso de Young et al<sup>26</sup>.

concentraciones de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL).

En conclusión, todas las evidencias apoyan que, además de la adopción de un estilo de vida más saludable, las estatinas sean la primera elección en el tratamiento de pacientes con ECV. No obstante, a pesar del tratamiento con estatinas, todavía es posible mejorar las posibilidades terapéuticas, reducir la placa<sup>18</sup> y reducir el impacto socioeconómico de esta enfermedad mediante estrategias adicionales, como el incremento del cHDL.

## ¿POR QUÉ CENTRARNOS EN ESTUDIAR EL cHDL?

### Evidencias epidemiológicas

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado una correlación inversa entre los valores de

cHDL y el riesgo cardiovascular<sup>19-26</sup> (tabla 1). Las primeras observaciones epidemiológicas se realizaron en 1950 en esquimales<sup>27</sup> y posteriormente fueron corroboradas en 1975 por los hermanos Miller<sup>28</sup>. Apenas 2 años más tarde, los estudios de Tromsø<sup>19</sup> y de Framingham<sup>29</sup> confirmaron prospectivamente que una baja concentración de cHDL predecía futuros episodios cardiovasculares, y era —junto con la relación colesterol total (CT)/cHDL— el único predictor independiente de ECV. Modernos estudios (PROCAM<sup>23</sup> en Alemania, Gouldbort<sup>24</sup> en Israel) ratifican esta relación; los individuos con cHDL < 35 mg/dl tienen una incidencia de eventos cardiovasculares 8 veces mayor que los individuos con cHDL > 65 mg/dl<sup>20</sup>. Un metaanálisis<sup>30</sup> de cuatro estudios poblacionales previos (FHS<sup>29</sup>, LRCF<sup>31</sup>, CPPT<sup>22</sup> y MRFIT<sup>21</sup>) mostró que por cada incremento de 1 mg/dl en el cHDL se producía una reducción de riesgo cardiovascular del 1,9-2,3% en los varones

y del 3,2% en las mujeres. Esta relación se mantiene incluso ante valores de cLDL bajos<sup>32</sup>. En un estudio *post hoc* del ensayo clínico TNT, incluso en pacientes con valores de cLDL inferiores a 70 mg/dl, aquellos en el quintil superior de cHDL presentaban un riesgo de eventos cardiovasculares menor que los situados en el quintil inferior ( $p = 0,03$ ).

Finalmente, estudios recientes confirman estos datos clásicos. Un nuevo subanálisis del estudio Framingham desde 1975 hasta 2003<sup>33</sup> muestra una reducción del 21% en el riesgo cardiovascular por cada 5 mg/dl de elevación del cHDL. Se observó una interacción muy importante: cuanto menores eran los valores de cLDL, mayor era el impacto protector de elevar las concentraciones de cHDL. Se trata de una observación de importancia capital en un momento como el actual, en que las guías recomiendan valores de cLDL < 70 mg/dl en pacientes isquémicos o diabéticos. Además, un estudio prospectivo confirma que, en pacientes ancianos (> 85 años), los valores bajos de cHDL y no los elevados de cLDL eran predictores de mortalidad cardiovascular<sup>34</sup>. Un subanálisis del ensayo clínico MIRACL<sup>35</sup> demuestra que un cHDL bajo predice el riesgo de eventos cardiovasculares recurrentes a corto plazo (4 meses) tras sufrir un SCA, mientras que los valores altos de cLDL no parecen ser un factor pronóstico. Para concluir, un reciente metaanálisis<sup>36</sup> de cuatro ensayos clínicos prospectivos que usaron IVUS (REVERSAL, CAMELOT, ACTIVATE, ASTEROID) demostró que, para detener la progresión de la placa o conseguir su reducción, se precisan simultáneamente tanto unas concentraciones de cLDL < 87,5 mg/dl como una elevación > 7,5% en los valores de cHDL.

Esta relación inversa entre cHDL y riesgo cardiovascular adquiere radical importancia al constatar la enorme prevalencia de las concentraciones bajas de cHDL en la población; se trata de la alteración del perfil lipídico más frecuente en la ECV prematura<sup>37</sup>. En un reciente estudio sobre pacientes ( $n = 231.986$ ) hospitalizados con ECV<sup>38</sup>, aproximadamente la mitad de ellos tenía concentraciones bajas de cLDL (< 100 mg/dl), pero el 50% tenía un cHDL < 40 mg/dl y únicamente un 10% tenía un cHDL > 60 mg/dl. Asimismo, es un componente por definición del síndrome metabólico (que tiene una prevalencia del 23,7% entre los mayores de 20 años en Estados Unidos)<sup>39</sup>. Todas estas observaciones apoyan claramente los beneficios clínicos derivados de un tratamiento conjunto de los valores de cLDL y cHDL.

### Evidencias preclínicas

En 1968 Glomset postuló que el cHDL facilita el retorno del colesterol desde los tejidos periféri-

cos hasta el hígado, para allí ser eliminado a través de la bilis y las heces<sup>40</sup>, un proceso que denominó transporte reverso de colesterol (TRC). En 1973 Ross y Glomset propusieron que el TRC podía ser un mecanismo protector frente a la aterosclerosis<sup>41</sup>. No obstante, no había datos experimentales sólidos que confirmaran las evidencias epidemiológicas y el tema fue objeto de controversia durante varios años. Nuestro grupo fue el primero en demostrar en un modelo experimental de aterosclerosis de conejo que la administración de cHDL no sólo produce inhibición, sino que consigue regresión de la lesión aterosclerótica y su contenido lipídico<sup>42,43</sup>. Esta hipótesis se confirmó con animales transgénicos, en los que la sobreexpresión de apo-A1 (la principal apolipoproteína componente del cHDL) inhibe la progresión de aterosclerosis, e incluso consigue la regresión de aterosclerosis en ratones<sup>44,45</sup>. De manera inversa, los ratones *knock-out* para apo-A1 desarrollan aterosclerosis de manera más grave y acelerada que los *wild-type*<sup>46</sup>. Se ha demostrado recientemente que el cHDL tiene efectos beneficiosos diferentes del TRC (fig. 2); dado que este tema escapa al objetivo del presente artículo, remitimos al lector a excelentes revisiones al respecto<sup>47</sup>.

### Evidencias clínicas

Se han llevado a cabo numerosos ensayos clínicos para constatar los efectos de la elevación del cHDL mediante diversos fármacos. La tabla 2 ofrece un resumen sucinto de ellos sin ánimo exhaustivo<sup>48-86</sup>.

### ESTRATEGIAS PARA ELEVAR LAS CONCENTRACIONES DE cHDL

Así pues, la doble estrategia de disminuir las concentraciones de cLDL e incrementar las de cHDL es la idónea en la prevención de ECV (fig. 3). ¿Por qué no nos hemos centrado hasta ahora en subir el cHDL? Básicamente porque no teníamos fármacos capaces de subir el cHDL sin efectos adversos, sólo medidas no farmacológicas y un medicamento eficaz como la niacina pero con graves problemas de tolerabilidad. A continuación revisaremos someramente las terapias disponibles en la actualidad para elevar los valores de cHDL.

### Medidas no farmacológicas

La tabla 3 resume los efectos beneficiosos de las siguientes medidas:

- El ejercicio aeróbico frecuente aumenta el cHDL aproximadamente un 5%<sup>87-89</sup>. Este efecto es precoz (en menos de 2 meses)<sup>86</sup> y parece ligado a la frecuencia, la intensidad y la duración del ejercicio.

**TABLA 2. Resumen de los principales ensayos clínicos aleatorizados de fármacos que modifican las concentraciones de cHDL, con objetivos clínicos tanto directos como indirectos de imagen**

Estudio	Fármaco	Pacientes que reciben tratamiento/total de pacientes del estudio (%)	↑ cHDL (%)	Seguimiento (años)	Pronóstico
<b>Ácido nicotínico</b>					
Estudios de eventos clínicos					
CDP, 1975 <sup>48</sup>	Niacina	1.119/8.341 (13,4)	NR	6	↓ 15% IAM no mortales
Seguimiento CDP, 1986 <sup>49</sup>	Niacina	1.119/8.341 (13,4)	NR	15	↓ 11% muerte
Estocolmo, 1988 <sup>50</sup>	Niacina + clofibrato	279/555 (50,3)	NR	5	↓ 26% muerte, ↓ 36% muerte CV
HATS, 2001 <sup>51</sup>	Niacina + simvastatina	38/160 (23,8)	26	3	↓ 90% muerte-IAM-ACV-revascularización
AFREGS, 2005 <sup>52</sup>	Niacina + gemfibrozilo + colestiramina	71/143 (49,7)	36	2,5	↓ 13% objetivo combinado angina-IAM-AIT-ACV-muerte-revascularización
Estudios de imagen					
CLAS I, 1987 <sup>53</sup>	Niacina + colestipol	94/188 (50)	37	2	↓ aterosclerosis coronaria
CLAS II, 1990 <sup>54</sup>	Niacina + colestipol	75/138 (54,3)	37	4	↓ aterosclerosis coronaria
FATS, 1990 <sup>55</sup>	Niacina + colestipol	48/146 (32,9)	43	2,5	↓ aterosclerosis; ↓ objetivo secundario (muerte, IAM, revascularización)
CLAS Fem, 1991 <sup>56</sup>	Niacina + colestipol	80/162 (49,4)	38	2	↓ aterosclerosis femoral
CLAS IMT; 1993 <sup>57</sup>	Niacina + colestipol	39/78 (50)	38	4	↓ GIM carotídeo (también observada a 1 y 2 años)
SCRIP, 1994 <sup>58</sup>	Niacina + colestipol + gemfibrozilo + lovastatina	145/300 (48,3)	12	4	↓ aterosclerosis coronaria; ↓ formación de nuevas lesiones coronarias
ARBITER 2, 1994 <sup>59</sup>	Niacina + estatina	87/167 (52,1)	21	1	Sin progresión de aterosclerosis (GIM carotídeo)
ARBITER 3, 1996 <sup>60</sup>	Niacina + estatina	87/167 (52,1)	23	2	↓ GIM carotídeo
ARBITER 6, 2009 <sup>61</sup>	Niacina + estatina frente a ezetimiba + estatina	187/336 (55,6), sólo 208 presentaban estudio a los 14 meses	18,4	14 meses	↓ GIM carotídeo
Lee, 2009 <sup>62</sup>	Niacina + estatina	71	23	1	↓ área de pared carotídea en RM
NIA plaque <sup>63</sup>	Niacina + estatina	145	6	1,5	Sin cambio en el volumen de pared carotídea (RM)
<b>Fibratos</b>					
Estudios de eventos clínicos					
Newcastle, 1971 <sup>64</sup>	Clofibrato	244/497 (49,1)	NR	5	↓ 33% IAM
Edimburgo, 1971 <sup>65</sup>	Clofibrato	350/717 (48,8)	NR	6	↓ 62% muerte; ↓ 53% IAM
CDP, 1975 <sup>48</sup>	Clofibrato, 1,6 g	1.103/8.341 (13,2)	NR	6	↓ no significativa (9%) de IAM o muerte CV (p > 0,05)
Ensayo Cooperativo WHO, 1978 <sup>66</sup>	Clofibrato, 1,6 g	5.331/15.745 (33,9)	NR	5,3	↑ mortalidad (47%); ↓ 20% incidencia ECV (debido a ↓ 25% en IAM no mortal)
Seguimiento WHO, 1984 <sup>67</sup>	Clofibrato, 1,6 g	5.331/15.745 (33,9)	NR	13	↑ 11% muerte (p > 0,05)
HHS, 1987 <sup>68</sup>	Gemfibrozilo, 1.200 mg	2.051/4.081 (50,3)	11	5	↓ 34% IAM no mortal o muerte CV
VA-HIT, 1999 <sup>69</sup>	Gemfibrozilo, 1.200 mg	1.264/2.531 (49,9), LDL < 140, HDL < 40	6	5,1	↓ 22% IAM no mortal o muerte CV
BIP, 2000 <sup>70</sup>	Bezafibrato, 400 mg	1.548/3.090 (50,1), CT 180-250, HDL < 35	18	6,2	↓ no significativa 9% IAM no mortal o muerte CV (p = 0,27)
LEADER; 2002 <sup>71</sup>	Bezafibrato, 400 mg	783/1.568 (46,9)	11	5	↓ no significativa 4% ECV + ACV (p > 0,05); ↓ 40% IAM no mortal (objetivo secundario)
FIELD, 2005 <sup>72</sup>	Fenofibrato, 200 mg	4.895/9.795 (50)	1,2	5	↓ no significativa de muerte CV o IAM no mortal (p > 0,05); ↑ 19% mortalidad (p > 0,05)
Estudios de imagen					
BECAIT, 1996 <sup>73</sup>	Bezafibrato	42/92 (45,7)	9	5	↓ progresión de aterosclerosis
LOCAT, 1997 <sup>74</sup>	Gemfibrozilo	197/395 (49,9)	21	2,7	↓ progresión de aterosclerosis

(Continúa en página siguiente)

**TABLA 2. Resumen de los principales ensayos clínicos aleatorizados de fármacos que modifican las concentraciones de cHDL, con objetivos clínicos tanto directos como indirectos de imagen (continuación)**

Estudio	Fármaco	Pacientes que reciben tratamiento/total de pacientes del estudio (%)	↑ cHDL (%)	Seguimiento (años)	Pronóstico
DAIS, 2001 <sup>75</sup>	Fenofibrato	207/418 (49,5)	8	3	↓ progresión de aterosclerosis en pacientes con DM
Inhibidores de la CETP					
ILLUMINATE, 2007 <sup>76</sup>	Torcetrapib + atorvastatina	7.533/15.067 (50)	72	1	↑ eventos CV (25%, p = 0,001); ↑ muerte (58%)
ILLUSTRATE, 2007 <sup>77</sup>	Torcetrapib + atorvastatina	591/1.188 (49,7)	61	2	Sin ↓ progresión de aterosclerosis coronaria (IVUS)
RADIANCE 1, 2007 <sup>78</sup>	Torcetrapib + atorvastatina	450/904 (49,8)	54	2	Sin ↓ progresión en aterosclerosis carotídea (GIM)
RADIANCE 2, 2007 <sup>79</sup>	Torcetrapib + atorvastatina	377/752 (50)	63	1,8	Sin cambio en GIM máximo
Infusión de apo-A1					
Apo-A1 Milano, 2003 <sup>80</sup>	ETC-216 (apo-A1 <sub>Milano</sub> + fosfolípidos)	45/57 (78,9)	NR	5 semanas	↓ volumen de ateroma coronario (IVUS)
ERASE, 2007 <sup>81</sup>	HDL reconstituido (CLS-111)	111/183 (60,7)	NR	6 semanas	No se modifica volumen de ateroma coronario en IVUS
PPAR $\gamma$					
PROACTIVE, 2005 <sup>84</sup>	Pioglitazona	2.605/5.238 (49,7)	9	34 meses	Sin ↓ objetivo primario (muerte-IAM-ACV-amputación-revascularización) pero sí el secundario (↓ muerte-IAM-ACV)
PERISCOPE, 2008 <sup>82</sup>	Pioglitazona + estatinas frente a glimepirida + estatinas	270/543 (49,8)	13,9	1,5	↓ volumen de ateroma coronario (IVUS)
CHICAGO, 2008 <sup>85</sup>	Pioglitazona	175/361 (48,5)	6	72 semanas	↓ progresión GIM carotídeo
Inhibidores de receptores cannabinoides					
STRADIVARIUS, 2009 <sup>83</sup>	Rimonabant	422/839 (50,2)	22,4	1,5	Sin ↓ volumen de ateroma coronario (IVUS)

ACV: accidente cerebrovascular; AFREGS: Armed Forces Regression Study; AIT: accidente isquémico transitorio; ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol; apo-A1: apolipoproteína A1; BECAIT: Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial; BIP: Bezafibrate Infarction Prevention Study; CDP: Coronary Drug Project; cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; CHICAGO: Carotid Intima-Media Thickness in Atherosclerosis Using Pioglitazone; CLAS: Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study; CLAS Fem: grupo de pacientes con aterosclerosis femoral dentro del estudio CLAS; CLAS IMT: grupo de pacientes seguidos con GIM dentro del estudio CLAS; CV: cardiovascular; DAIS: Diabetes Atherosclerosis Intervention Study; ECV: enfermedad cardiovascular; GIM: grosor íntima-media; ERASE: Effect of rHDL on Atherosclerosis-Safety and Efficacy Trial; FATS: Familial Atherosclerosis Treatment Study; FIELD: Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study; HATS: HDL-Atherosclerosis Treatment Study; HHS: Helsinki Heart Study; IAM: infarto agudo de miocardio; ILLUMINATE: Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events; ILLUSTRATE: Investigation of Lipid Level Management Using Coronary Ultrasound to Assess Reduction of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation Trial; IVUS: ultrasonido intravascular; LEADER: Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction Trial; LOCAT: Lipid Coronary Angiography Trial; NIA plaque: identificador de ensayo clínico NCT00127218 (el estudio NIA Plaque ha sido presentado como comunicación oral en el Congreso de la Asociación Americana del Corazón –AHA–, Orlando, 14-18 de noviembre de 2009, pero todavía no ha sido publicado); NR: no comunicado; PERISCOPE: Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation; PROACTIVE: PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events; RADIANCE: Rating Atherosclerotic Disease Change by Imaging with a New CETP Inhibitor Trial; RM: resonancia magnética; SCRIP: Stanford Coronary Risk Intervention Project; STRADIVARIUS: Strategy to Reduce Atherosclerosis Development Involving Administration of Rimonabant—The Intravascular Ultrasound Study; VA-HIT: Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial; WHO: Organización Mundial de la Salud.

Modificado con permiso de Singh et al<sup>86</sup>.

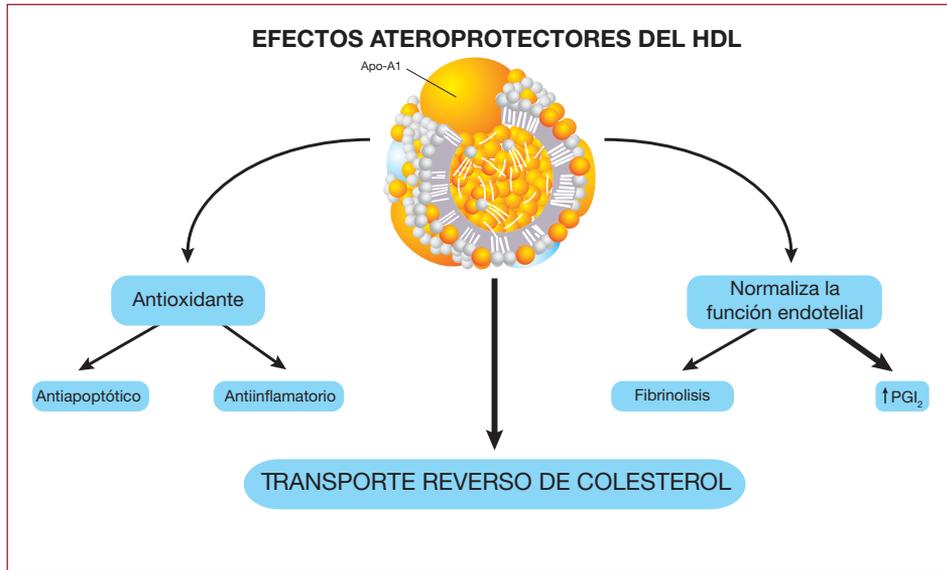
– Abandono del hábito tabáquico: incrementa los valores de cHDL en 5 mg/dl<sup>90,91</sup>, incluso en plazos tan cortos como 2 semanas después del cese.

– Pérdida de peso: un reciente metaanálisis ha demostrado que en pacientes obesos la pérdida de cada kilogramo de peso se asocia a un incremento del cHDL de 0,35 mg/dl<sup>92</sup>.

– El consumo de cantidades moderadas de alcohol (30-40 g diarios; se recomienda 2 bebidas en varones y 1 en mujeres) incrementa las concentra-

ciones de cHDL un 5-15% y disminuye el riesgo cardiovascular<sup>93-95</sup>. Aparentemente el alcohol etílico *per se* causa el ascenso, por lo que cualquier bebida alcohólica podría elevarlo<sup>95</sup>. No obstante, los beneficios deben sopesarse con los riesgos de su consumo antes de recomendar la ingesta de alcohol.

– Factores dietéticos: las dietas ricas en ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados (pescado azul, frutos secos, aceite de oliva) elevan los valores de cHDL y reducen el riesgo cardiovascular<sup>96</sup>. El



**Fig. 2.** Efectos ateroprotectores del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL). Modernos estudios apuntan a que los efectos beneficiosos del cHDL no solamente están mediados por el transporte reverso del colesterol, sino también por sus efectos antioxidantes, antiagregantes, antiinflamatorios y de mejora de la función endotelial<sup>47</sup>.

**TABLA 3.** Resumen del efecto de las principales intervenciones terapéuticas no farmacológicas en las concentraciones de cHDL

Intervención terapéutica	Incremento en concentraciones de cHDL (%)	Mecanismo de acción
Ejercicio aeróbico	5-10	↑ pre-β-cHDL, LPL, TRC; ↑ subpoblaciones ateroprotectoras
Cese de hábito tabáquico	5-10	↑ LCAT, LPL y TRC; ↓ CETP
Pérdida de peso	0,35 mg/dl por cada kg perdido	↑ LCAT, LPL y TRC
Consumo de alcohol	5-15	↑ ABCA1, apo-A1, paroxonasa, ↓ CETP
Dieta (ácidos grasos poliinsaturados)	0-15	Mejora <i>ratio</i> cLDL/cHDL; ↑ subpoblaciones ateroprotectoras

ABCG1: *cassette* transportador G1 que se une al adenosintrifosfato; apo-A1: apolipoproteína A1; CETP: proteína de transferencia de ésteres de colesterol; cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; LCAT: aciltransferasa lecitina-colesterol; LPL: lipoproteinlipasa; TRC: transporte reverso de colesterol.

Modificado con permiso de Singh et al<sup>86</sup>.

consumo de ácidos grasos saturados reduce el potencial antiinflamatorio del cHDL, mientras que los ácidos poliinsaturados mejoran dicho potencial<sup>97</sup>.

### Medidas farmacológicas «clásicas»

#### Estatinas

Las estatinas elevan el cHDL un 5-10%<sup>86</sup> (la rosuvastatina es la que induce unos incrementos mayores de cHDL<sup>98</sup>) al aumentar la síntesis de apo-A1<sup>99</sup> y disminuir la actividad de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP). Los efectos de las estatinas en el cHDL dependen de los valores iniciales de éste; se obtiene un efecto más marcado cuanto menores son los valores iniciales del cHDL.

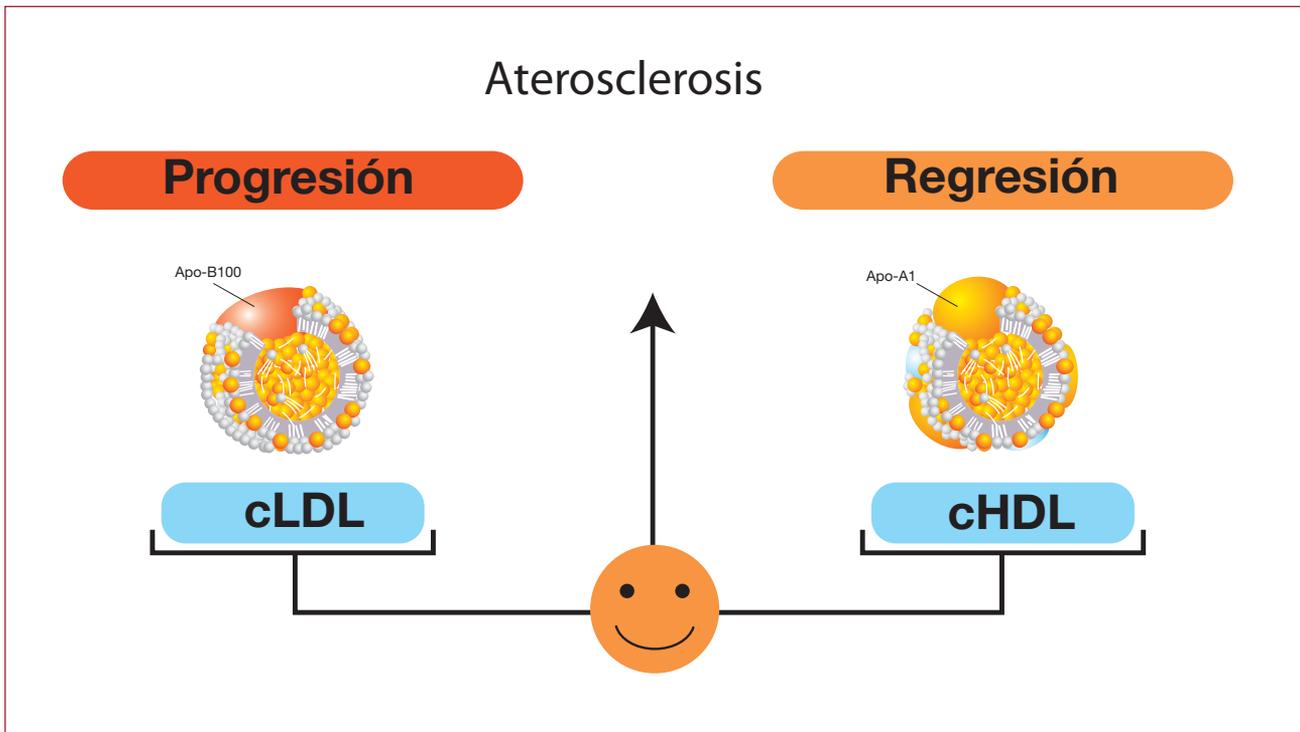
#### Niacina/ácido nicotínico

La niacina fue el primer fármaco hipolipemiente que demostró un efecto favorable en los lípidos plasmáticos (Altschul la estudió ya en los años cincuenta) y el primero en disminuir el tamaño de los

xantomas tendinosos y reducir las complicaciones cardiovasculares de la aterosclerosis.

La niacina reduce la captación del cHDL por el hígado (holopartícula)<sup>5,100</sup> y la cantidad de apo-A1 extraída, lo que da lugar a partículas de cHDL ricas en apo-A1 (muy eficientes en el TRC). También reduce la actividad de la CETP y la lipólisis y la liberación de ácidos grasos hacia el hígado, con la consiguiente disminución en la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Es el tratamiento más efectivo para elevar el cHDL (20-35%); reduce el CT un 10-15%, el cLDL un 15-20%, los triglicéridos (TG) un 30-50% y es el único que reduce la Lp(a) (29-35%).

Varios ensayos clínicos han demostrado que la niacina reduce uniformemente los eventos cardiovasculares y la progresión de la aterosclerosis. Los resultados de los ensayos clínicos con niacina se resumen en la tabla 2. Para confirmar la hipótesis de si añadir niacina a pacientes isquémicos con cHDL bajo ya tratados con estatinas reduce los eventos cardiovasculares clínicos, se está realizando el ensayo clínico AIM-HIGH (se espera que finalice en



**Fig. 3.** Tratamiento óptimo para la aterosclerosis. Reducir las concentraciones de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) o subir las de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) desplaza el fiel de la balanza hacia la «regresión» de la lesión. Por ello, el mejor tratamiento contra la enfermedad arteriosclerótica es la combinación de ambas estrategias.

2011). La combinación de estatinas y niacina sí ha demostrado mejorar los objetivos de valoración de imagen, tanto en los estudios ARBITER 3<sup>60</sup> y 6<sup>61</sup> como en un reciente estudio en que reduce las placas de ateroma carotídeas evaluadas mediante resonancia magnética<sup>62</sup>.

La niacina tiene una alta tasa de efectos secundarios. El fundamental es el *flushing* o sofoco (hasta en el 80% de los pacientes), una combinación de rubor, calor y picor que empieza en la cara y puede extenderse a brazos y cuerpo; suele empezar entre 30 y 120 min tras la administración del fármaco y dura aproximadamente media hora. La frecuencia y la intensidad del sofoco llegan a afectar en gran manera el cumplimiento terapéutico. Se puede minimizar con una titulación lenta de la dosis de niacina, tomando aspirina media hora antes, evitando las comidas picantes o calientes y tomando simultáneamente algo de comida baja en calorías.

### Fibratos

Son agonistas de los receptores activados de proliferación de peroxisomas alfa (PPAR $\alpha$ ). Incrementan la expresión de apo-A1, apo-A2 y lipoproteinlipasa y reducen la apo-C3 y la actividad de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP)<sup>101</sup>. Reducen los valores de VLDL al aumentar la oxidación de ácidos grasos en el hígado, reducir la lipogénesis y

favorecer la captación de ácidos grasos por el músculo. Aumentan la concentración de cHDL un 10-20% y reducen los valores de TG un 20-50% y de cLDL un 10-15%. El fenofibrato y el bezafibrato disminuyen más el cLDL, mientras que el gemfibrozilo reduce más los TG. Su impacto depende de los valores lipídicos basales; las elevaciones de cHDL son más marcadas cuando las concentraciones basales de TG están elevadas que cuando están bajas<sup>101</sup>.

En estudios de imagen (objetivo indirecto), tanto el gemfibrozilo<sup>74</sup> y el bezafibrato<sup>73</sup>, en sujetos con cHDL bajo, como el fenofibrato, en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>75</sup>, han demostrado reducir la progresión de arteriosclerosis coronaria.

Sin embargo, sí parece haber diferencias entre los fibratos en los estudios con objetivos de valoración clínica. Dos estudios (Helsinki Heart Study<sup>68</sup> y VA-HIT<sup>69</sup>) demuestran que el gemfibrozilo reduce significativamente los eventos cardiovasculares; sin embargo, el bezafibrato<sup>70,71</sup> y el fenofibrato<sup>72</sup> no han demostrado una disminución del riesgo cardiovascular e incluso hay diversos estudios que muestran que el clofibrato aumenta la mortalidad general<sup>67</sup>.

### Tiazolidinedionas

Indicadas en el tratamiento de la DM2, son agonistas de los PPAR $\gamma$  que actúan aumentando la sensibilidad a la insulina en el tejido graso y el hígado.

**TABLA 4. Resumen de las principales intervenciones farmacológicas en el cHDL**

Fármaco	Incremento de cHDL (%)	Efectos secundarios
Ácido nicotínico	20-30	<i>Flushing</i> , prurito, náuseas, vómitos. Aumenta GOT/GPT/LDH/ácido úrico/glucemia. Hepatotoxicidad, arritmias
Fibratos	10-20	Náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, cefalea. Aumenta GOT/GPT/CK. Miopatía, hepatitis, coleditiasis, pancreatitis
Estatinas	5-10	Mialgias, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea. Aumenta GOT/GPT/CK. Miopatía, hepatitis, citopenia, pancreatitis, fotosensibilidad
Rimonabant	5-10	Náuseas, vómitos, diarrea, artralgias, faringitis. Ansiedad, depresión, toxicidad del sistema nervioso central, mareo
Tiazolidinedionas	5-10	Mialgia, cefalea, fatiga, sinusitis, urticaria. Insuficiencia cardíaca. Hepatotoxicidad (troglitazona). Aumento de riesgo cardiovascular (rosiglitazona)

cHDL: colesterol asociado a las lipoproteínas de alta densidad; CK: creatinina; GOT: transaminasa glutámico-oxalacético (también denominada aspartato aminotransferasa [AST]); GPT: transaminasa glutámico-pirúvico (también denominada alaninaminotransferasa [ALT]). Modificado con permiso de Singh et al<sup>86</sup>.

Favorecen la captación de glucosa y disminuyen tanto su producción hepática como la concentración de ácidos grasos libres circulantes. Tanto la pioglitazona como la rosiglitazona han demostrado una actividad hipoglucemiante similar (ambas disminuyen la hemoglobina glucosilada un 1,5%); no obstante, la pioglitazona es superior en cuanto a los efectos cardiovasculares tanto por su perfil lipídico (incrementa el cHDL un 10%, reduce en mayor cuantía los TG y no altera el cLDL; mientras que la rosiglitazona eleva el cLDL un 10%<sup>102</sup>) como por los resultados de los estudios. Recientemente se han publicado dos ensayos clínicos con efectos positivos en objetivos de valoración de imagen: la pioglitazona en PERISCOPE<sup>82</sup> retrasó la progresión de la aterosclerosis coronaria (medida por IVUS) y en CHICAGO<sup>85</sup> redujo la progresión del grosor íntima-media (GIM) carotídeo. En el estudio PROACTIVE<sup>84</sup> con 5.238 sujetos con DM2, la pioglitazona no redujo el objetivo primario clínico (muerte, infarto agudo de miocardio [IAM], accidente cerebrovascular [ACV], necesidad de revascularización o de amputación de extremidades inferiores), pero sí el objetivo secundario especificado *a priori* (muerte, IAM, ACV) en un 16%. PROACTIVE ha sido muy criticado por incluir en su objetivo primario revascularizaciones y amputaciones (cuya indicación puede variar según los centros).

Los efectos secundarios de las glitazonas son ampliamente conocidos, como el incremento del riesgo de fracturas y de retención hídrica en el organismo (pueden desencadenar insuficiencia cardíaca). El metaanálisis de Lincoff<sup>103</sup> sobre la pioglitazona, con 19 estudios y 16.390 pacientes, fue el primero en mostrar que si bien parece reducir el riesgo cardiovascular en un 18%, asimismo aumentaba el riesgo de insuficiencia cardíaca (ICC) grave. Por su parte, la rosiglitazona no sólo produce ICC, sino que aumenta el riesgo de IAM<sup>104,105</sup>.

Por otra parte, el rimonabant era el primer inhibidor selectivo del receptor cannabinoide tipo 1

(localizado principalmente en el hipotálamo pero también en los músculos, el tejido graso y el aparato digestivo). Merced a sus marcadas propiedades anorexígenas, conseguía descensos de peso del 5% (tras restar el efecto de la dieta), de perímetro abdominal de hasta 4 cm y de grasa subcutánea. Respecto al perfil lipídico, carecía de efecto en el cLDL, pero incrementaba el cHDL un 10% y reducía los TG un 15%<sup>106-108</sup>, sólo un 50% de estas variaciones lipídicas era debido a la pérdida de peso. No obstante, en el estudio STRADIVARIUS<sup>83</sup> no modificó el GIM carotídeo. Dados sus efectos psiquiátricos adversos (depresión, ansiedad y riesgo de suicidio)<sup>109</sup>, se ha retirado del mercado.

En la tabla 4 se resumen los principales efectos secundarios de estos fármacos.

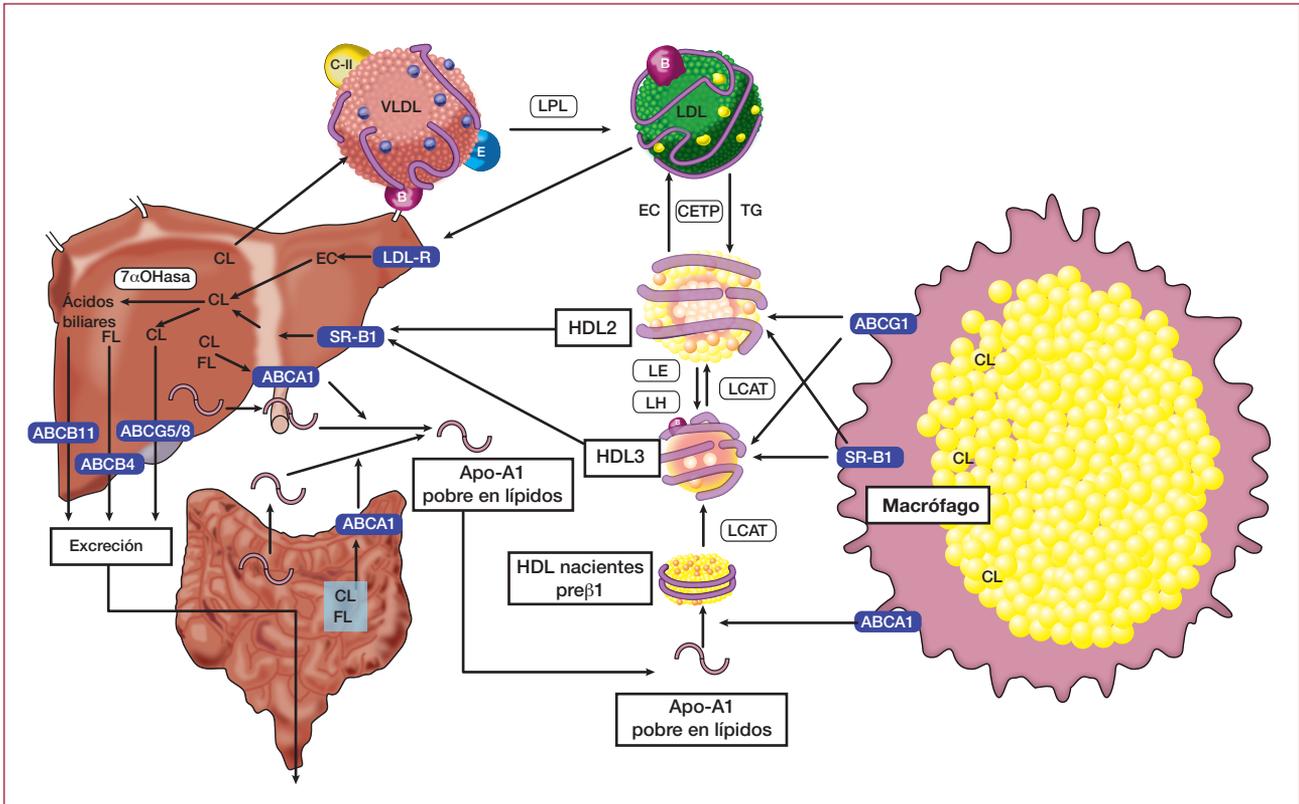
## Nuevas posibilidades

### *Niacina de liberación prolongada/laropiprant*

La unión de la niacina al receptor GPR109A en las células de Langerhans de la piel libera prostaglandina D2 (PGD2), cuyos efectos vasodilatadores causan *flushing*. La adición de laropiprant (inhibidor de DP1, el receptor de PGD2) a la niacina de liberación prolongada reduce el *flushing* hasta un 74% sin afectar al perfil lipídico<sup>110</sup>. Dicha combinación está aprobada en Europa, pero no en Estados Unidos, pues la FDA está esperando los resultados del ensayo clínico HPS2-THRIVE (se esperan para 2013) para comprobar si la adición de esta combinación al tratamiento estándar con estatinas reduce los eventos cardiovasculares en pacientes isquémicos.

### *Inhibidores de la CETP*

La CETP cataliza la transferencia de ésteres de colesterol (EC) de HDL a LDL-VLDL a cambio de TG<sup>100</sup>. En Japón, en 1989, se describió a individuos con cifras extraordinariamente elevadas de



**Fig. 4.** Metabolismo del colesterol asociado a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y el transporte reverso de colesterol (TRC). Apo-A1 se sintetiza en el hígado y el intestino donde, a través del transportador ABCA-1, recibe una pequeña cantidad de fosfolípidos (FL) y se transforma en apo-A1 pobre en lípidos. En la circulación periférica recibe colesterol libre (CL) a través de ABCA-1 (HDL naciente, con migración preβ1). Mediante la acción de la enzima LCAT, el CL pasa a ésteres de colesterol (EC), y así se transforma en cHDL maduro esférico (HDL3 y HDL2). Dicho cHDL maduro recibe colesterol de los tejidos periféricos a través de SR-B1 o de ABCG1, aumentando su tamaño y su contenido de EC. El TRC se completa por dos vías: a) captación hepática de cHDL maduro a través de SR-B1, y b) la CETP cataliza la transferencia de EC a colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), los cuales a su vez serán captados por el hígado a través del receptor para LDL (LDL-R). Finalmente, desde el hígado el colesterol se excreta por la bilis al intestino.

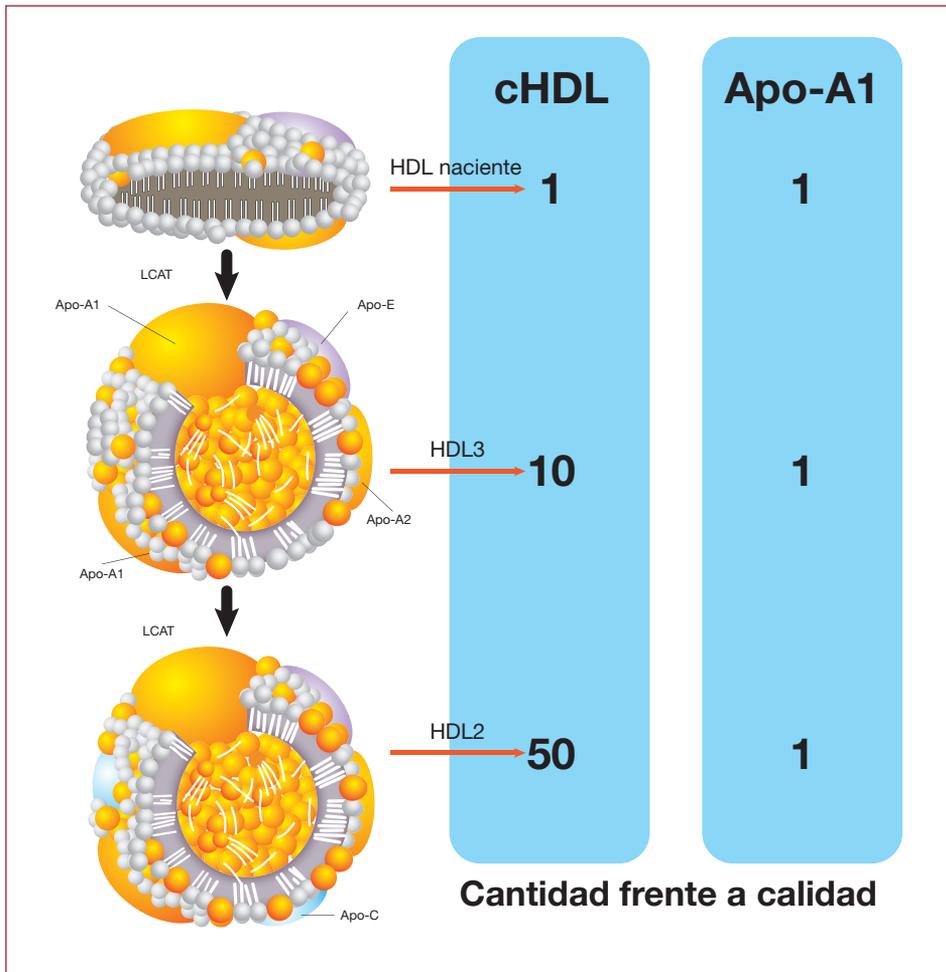
cHDL debido a una baja actividad de la CETP<sup>11</sup>. Esta estrategia aparentemente tan prometedora de incrementar el cHDL mediante la inhibición farmacológica de la CETP se vio inesperadamente truncada cuando, en el estudio ILLUMINATE<sup>76</sup>, el torcetrapib mostró un incremento significativo de eventos cardiovasculares y de mortalidad, pese a incrementos de cHDL del 72% y descensos de cLDL del 25%. Los estudios de imagen demostraron resultados muy concordantes: tanto IVUS (ILLUSTRATE<sup>77</sup>) como GIM carotídeo (RADIANCE 1<sup>78</sup> y RADIANCE 2<sup>79</sup>) mostraron tasas similares de aterosclerosis entre torcetrapib y placebo; de hecho, los objetivos secundarios mostraron progresión de aterosclerosis con torcetrapib. A pesar del fracaso del torcetrapib, hay otros dos inhibidores de la CETP, el anacetrapib<sup>112</sup> y el dalcetrapib<sup>113</sup>, actualmente en desarrollo, con buenos resultados.

Existen dos hipótesis plausibles para explicar el fracaso del torcetrapib:

– Efectos *off-target*: el torcetrapib *per se* tiene un efecto tóxico no relacionado con la inhibición

de la CETP, pues eleva la presión arterial media 4,6 mmHg (en algunos pacientes hasta 15 mmHg) e incrementa las concentraciones de sodio, bicarbonato y aldosterona, efectos que parecen ser debidos a la toxicidad suprarrenal y la activación del sistema angiotensina-aldosterona<sup>76</sup>. De hecho, el anacetrapib y el dalcetrapib incrementan el cHDL un 139% sin afectar a la presión arterial.

– Generación de partículas de cHDL ineficaces. Significado de las cifras de cHDL frente a valores de apo-A1. Una de las hipótesis usadas para explicar el fracaso del torcetrapib es la posibilidad de que este agente generase una partícula de HDL ineficaz para el TRC a pesar de los elevados valores de cHDL que presentaban estos pacientes. La gran importancia entre la calidad y la cantidad de las partículas de cHDL se representa en la figura 4, que presenta la síntesis y la maduración metabólica de la partícula de cHDL<sup>100</sup>. Las partículas de cHDL naciente contienen proporcionalmente mucha apo-A1 y poco colesterol; por lo tanto, son muy efectivas para el TRC. Mediante su maduración metabólica, la partícula de cHDL incrementa



**Fig. 5.** Cantidad frente a calidad de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL). Esta figura representa la maduración metabólica de las HDL. Nótese que una misma partícula de HDL puede dar unos valores diferentes de cHDL. La HDL naciente (inmadura) contiene en proporción relativa, mucha apo-A1 (en este ejemplo, 1 unidad arbitraria) y poco colesterol (en este ejemplo, 1). Conforme va madurando, va acumulando cada vez más colesterol (50 unidades para HDL2, en este ejemplo), manteniendo idéntica la cantidad de apo-A1 (1 unidad). Cuando en la clínica medimos los valores de HDL, estamos midiendo cHDL total (en el ejemplo, para HDL2 sería 50). No obstante, el torcetrapib genera partículas grandes de HDL, sobrecargadas de colesterol (es decir, en el análisis ofrecen cifras muy elevadas de cHDL), pero ineficaces para el transporte reverso de colesterol (pues los valores de apo-A1 se mantienen iguales). Esta observación es la que se ha barajado para justificar los resultados del estudio ILLUMINATE, donde hubo un incremento en la mortalidad a pesar de generarse unos valores elevados de cHDL.

su contenido en lípidos (EC) y se convierte en una partícula más esférica. El tratamiento con torcetrapib causa un aumento significativo de partículas grandes y maduras de cHDL, sobrecargadas de EC, con escasa capacidad para promover la salida de colesterol de los macrófagos; es decir, se incrementa la cantidad de colesterol transportado por la fracción de HDL (el cHDL medido en los análisis clínicos sistemáticos), pero no su capacidad removedora de colesterol de las estructuras extrahepáticas (verbigracia, los macrófagos); explicado de otra manera, aumentan los valores de cHDL (cantidad), pero no se eleva su capacidad removedora (calidad) (no se incrementa el TRC, los valores de apo-A1 permanecen iguales, como se puede apreciar en la fig. 5).

Los estudios epidemiológicos y genéticos ofrecen asimismo resultados contradictorios. Un subestudio de Framingham (1.978 participantes, seguimiento de 15 años) indica que una actividad reducida de la CETP conlleva un riesgo elevado de ECV<sup>114</sup>. De manera similar, el estudio LURIC (3.256 pacientes remitidos a coronariografía, seguimiento

de 7,75 años) relaciona los valores bajos de CETP con una mayor mortalidad<sup>115</sup>. Por el contrario, un estudio con más de 70.000 sujetos llega a la conclusión opuesta; las variaciones genéticas (SNP) en el gen de la CETP alteran el perfil lipídico, pero no incrementan la presión arterial, lo cual indica que los efectos deletéreos del torcetrapib fueron *off-target* y que otros inhibidores de la CETP no tienen por qué producirlos. No obstante, todos estos estudios discordantes arrojan dudas sobre la utilidad de la inhibición de la CETP.

#### Agonistas de receptores LXR

Los LXR actúan como factores nucleares de transcripción que se asocian con los receptores retinoides X (RXR), forman heterodímeros e inducen la expresión de determinados genes<sup>116</sup>. El LXR $\alpha$  se expresa con muy alta densidad en el hígado y en valores más bajos en las suprarrenales, el intestino, el tejido adiposo, los macrófagos, los pulmones y el riñón; mientras que el LXR $\beta$  es universalmente expresado (la isoforma predominante en el hígado es LXR $\alpha$ ).

Los agonistas del LXR aumentan el TRC<sup>116</sup> (fig. 4) al incrementar la expresión de ABCA1 (transporta colesterol de macrófagos a HDL inmaduro), ABCG1 (transporta colesterol de macrófagos a HDL maduro), ABCG5/ABCG8 (excreta colesterol desde el hígado a la bilis) y 7- $\alpha$ -hidroxilasa (enzima limitante en la síntesis de ácidos biliares). Asimismo, mejoran la tolerancia a la glucosa en modelos animales y tienen propiedades antiapoptóticas y antiinflamatorias.

Los agonistas sintéticos del LXR reducen la aterosclerosis en modelos murinos<sup>117</sup>. No obstante, entre sus efectos secundarios destacan la hipertrigliceridemia y la esteatosis hepática (debido a la inducción de la molécula hepática SREBP-1c)<sup>118</sup>. Existen dos alternativas para evitar estos efectos secundarios, bien moduladores de LXR selectivos para tejidos específicos (los macrófagos más que el hígado), bien desarrollar agonistas del LXR selectivos para cada isoforma (dado que el LXR $\beta$  parece inducir el transporte reverso de colesterol sin las complicaciones hepáticas atribuidas al LXR $\alpha$ ). De hecho, se ha descrito que un agonista selectivo del LXR induce menos esteatosis hepática<sup>119</sup>.

#### *Apo-A1 Milano*

En 1985 Sirtori y Franceschini estudiaron un pequeño grupo de personas en la pequeña villa italiana de Limone sul Garda, a orillas del lago Como, que compartía un perfil lipídico con concentraciones extremadamente bajas de cHDL y apo-A1, valores elevados de TG y, sorprendentemente, un riesgo cardiovascular muy bajo<sup>120</sup>. Se identificó que este perfil era causado por una mutación (sustitución de la arginina por cisteína en posición 173) en el gen de apo-A1; dada la baja tasa de eventos cardiovasculares, se postuló la teoría de que esta molécula, denominada apo-A1<sub>Milano</sub>, es mucho más funcional que la apo-A1 *wild-type*<sup>121</sup>.

Las administraciones repetidas del complejo apo-A1<sub>Milano</sub> recombinante/fosfolípidos (ETC-216) consiguen una regresión de la aterosclerosis en ratones<sup>122</sup>. Nuestro grupo ha demostrado en el conejo que el ETC-216 produce regresión (de un 4,2% en volumen de placa, medida por resonancia magnética) y estabilización de la placa (reducción en infiltración de macrófagos y en expresión de factor tisular, MCP-1, COX2 y MMP2)<sup>123</sup>.

Estos hallazgos se han confirmado en humanos usando el complejo apo-A1<sub>Milano</sub> recombinante con fosfolípidos (ETC-216). Cinco dosis de inyecciones semanales de ETC-216 administradas a pacientes con SCA mostraron su efecto al conseguir la regresión de la aterosclerosis coronaria (hasta un 4,5%) medida por IVUS<sup>80</sup>.

#### *Otras terapias sobre apo-A1*

La infusión directa de HDL reconstituida (rHDL, apo-A1 combinada con fosfolípidos) ha demostrado mejorar el TRC<sup>124</sup> usando objetivos de valoración bioquímicos. Respecto a los objetivos de valoración de imagen, el ensayo clínico ERASE<sup>81</sup> evaluó mediante IVUS el efecto de 4 inyecciones semanales de rHDL en 183 pacientes; en comparación con placebo (objetivo primario: cambio en volumen de ateroma), no se vio efecto alguno, pero en comparación con el valor basal, se observó una tendencia hacia la regresión de la placa (aunque a expensas de ascensos moderados de las enzimas hepáticas). En otro estudio con 20 pacientes con claudicación intermitente, se inyectó una única dosis de rHDL y se realizó aterectomía femoral 5-7 días más tarde. En comparación con el grupo control (infusión salina), los pacientes aleatorizados a infusión de rHDL mostraron menor infiltración lipídica, menor infiltración de macrófagos y valores más bajos de marcadores de inflamación<sup>125</sup>.

Otra estrategia es el uso de moléculas miméticas de apo-A1. Se trata de moléculas pequeñas (18-22 aminoácidos) cuya estructura es similar a la de apo-A1 (243 aminoácidos). La L-5F se administra por vía intravenosa y ha demostrado reducir la progresión de la aterosclerosis en ratones sin alterar el perfil lipídico<sup>126</sup>. La D-4F es un compuesto que administrado por vía oral consigue la regresión de la aterosclerosis en ratones<sup>127</sup>. En humanos, de momento tan sólo se ha estudiado cómo mejora las propiedades antiinflamatorias del cHDL<sup>128</sup>.

Asimismo, se ha comprobado que las inyecciones semanales de HDL autóloga deslipidada (es decir, sólo las apolipoproteínas) producían una reducción del 12% del volumen de la placa evaluada por IVUS en 28 pacientes que habían sufrido un SCA<sup>129</sup> frente a un 3% de aumento de la placa en controles, una diferencia prometedora pero que no alcanzó significación estadística dado el escaso tamaño muestral.

Finalmente, los fosfolípidos forman parte de la molécula de cHDL. En ratones elevan el cHDL y reducen la aterosclerosis<sup>130</sup>. En 16 voluntarios normolipémicos, el fosfatidilinositol, un derivado de la lecitina de soja, aumenta las concentraciones de cHDL en un 13-18%<sup>131</sup>.

## **CONCLUSIONES**

Los efectos ateroprotectores del cHDL han quedado suficientemente establecidos tanto desde el punto de vista epidemiológico como preclínico. Respecto a los estudios de intervención con diferentes terapias encaminadas a elevar el cHDL, debemos darnos cuenta de que hay algunas que incrementan la concentración del cHDL, mientras

que otras mejoran su funcionalidad y aumentan el TRC. El abordaje de la aterosclerosis mediante la doble estrategia de reducir los valores de cLDL y aumentar los de cHDL se debe considerar como el tratamiento más efectivo para la ECV según las evidencias disponibles.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001;104:2746-53.
2. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation*. 2001;104:2855-64.
3. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet*. 1999;353:1547-57.
4. Marrugat J, Elosua R, Marti H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:337-46.
5. Badimón JJ, Ibanez B. HDL como arma terapéutica en la aterotrombosis. *Rev Esp Cardiol*. 2010 [en prensa].
6. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
7. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney 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. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998;279:1615-22.
8. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
9. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
10. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
11. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:2437-45.
12. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.
13. Ibanez B, Badimón JJ. Ezetimibe: one step beyond in the battle against atherosclerosis. *Future Lipidology*. 2006;1:255-66.
14. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006;295:1556-65.
15. Kotseva K, Stagmo M, De Bacquer D, De Backer G, Wood D. Treatment potential for cholesterol management in patients with coronary heart disease in 15 European countries: findings from the EUROASPIRE II survey. *Atherosclerosis*. 2008;197:710-7.
16. Alsheikh-Ali AA, Lin JL, Abourjaily P, Ahearn D, Kuvin JT, Karas RH. Extent to which accepted serum lipid goals are achieved in a contemporary general medical population with coronary heart disease risk equivalents. *Am J Cardiol*. 2006;98:1231-3.
17. Waters DD, Brotons C, Chiang CW, Ferrieres J, Foody J, Jukema JW, et al. Lipid treatment assessment project 2: a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Circulation*. 2009;120:28-34.
18. Ibanez B, Vilahur G, Badimón JJ. Plaque progression and regression in atherothrombosis. *J Thromb Haemost*. 2007;5 Suppl 1:292-9.
19. Miller NE, Thelle DS, Forde OH, Mjos OD. The Tromso heart-study. High-density lipoprotein and coronary heart-disease: a prospective case-control study. *Lancet*. 1977;1:965-8.
20. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA*. 1986;256:2835-8.
21. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA*. 1982;248:1465-77.
22. Lipid Research Clinics Program. *JAMA*. 1984;252:2545-8.
23. Assmann G, Schulte H, Von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis*. 1996;124 Suppl:S11-20.
24. Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH. Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality. A 21-year follow-up of 8000 men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:107-13.
25. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2001;104:1108-13.
26. Young CE, Karas RH, Kuvin JT. High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease. *Cardiol Rev*. 2004;12:107-19.
27. Barr DP, Russ EM, Eder HA. Protein-lipid relationships in human plasma. II. In atherosclerosis and related conditions. *Am J Med*. 1951;11:480-93.
28. Miller GJ, Miller NE. Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart-disease. *Lancet*. 1975;1:16-9.
29. 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.
30. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*. 1989;79:8-15.
31. Plasma lipid distributions in selected North American populations: the Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. The Lipid Research Clinics Program Epidemiology Committee. *Circulation*. 1979;60:427-39.

32. 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.
33. Grover SA, Kaouache M, Joseph L, Barter P, Davignon J. Evaluating the incremental benefits of raising high-density lipoprotein cholesterol levels during lipid therapy after adjustment for the reductions in other blood lipid levels. *Arch Intern Med.* 2009;169:1775-80.
34. Weverling-Rijnsburger AW, Jonkers IJ, Van Exel E, Gussekloo J, Westendorp RG. High-density vs low-density lipoprotein cholesterol as the risk factor for coronary artery disease and stroke in old age. *Arch Intern Med.* 2003;163:1549-54.
35. Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, Sasiela WJ, Ezekowitz MD, Ganz P, et al. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *Eur Heart J.* 2005;26:890-6.
36. 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.
37. Genest JJ, McNamara JR, Salem DN, Schaefer EJ. Prevalence of risk factors in men with premature coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1991;67:1185-9.
38. Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, Labresh KA, Smith SC Jr, Dai D, et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J.* 2009;157:111-7e2.
39. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002;287:356-9.
40. Glomset JA. The plasma lecithins:cholesterol acyltransferase reaction. *J Lipid Res.* 1968;9:155-67.
41. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science.* 1973;180:1332-9.
42. Badimon JJ, Badimon L, Galvez A, Dische R, Fuster V. High density lipoprotein plasma fractions inhibit aortic fatty streaks in cholesterol-fed rabbits. *Lab Invest.* 1989;60:455-61.
43. 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.
44. Rubin EM, Krauss RM, Spangler EA, Verstuyft JG, Clift SM. Inhibition of early atherogenesis in transgenic mice by human apolipoprotein AI. *Nature.* 1991;353:265-7.
45. Tangirala RK, Tsukamoto K, Chun SH, Usher D, Pure E, Rader DJ. Regression of atherosclerosis induced by liver-directed gene transfer of apolipoprotein A-I in mice. *Circulation.* 1999;100:1816-22.
46. Moore RE, Navab M, Millar JS, Zimetti F, Hama S, Rothblat GH, et al. Increased atherosclerosis in mice lacking apolipoprotein A-I attributable to both impaired reverse cholesterol transport and increased inflammation. *Circ Res.* 2005;97:763-71.
47. Mineo C, Deguchi H, Griffin JH, Shaul PW. Endothelial and antithrombotic actions of HDL. *Circ Res.* 2006;98:1352-64.
48. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA.* 1975;231:360-81.
49. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol.* 1986;8:1245-55.
50. Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand.* 1988;223:405-18.
51. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med.* 2001;345:1583-92.
52. Whitney EJ, Krasuski RA, Personius BE, Michalek JE, Maranian AM, Kolasa MW, et al. A randomized trial of a strategy for increasing high-density lipoprotein cholesterol levels: effects on progression of coronary heart disease and clinical events. *Ann Intern Med.* 2005;142:95-104.
53. Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, Sanmarco ME, Azen SP, Cashin-Hemphill L. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA.* 1987;257:3233-40.
54. Cashin-Hemphill L, Mack WJ, Pogoda JM, Sanmarco ME, Azen SP, Blankenhorn DH. Beneficial effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis. A 4-year follow-up. *JAMA.* 1990;264:3013-7.
55. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med.* 1990;323:1289-98.
56. Blankenhorn DH, Azen SP, Crawford DW, Nessim SA, Sanmarco ME, Selzer RH, et al. Effects of colestipol-niacin therapy on human femoral atherosclerosis. *Circulation.* 1991;83:438-47.
57. Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW, Barth JD, Liu CR, Liu CH, et al. Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery. Two- and four-year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound. *Circulation.* 1993;88:20-8.
58. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, Maron DJ, Mackey SF, Superko HR, et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation.* 1994;89:975-90.
59. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. 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.
60. Taylor AJ, Lee HJ, Sullenberger LE. The effect of 24 months of combination statin and extended-release niacin on carotid intima-media thickness: ARBITER 3. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:2243-50.
61. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Griffen L, Miller M, et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med.* 2009;361:2113-22.
62. Lee JM, Robson MD, Yu LM, Shirodaria CC, Cunningham C, Kylintireas I, et al. Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1787-94.
63. Sibley C, Gottlieb I, Cox C, Godoy G, Spooner A, Bluemke D, et al. Comparative Effect of Statins vs Niacin on MRI Measured Regression of Carotid Atherosclerosis in a Randomized Clinical Trial: The NIA Plaque Study. *Circulation.* 2009;120:S376.
64. Trial of clofibrate in the treatment of ischaemic heart disease. Five-year study by a group of physicians of the Newcastle upon Tyne region. *Br Med J.* 1971;4:767-75.
65. Ischaemic heart disease: a secondary prevention trial using clofibrate. Report by a research committee of the Scottish Society of Physicians. *Br Med J.* 1971;4:775-84.
66. A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Report from the Committee of Principal Investigators. *Br Heart J.* 1978;40:1069-118.
67. WHO cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol: final

- mortality follow-up. Report of the Committee of Principal Investigators. *Lancet*. 1984;2:600-4.
68. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987;317:1237-45.
  69. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341:410-8.
  70. 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.
  71. Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ*. 2002;325:1139.
  72. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849-61.
  73. Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, De Faire U. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet*. 1996;347:849-53.
  74. Frick MH, Syvanne M, Nieminen MS, Kauma H, Majahalme S, Virtanen V, et al. Prevention of the angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL cholesterol. Lipid Coronary Angiography Trial (LOCAT) Study Group. *Circulation*. 1997;96:2137-43.
  75. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet*. 2001;357:905-10.
  76. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007;357:2109-22.
  77. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, Revkin JH, Shear CL, Duggan WT, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2007;356:1304-16.
  78. Kastelein JJ, Van Leuven SI, Burgess L, Evans GW, Kuivenhoven JA, Barter PJ, et al. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2007;356:1620-30.
  79. Bots ML, Visseren FL, Evans GW, Riley WA, Revkin JH, Tegeler CH, et al. Torcetrapib and carotid intima-media thickness in mixed dyslipidaemia (RADIANCE 2 study): a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2007;370:153-60.
  80. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Cooper CJ, Yasin M, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2292-300.
  81. Tardif JC, Gregoire J, L'Allier PL, Ibrahim R, Lesperance J, Heinonen TM, et al. Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297:1675-82.
  82. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:1561-73.
  83. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Rodes-Cabau J, Cannon CP, Deanfield JE, et al. Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease: the STRADIVARIUS randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:1547-60.
  84. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89.
  85. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA*. 2006;296:2572-81.
  86. Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA*. 2007;298:786-98.
  87. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 2002;347:1483-92.
  88. King AC, Haskell WL, Young DR, Oka RK, Stefanick ML. Long-term effects of varying intensities and formats of physical activity on participation rates, fitness, and lipoproteins in men and women aged 50 to 65 years. *Circulation*. 1995;91:2596-604.
  89. Kodama S, Tanaka S, Saito K, Shu M, Sone Y, Onitake F, et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167:999-1008.
  90. Garrison RJ, Kannel WB, Feinleib M, Castelli WP, McNamara PM, Padgett SJ. Cigarette smoking and HDL cholesterol: the Framingham offspring study. *Atherosclerosis*. 1978;30:17-25.
  91. 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;37:283-90.
  92. 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.
  93. Gaziano JM, Buring JE, Breslow JL, Goldhaber SZ, Rosner B, VanDenburgh M, 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;329:1829-34.
  94. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE, Cruickshanks KJ. Alcohol intake and the risk of coronary heart disease mortality in persons with older-onset diabetes mellitus. *JAMA*. 1999;282:239-46.
  95. Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, Camargo CA Jr, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med*. 2003;348:109-18.
  96. Kromhout D, Bosschieter EB, De Lezenne Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1985;312:1205-9.
  97. Nicholls SJ, Lundman P, Harmer JA, Cutri B, Griffiths KA, Rye KA, et al. Consumption of saturated fat impairs the anti-inflammatory properties of high-density lipoproteins and endothelial function. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:715-20.
  98. 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.
  99. Schaefer JR, Schweer H, Ikewaki K, Stracke H, Seyberth HJ, Kaffarnik H, et al. Metabolic basis of high density lipoproteins and apolipoprotein A-I increase by HMG-CoA reductase inhibition in healthy subjects and a patient with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 1999;144:177-84.
  100. Santos-Gallego CG, Ibanez B, Badimón JJ. HDL-cholesterol: is it really good? Differences between apoA-I and HDL. *Biochem Pharmacol*. 2008;76:443-52.

101. Chapman MJ, Le Goff W, Guerin M, Kontush A. Cholesteryl ester transfer protein: at the heart of the action of lipid-modulating therapy with statins, fibrates, niacin, and cholesteryl ester transfer protein inhibitors. *Eur Heart J*. 2010;31:149-64.
102. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004;351:1106-18.
103. 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 trials. *JAMA*. 2007;298:1180-8.
104. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA*. 2007;298:1189-95.
105. 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.
106. Despres JP, Golay A, Sjostrom L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med*. 2005;353:2121-34.
107. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295:761-75.
108. Despres JP, Ross R, Boka G, Almeras N, Lemieux I. Effect of rimonabant on the high-triglyceride/low-HDL-cholesterol dyslipidemia, intraabdominal adiposity, and liver fat: the ADAGIO-Lipids trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:416-23.
109. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, Astrup A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2007;370:1706-13.
110. Paolini JF, Mitchel YB, Reyes R, Kher U, Lai E, Watson DJ, et al. Effects of laropiprant on nicotinic acid-induced flushing in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2008;101:625-30.
111. Inazu A, Brown ML, Hesler CB, Agellon LB, Koizumi J, Takata K, et al. Increased high-density lipoprotein levels caused by a common cholesteryl-ester transfer protein gene mutation. *N Engl J Med*. 1990;323:1234-8.
112. Krishna R, Anderson MS, Bergman AJ, Jin B, Fallon M, Cote J, et al. Effect of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor, anacetrapib, on lipoproteins in patients with dyslipidaemia and on 24-h ambulatory blood pressure in healthy individuals: two double-blind, randomised placebo-controlled phase I studies. *Lancet*. 2007;370:1907-14.
113. Stein EA, Stroes ES, Steiner G, Buckley BM, Capponi AM, Burgess T, et al. Safety and tolerability of dalcetrapib. *Am J Cardiol*. 2009;104:82-91.
114. Vasan RS, Pencina MJ, Robins SJ, Zachariah JP, Kaur G, D'Agostino RB, et al. Association of circulating cholesteryl ester transfer protein activity with incidence of cardiovascular disease in the community. *Circulation*. 2009;120:2414-20.
115. Ritsch A, Scharnagl H, Eller P, Tancevski I, Duwense K, Demetz E, et al. Cholesteryl ester transfer protein and mortality in patients undergoing coronary angiography: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study. *Circulation*. 2010;121:366-74.
116. Zelcer N, Tontonoz P. Liver X receptors as integrators of metabolic and inflammatory signaling. *J Clin Invest*. 2006;116:607-14.
117. Tangirala RK, Bischoff ED, Joseph SB, Wagner BL, Walczak R, Laffitte BA, et al. Identification of macrophage liver X receptors as inhibitors of atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:11896-901.
118. Duffy D, Rader DJ. Update on strategies to increase HDL quantity and function. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6:455-63.
119. Miao B, Zondlo S, Gibbs S, Cromley D, Hosagrahara VP, Kirchgessner TG, et al. Raising HDL cholesterol without inducing hepatic steatosis and hypertriglyceridemia by a selective LXR modulator. *J Lipid Res*. 2004;45:1410-7.
120. Franceschini G, Sirtori CR, Capurso A 2nd, Weisgraber KH, Mahley RW. A-IMilano apoprotein. Decreased high density lipoprotein cholesterol levels with significant lipoprotein modifications and without clinical atherosclerosis in an Italian family. *J Clin Invest*. 1980;66:892-900.
121. Sirtori CR, Calabresi L, Franceschini G, Baldassarre D, Amato M, Johansson J, et al. Cardiovascular status of carriers of the apolipoprotein A-I(Milano) mutant: the Limone sul Garda study. *Circulation*. 2001;103:1949-54.
122. Shah PK, Nilsson J, Kaul S, Fishbein MC, Ageland H, Hamsten A, et al. Effects of recombinant apolipoprotein A-I(Milano) on aortic atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 1998;97:780-5.
123. Ibanez B, Vilahur G, Cimmino G, Speidl WS, Pinero A, Choi BG, et al. Rapid change in plaque size, composition, and molecular footprint after recombinant apolipoprotein A-I Milano (ETC-216) administration: magnetic resonance imaging study in an experimental model of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1104-9.
124. Eriksson M, Carlson LA, Miettinen TA, Angelin B. Stimulation of fecal steroid excretion after infusion of recombinant proapolipoprotein A-I. Potential reverse cholesterol transport in humans. *Circulation*. 1999;100:594-8.
125. Shaw JA, Bobik A, Murphy A, Kanellakis P, Blombery P, Mukhamedova N, et al. Infusion of reconstituted high-density lipoprotein leads to acute changes in human atherosclerotic plaque. *Circ Res*. 2008;103:1084-91.
126. Hausenloy DJ, Yellon DM. Enhancing cardiovascular disease risk reduction: raising high-density lipoprotein levels. *Curr Opin Cardiol*. 2009;24:473-82.
127. Navab M, Anantharamaiah GM, Hama S, Garber DW, Chaddha M, Hough G, et al. Oral administration of an Apo A-I mimetic Peptide synthesized from D-amino acids dramatically reduces atherosclerosis in mice independent of plasma cholesterol. *Circulation*. 2002;105:290-2.
128. Bloedon LT, Dunbar R, Duffy D, Pinell-Salles P, Norris R, DeGroot BJ, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of oral apoA-I mimetic peptide D-4F in high-risk cardiovascular patients. *J Lipid Res*. 2008;49:1344-52.
129. Waksman R. A first-in-man, randomised, placebo-controlled study to evaluate the safety and feasibility of autologous delipidated HDL plasma infusions in patients with acute coronary syndrome. *EuroPCR*. 2008 [resumen].
130. Navab M, Hama S, Hough G, Fogelman AM. Oral synthetic phospholipid (DMPC) raises high-density lipoprotein cholesterol levels, improves high-density lipoprotein function, and markedly reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Circulation*. 2003;108:1735-9.
131. Burgess JW, Neville TA, Rouillard P, Harder Z, Beanlands DS, Sparks DL. Phosphatidylinositol increases HDL-C levels in humans. *J Lipid Res*. 2005;46:350-5.