

## Revisión

## Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad: de factor de riesgo a diana terapéutica

Carlos Lahoz\* y José M. Mostaza

Unidad de Arteriosclerosis, Servicio de Medicina Interna, Hospital Carlos III, Madrid, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 3 de julio de 2008

Aceptado el 14 de octubre de 2008

On-line el 16 de junio de 2009

*Palabras claves:*

Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad

Cardiopatía isquémica

Fibratos

Niacina

*Keywords:*

HDL-cholesterol

Coronary heart disease

Fibrates

Niacin

## RESUMEN

Numerosas pruebas epidemiológicas y experimentales han demostrado el papel protector del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) en la arteriosclerosis. Sin embargo, hay escasos ensayos clínicos que hayan establecido de forma inequívoca que el incremento del cHDL se asocie a una disminución del riesgo cardiovascular. En este artículo se revisan los posibles mecanismos protectores asociados a las partículas de lipoproteínas de alta densidad, se examinan las pruebas que relacionan la elevación del cHDL con la disminución del riesgo cardiovascular y se repasan los factores higiénicos y dietéticos así como los principales fármacos que elevan la concentración del cHDL, haciendo especial hincapié en sus resultados sobre la morbimortalidad cardiovascular. Por último, se comentan nuevos fármacos, aún en fase experimental, que incrementan de forma significativa el cHDL.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### HDL-cholesterol: from risk factor to therapeutic target

## ABSTRACT

The protective role of HDL-cholesterol against atherosclerosis has been established in epidemiological and experimental studies. In spite of this, there are a few of clinical trials that have unequivocally demonstrated that raising HDL-cholesterol reduces the cardiovascular risk. In the present article we review the putative protective mechanisms associated with HDL particles, the evidence linking HDL-cholesterol increase with a reduction in cardiovascular risk as well as the pharmacological and non-pharmacological therapies for increasing HDL-cholesterol. Finally, we comment on experimental drugs currently under development, that elevate HDL-cholesterol.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado una asociación inversa entre la concentración plasmática del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y el riesgo de morbimortalidad cardiovascular. De estos estudios, se estima que por cada mg/dl de elevación de los valores del cHDL, el riesgo coronario desciende aproximadamente un 2% en varones y un 3% en mujeres<sup>1</sup>. Esta relación es independiente de la edad y del sexo, de la concentración de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y de la presencia de enfermedad cardiovascular, y persiste en los sujetos que reciben tratamiento hipolipidemiante.

Ciertas mutaciones que se asocian a concentraciones muy bajas del cHDL, como la apolipoproteína (apo) A-I-Milano, no se acompañan, sin embargo, de un mayor riesgo coronario. A su vez, algunos sujetos con concentraciones altas del cHDL presentan un riesgo cardiovascular elevado o, al menos, no inferior al de los

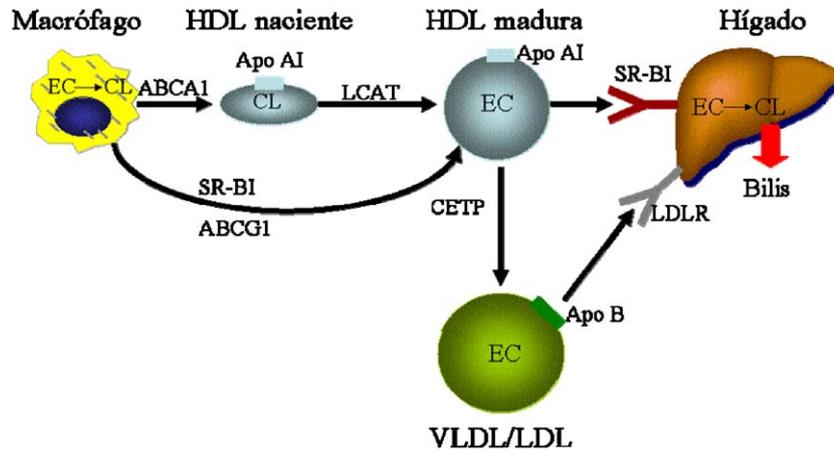
sujetos con concentraciones más reducidas. Estos datos, junto con la gran heterogeneidad en el tamaño, la densidad, la composición y la funcionalidad de las partículas de HDL (*high-density lipoproteins* 'lipoproteínas de alta densidad'), así como el descubrimiento de la existencia de partículas de HDL con capacidad proinflamatoria y proaterogénica, ponen de manifiesto la complejidad de esta lipoproteína y las limitaciones que se derivan de establecer una relación indiscutible entre su concentración y el riesgo de complicaciones vasculares, si bien la asociación en términos poblacionales es incuestionable.

Se han sugerido diversos mecanismos a través de los cuales las partículas de HDL podrían ejercer su efecto protector. El más ampliamente estudiado es el derivado del transporte del colesterol desde los tejidos periféricos hacia el hígado para su eliminación por la vía biliar, denominado transporte reverso de colesterol

(fig. 1). Éste se inicia en las células de la pared vascular, en las que el colesterol pasa a las partículas de HDL por medio de los transportadores ABCA1 (*ATP binding cassette A1* 'casete de unión a

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: clahoz.hcii@salud.madrid.org (C. Lahoz).



**Figura 1.** Esquema del metabolismo de las partículas de lipoproteínas de alta densidad. ABCA1: *ATP binding cassette A1* 'casete de unión a adenosintrifosfato A1'; ABCG1: *ATP binding cassette G1* 'casete de unión a adenosintrifosfato G1'; Apo A-I: apolipoproteína A-I; Apo B: apolipoproteína B; CETP: *cholesteryl ester transfer protein* 'proteína transferidora de ésteres de colesterol'; EC: éster de colesterol; CL: colesterol libre; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LCAT: *lecitina-colesterol-aciltransferasa*; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LDLR: receptor de lipoproteínas de baja densidad; SR-BI: *scavenger receptor class B type 1* 'receptor barrendero clase B tipo 1'; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

adenosintrifosfato A1') y ABCG1 (*ATP binding cassette G1* 'casete de unión a adenosintrifosfato G1'), y del SR-BI (*scavenger receptor class B type 1* 'receptor barrendero clase B tipo 1'). Las partículas de HDL más inmaduras, con morfología discoidal, promueven la extracción del colesterol a través del transportador ABCA1. Por el contrario, el transportador ABCG1 y el receptor SR-BI ceden el colesterol celular a partículas de HDL más maduras, como las HDL-2 y HDL-3<sup>2</sup>. El contenido celular de oxisteroles (que regulan su expresión a través del factor de transcripción LXR [*liver X receptor* 'receptor hepático X']) modula la síntesis de estos receptores y transportadores. La enzima *lecitina-colesterol-aciltransferasa* esterifica el colesterol que recogen las partículas de HDL y éste se transporta hacia el hígado a través de 2 vías: una directa en la que el receptor SR-BI capta el colesterol de forma selectiva, y otra indirecta en la que el colesterol pasa a las lipoproteínas ricas en apo B, a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) por medio de la enzima CETP (*cholesteryl ester transfer protein* 'proteína transferidora de ésteres de colesterol'), y se transporta hacia el hígado a través de los receptores de apo B y apo E<sup>2</sup>. La cesión de colesterol de las HDL a las VLDL y a las LDL conlleva una transferencia equimolar de triglicéridos. Las HDL enriquecidas en triglicéridos son sustrato para la lipasa hepática y endotelial, que las transforma en partículas de HDL de pequeño tamaño que vuelven a introducirse en la ruta del transporte reverso de colesterol. Se estima que la mitad del colesterol que transportan las HDL llega al hígado a través de cada una de estas vías (fig. 1).

Además de su importante papel en el transporte reverso de colesterol, las partículas de HDL pueden proteger del desarrollo de arteriosclerosis por medio de otros mecanismos. Estas lipoproteínas disponen de diversas enzimas con capacidad antioxidante en su superficie, como la *paroxonasa* y el PAF (*platelet-activating factor* 'factor activador de las plaquetas') *acetilhidrolasa*, que desempeñan un importante papel en la prevención de la oxidación de las LDL. Las HDL también modulan diversas funciones endoteliales, como la expresión de moléculas de adherencia o la producción de *endotelina*, *prostaciclina* u *óxido nítrico*; interfieren en la actividad plaquetaria y protegen del *shock séptico*, probablemente al favorecer la adsorción de lipopolisacáridos.

A pesar de las pruebas epidemiológicas y experimentales que demuestran la trascendencia de esta lipoproteína en la protección frente a la arteriosclerosis, la atención que se ha prestado a la concentración plasmática del cHDL en las diferentes guías de prevención cardiovascular ha sido limitada<sup>3</sup>. Si bien en la mayoría

de éstas se establecen puntos de corte por debajo de los cuales el riesgo cardiovascular se incrementa, se aconsejan hábitos de vida saludables y se hacen recomendaciones vagas sobre la utilización de fármacos que tienen la capacidad de elevar su concentración, no se han establecido indicaciones precisas sobre qué sujetos deberían recibir tratamiento, qué tipo de tratamiento se debería utilizar ni cuáles serían los objetivos que se desea alcanzar. Esta falta de entusiasmo probablemente procede de 2 aspectos importantes: la ausencia de ensayos clínicos que hayan demostrado de forma inequívoca la idoneidad de elevar el cHDL y la falta de fármacos eficaces para incrementar su concentración.

### Pruebas de que la elevación del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad reduce el riesgo cardiovascular

Hay resultados controvertidos sobre la eficacia de la elevación del cHDL. Los fármacos que aumentan su concentración también modifican favorablemente otros lípidos y lipoproteínas aterogénicas, como el cLDL y los triglicéridos, lo que impide conocer el efecto neto de la elevación de esta lipoproteína sobre la morbimortalidad cardiovascular. Además, los resultados de los ensayos clínicos realizados con fármacos que incrementan el cHDL han mostrado resultados contradictorios y, en algunos casos, decepcionantes. Por último, diversos tratamientos que elevan el cHDL, como los estrógenos y el *torcetrapib*, se han asociado a un incremento del riesgo cardiovascular<sup>4,5</sup>.

En el Helsinki Heart Study, el tratamiento con *gemfibrozilo* produjo una elevación del cHDL del 11%. Esta elevación explicó una parte importante de la reducción del riesgo observada. Por cada ascenso de un 1% en su concentración hubo un descenso del 3% en la tasa de complicaciones coronarias, independientemente de las modificaciones en el cLDL y en los triglicéridos<sup>6</sup>. En el estudio Veterans Administration-HIT se observó una relación directa entre el cHDL alcanzado durante el tratamiento con *gemfibrozilo* y la reducción en la tasa de episodios coronarios, relación que no se obtuvo con la concentración del cLDL o de triglicéridos<sup>7</sup>. En este estudio, el aumento del colesterol transportado en las HDL-3 (indicativo de partículas de menor tamaño) fue el parámetro lipídico que más se asoció a la reducción del riesgo. A pesar de esto, el incremento en el cHDL pudo explicar sólo una cuarta parte del efecto beneficioso del *gemfibrozilo*.

En el estudio ILLUMINATE, a pesar de un incremento muy marcado del cHDL, el tratamiento con *torcetrapib* se

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3799159>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3799159>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)