

Maria Cristina de Oliveira Izar, MD, PhD

Assistente Doutora da Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina

Coordenadora do Laboratório de Biologia Molecular da Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina

## O Yin e o Yang do HDL-colesterol

As lipoproteínas de alta densidade, conhecidas como HDLs, são macromoléculas complexas que consistem de um núcleo de lípidos hidrofóbicos (com ésteres de colesterol e triglicérides), um envelope de fosfolípidos e um pouco de colesterol livre (não esterificado) e de apolipoproteínas que garantem a integridade estrutural, atuam como ligantes de receptores, participam como co-ativadoras de reações enzimáticas, além de estarem envolvidas na secreção celular de lipoproteínas. Exames laboratoriais restringem-se a quantificar a massa de colesterol em uma partícula específica (nível de HDL-C), com menor utilização da dosagem da Apo-AI, principal proteína constitutiva das várias subfrações de HDL e que reflete o número de partículas circulantes. Devido à grande diversidade biológica das partículas de HDL, essas dosagens não fornecem informações sobre a correspondente funcionalidade. Apesar de haver dados de estudos epidemiológicos em que níveis altos de HDL-C são ateroprotetores e níveis baixos se associam à presença de doença arterial coronária (DAC), o paradigma de que elevar o HDL-C previne a DAC não foi provado. Com a caracterização molecular das principais proteínas envolvidas no metabolismo da HDL, duas mutações desafiaram a crença de que, para o HDL-C, quanto maior, melhor.

Uma variante genética da Apo-AI, a Apo-AI Milano, causa níveis muito baixos de HDL-C sem aumentar a incidência de DAC. Já as mutações que alteram a funcionalidade da proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP) são associadas a níveis de HDL-C muito elevados, mas não necessariamente protegem contra o desenvolvimento de DAC. Os inibidores da CETP que promovem aumentos expressivos do HDL-C (como o torcetrapibe e o JTT-705) mostraram, no caso do primeiro, efeitos tóxicos que culminaram com sua retirada do mercado.

Esses achados aparentemente contraditórios podem ter sérias implicações clínicas: níveis naturalmente elevados de HDL-C podem não fornecer proteção contra a doença coronária; em segundo lugar, e mais importante, o HDL-C como alvo terapêutico pode ser deletério, como foi observado nos estudos com torcetrapibe (Illuminate, Illustrate e Radiance 1 e 2). É possível que as grandes partículas de HDL, enriquecidas de colesterol, percam algumas de suas funções biológicas (efluxo do colesterol celular via transportadores ABCA1 e ABCG1; modulação da vasorreatividade endotelial via SR-B1; propriedades antioxidantes, antitrombóticas e antiinflamatórias).

Provavelmente, a funcionalidade do HDL seja mais importante do que sua massa, porém esses achados provocativos precisam ser replicados em grandes ensaios clínicos randomizados. Os estudos com fibratos e estatinas promoveram elevações de 5% a 10% no HDL-C e resultados incertos sobre o risco cardiovascular. Nos estudos com niacina, as elevações de HDL-C foram da ordem de 25% a 35%, mas em geral o fármaco foi utilizado em combinação com outras classes de hipolipemiantes, sem determinar de maneira inequívoca a redução de desfechos cardiovasculares devida apenas à elevação do HDL-C. No momento, não há evidência de que elevá-lo por meio farmacológico reduza o risco cardiovascular.



Será que a forma pela qual se eleva o HDL-C faz a diferença? Por apresentar múltiplos efeitos benéficos na biologia cardiovascular, existe base científica que suporta o conceito de que elevar as pequenas partículas nascentes de HDL seria mais importante do que aumentar as grandes HDLs ricas em colesterol. Os moduladores dos níveis de HDL-C podem ser classificados conceitualmente em fármacos que diminuem o catabolismo da partícula (niacina, inibidores da CETP) e fármacos que promovem o aumento da produção (fibratos e possivelmente as pequenas moléculas que aumentam a produção de Apo-AI, os agonistas do receptor hepático L xR, os quais aumentam o efluxo de colesterol celular mediado pelo ABCA1). Embora existam muitas considerações a respeito dos potenciais benefícios do aumento da produção de Apo-AI e da HDL nascente, tais alvos terapêuticos precisam ser testados. Além do conteúdo de colesterol e dos níveis de Apo-AI, novas técnicas analíticas que utilizam a proteômica identificaram mais de 50 proteínas distintas nas partículas de HDL.

Será o HDL-C simplesmente um marcador da saúde cardiovascular? O estilo de vida apropriado – que inclui o hábito de não fumar, a prática de exercícios físicos e a manutenção do peso adequado, acompanhado de níveis maiores de HDL-C – suporta esse conceito de marcador da saúde cardiovascular (*Genest J, J Am Coll Cardiol 2008;51:643-4*).

### Comparação de pioglitazona vs. glimepirida na progressão da aterosclerose coronariana em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2: estudo PERISCOPE.

Os agentes redutores de glicose orais mais comumente utilizados são as sulfoniluréias (agentes secretagogos) e as tiazolidinedionas (agentes sensibilizadores de insulina). Nenhum regime hipoglicemiante demonstrou a capacidade de reduzir a progressão da aterosclerose. O objetivo do estudo PERISCOPE (*Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation*) foi avaliar os efeitos da pioglitazona, um sensibilizador de insulina, com os de glimepirida, um secretagogo, na progressão da aterosclerose em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2.

Esse estudo multicêntrico incluiu 97 centros acadêmicos e hospitais comunitários das Américas do Norte e do Sul, com 543 pacientes com doença arterial coronariana (DAC) angiográfica e diabetes tipo 2. Os pacientes foram submetidos a ultra-som intracoronariano e randomizados para receber glimepirida, de 1 a 4 mg, ou pioglitazona, de 15 a 45 mg, por 18 meses com titulação para a dose máxima, se tolerado. A progressão da aterosclerose foi medida por ultra-som intracoronariano seriado em 360 pacientes que completaram o estudo. O desfecho principal foi a medida da variação percentual do volume do ateroma (PAV) entre o período basal e o final do estudo. Houve aumento do PAV (0,73%; IC de 95% = 0,33-1,12) com a glimepirida, enquanto a pioglitazona o reduziu em 0,16% (IC de 95% = 0,57-0,25%; p=0,002). A hemoglobina glicada apresentou maior redução com a pioglitazona (-0,55; IC de 95% = -0,68 a -0,42) do que com a glimepirida (0,36%; IC de 95% = -0,48% a -0,24%), sendo essa diferença significativa (p=0,03).

O tratamento com a pioglitazona conferiu benefícios também nos níveis de HDL-C, triglicérides, insulina basal e proteína C reativa, sem diferenças entre os níveis atingidos de LDL-C com as duas terapias. Episódios de hipoglicemia foram mais freqüentes com a glimepirida, enquanto edema, fraturas e redução da hemoglobina foram mais comuns no grupo da pioglitazona.

Esse estudo demonstrou que, em pacientes diabéticos tipo 2 com DAC, o tratamento com a pioglitazona resultou em taxas de progressão da DAC significativamente menores em comparação à glimepirida.

Nissen SE, et al. for the PERISCOPE Investigators. *JAMA* 2008;299:1561-73.