



Relação entre níveis séricos de HDL muito elevados e mortalidade: Revisão sistemática

Sara Isabel Soares Costa

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientadora: Professora Doutora Maria Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira

maio de 2022

Agradecimentos

O meu obrigada,

À Professora Doutora Elisa Cairrão por ter aceitado o convite para orientar a minha dissertação de mestrado. Obrigada pelo conhecimento que me transmitiu e por todo o interesse e disponibilidade que demonstrou.

Aos meus pais pelo suporte e compreensão que demonstraram durante toda esta caminhada e por terem ajudado a tornar o meu sonho possível. Obrigada por terem estado sempre presentes, tanto nos bons como maus momentos.

Ao Rafael por toda a paciência e apoio incondicional ao longo destes anos. Obrigada por acreditares sempre em mim.

Aos meus amigos por tornarem esta jornada incrível e por me fazerem querer ser melhor médica.

Por fim, agradeço à Faculdade de Ciências da Saúde pela oportunidade de aprendizagem e pela minha formação.

Resumo

Introdução: As partículas de HDL são pequenas lipoproteínas de grande importância no metabolismo dos lípidos. Vários estudos demonstraram uma associação inversa entre a concentração sérica de HDL e a mortalidade. Esta relação é maioritariamente resultado da capacidade de efluxo do colesterol dos macrófagos, durante o processo de transporte reverso pela partícula de HDL. Deste modo, a concentração de HDL tem sido utilizada como variável em muitos sistemas de avaliação de risco cardiovascular. Apesar disto, as tentativas de redução da mortalidade e de eventos cardiovasculares através do aumento dos níveis de HDL não têm sido bem-sucedidas e estudos recentes têm demonstrado que esta associação entre a concentração de HDL e a mortalidade pode não ser linear.

Objetivo: Realizar uma revisão sistemática sobre a relação entre concentrações muito elevadas de HDL e a mortalidade da população. É também objetivo realizar uma análise das causas desta mortalidade e tentar estabelecer a concentração máxima (limite máximo) que está associada ao aumento da mortalidade.

Métodos: A pesquisa foi conduzida nas plataformas PubMed, Web of Science e Scopus. Nesta revisão foram incluídos artigos em inglês, com estudos retrospectivos e prospectivos publicados entre 2010-2021, inclusive. Estes estudos incidiam sobre a população humana adulta, com ou sem doenças prévias e onde foram avaliadas a mortalidade e os níveis de HDL, incluindo indivíduos com níveis muito elevados. Foram seguidas as Guidelines PRISMA 2020.

Resultados: Foram extraídos 23 artigos que cumpriam os critérios de inclusão. As amostras analisadas englobaram as populações de vários países, variaram de 2113 a 15860253 indivíduos e eram constituídas por adultos saudáveis, à exceção de quatro. A maioria mostrou que existiu uma relação positiva entre valores muito elevados de HDL e o aumento de mortalidade e treze mostraram que esta relação tinha a forma de U ou J. As concentrações de HDL elevadas foram associadas ao aumento de diferentes tipos de mortalidade: por todas as causas, cardiovascular, não cardiovascular, como por cancro e doenças infecciosas. Os valores de HDL a partir dos quais existiu um aumento da mortalidade foram muito variáveis, desde 47,5 mg/dL até 100 mg/dl, mas a maioria encontrava-se na faixa dos 70-90 mg/dL.

Discussão: Com este trabalho podemos concluir que existe uma mudança de paradigma no que concerne ao fator protetor cardiovascular de concentrações elevadas de HDL. Apesar disso, há uma heterogeneidade entre os valores considerados como elevados nas diferentes investigações. Adicionalmente, ainda é desconhecido o mecanismo subjacente a esta relação. Existem propostas para justificar este paradoxo, como a contribuição de variantes genéticas, composição da partícula e desregulação dos mecanismos protetores da aterosclerose.

Conclusão: Existe uma associação entre concentrações elevadas de HDL e a mortalidade, contudo a definição dos valores limite de concentração de HDL que aumentam a mortalidade ainda não foi estabelecida. É assim fundamental considerar esta relação para a predição do risco cardiovascular na população.

Palavras-chave

HDL; mortalidade; endocrinologia; lipoproteínas; doenças cardiovasculares

Abstract

Introduction: HDL particles are small lipoproteins of great importance in lipid metabolism. Several studies have shown an inverse association between serum HDL concentration and mortality. This ratio is mostly a result of the cholesterol efflux capacity of macrophages, during the process of reverse transport by HDL particle. Thus, HDL concentration has been used as a variable in many cardiovascular risk assessment systems. Despite this, attempts to reduce mortality and cardiovascular events by increasing HDL levels have not been successful and recent studies have shown that this association between HDL concentration and mortality may not be linear.

Aim: To conduct a systematic review on the relationship between very high HDL concentrations and population mortality. It is also a goal to perform an analysis of the causes of this mortality and try to establish the maximum concentration (maximum limit) that is associated with increased mortality.

Methods: The research was conducted on Pubmed, Web of Science and Scopus platforms. This review included articles in English, with retrospective and prospective studies published between 2010 and 2021, including. These studies were focused on the adult human population, with or without previous diseases, and where mortality and HDL levels were evaluated, including individuals with very high levels. The PRISMA 2020 Guidelines were followed.

Results: Twenty-three articles that met the inclusion criteria were extracted. The samples analysed included populations from several countries, ranged from 2113 to 15860253 individuals and consisted on healthy adults, except for four. The majority showed that there was a positive relationship between very high HDL values and increased mortality and thirteen showed that this relationship was U or J shaped. High HDL concentrations were associated with increased distinct types of mortality: all causes, cardiovascular and non-cardiovascular, such as cancer and infectious diseases. HDL values from which there was an increase in mortality were very variable, from 47.5 mg/dL to 100 mg/dl, but most was in the range of 70-90 mg/dL.

Discussion: With this work we can conclude that there is a paradigm shift regarding the cardiovascular protective factor of high HDL concentrations. Nevertheless, there is a heterogeneity between the values considered as high in the several investigations. Additionally, the mechanism underlying this relationship is still unknown. There are

proposals to justify this paradox, such as the contribution of genetic variants, particle composition and deregulation of the protective mechanisms of atherosclerosis.

Conclusion: There is an association between high HDL concentrations and mortality, however the definition of HDL concentration limit values that increase mortality has not yet been established. It is therefore essential to consider this relationship for the prediction of cardiovascular risk in the population.

Keywords

HDL; mortality; endocrinology; lipoproteins; cardiovascular diseases

Índice

| | |
|--|------|
| Agradecimentos | iii |
| Resumo | v |
| Abstract..... | vii |
| Lista de Figuras..... | xi |
| Lista de Tabelas | xiii |
| Lista de Acrónimos | xv |
| 1. Introdução | 1 |
| 1.1 Composição da molécula e metabolismo..... | 1 |
| 1.2 HDL como fator protetor cardiovascular | 3 |
| 1.3 Objetivos..... | 6 |
| 2. Métodos | 7 |
| 2.1 Estratégia de pesquisa..... | 7 |
| 2.2 Critérios de inclusão | 7 |
| 2.3 Seleção de estudos | 7 |
| 3. Resultados..... | 9 |
| 3.1 Características dos estudos | 9 |
| 3.2 Relação com mortalidade | 9 |
| 3.3 Valores de HDL considerados..... | 10 |
| 4. Discussão | 15 |
| 5. Conclusão..... | 19 |
| 6. Referências bibliográficas..... | 21 |

Lista de Figuras

| | |
|--|---|
| Figura 1- Síntese e metabolismo da partícula de HDL..... | 3 |
| Figura 2- Fluxograma PRISMA..... | 8 |

Lista de Tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 1- Características dos estudos | 12 |
|---|----|

Lista de Acrónimos

| | |
|---------------|--|
| ABCA1 | ATP Binding Cassette A1 |
| ABCG1 | ATP-binding cassette transporter G1 |
| Apo | Apolipoproteína |
| AVC | Acidente Vascular Cerebral |
| CETP | Proteína de Transferência de Ésteres de Colesterol |
| EAM | Enfarte Agudo do Miocárdio |
| EAS | <i>European Atherosclerosis Society</i> |
| ESC | Sociedade Europeia de Cardiologia |
| HDL | Lipoproteínas de Alta Densidade |
| [HDL] | Concentração de Lipoproteínas de Alta Densidade |
| ICD | <i>International Classification of Diseases</i> |
| IDL | Lipoproteínas de Densidade Intermédia |
| LCAT | Lecitina-Colesterol Acetiltransferase |
| LDL | Lipoproteínas de Baixa Densidade |
| Lp(a) | Lipoproteína (a) |
| PROCAM | <i>Prospective Cardiovascular Munster Study</i> |
| SCORE | <i>Systematic Coronary Risk Estimation</i> |
| SR-B1 | Recetor <i>scavenger</i> B1 |
| TFGe | Taxa de Filtração Glomerular Estimada |
| VLDL | Lipoproteínas de Muito Baixa Densidade |

1. Introdução

1.1 Composição da molécula e metabolismo

As lipoproteínas fazem o transporte dos lípidos para os tecidos, pois o colesterol e os triglicerídeos são insolúveis no plasma. Nos tecidos pode ocorrer a sua conversão em energia, serem produzidas hormonas, formados ácidos biliares ou então ficarem em depósitos. As lipoproteínas são partículas cujo centro é hidrofóbico e composto por lípidos não polares, triglicerídeos e ésteres de colesterol. À sua volta, está disposta uma membrana hidrofílica formada por fosfolípidos, colesterol livre e apolipoproteínas (apo) (1,2).

As apolipoproteínas são muito importantes para o metabolismo das lipoproteínas, pois não só fazem parte da sua composição, mas também funcionam como ligandos para alguns recetores e como ativadores ou inibidores enzimáticos. De entre as apolipoproteínas, as mais importantes são a apoA-I, apoA-II, apoA-IV, apoA-V, apoB-48, apoB-100, apoC, apoE e apo(a) (3).

Dentro da classe das lipoproteínas, podemos dividi-las em sete categorias, tendo em conta o tamanho e a sua composição. Assim, temos os quilomicrons, remanescentes de quilomicrons, lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteínas de densidade intermédia (IDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL), lipoproteína (a) (Lp(a)) e lipoproteínas de alta densidade (HDL). Os quilomicrons são essencialmente constituídos por triglicerídeos e estão envolvidos no transporte do colesterol e triglicerídeos provenientes da dieta para os tecidos e fígado. A apoB-48 é uma das proteínas estruturais dos quilomicrons. Estes são as lipoproteínas de maior tamanho, sendo o tamanho varia consoante a quantidade de triglicerídeos. No caso dos remanescentes de quilomicrons, estas são as partículas resultantes após a transferência dos triglicerídeos para os tecidos, sendo então ricas em colesterol. Adicionalmente, temos as VLDL que são ricas em triglicerídeos, produzidas pelo fígado e cuja apolipoproteína estrutural é a apoB-100. Tal como os quilomicrons, quando são removidos os triglicerídeos das partículas de VLDL, são formadas as IDL ricas em colesterol. Também as LDL são compostas sobretudo por colesterol e derivam das VLDL e IDL, sendo a apoB-100 a apolipoproteína predominante. As LDL transportam a maior parte do colesterol circulante. A Lp (a) é uma partícula de LDL, mas que tem a apoB-100 ligada à apolipoproteína (a) (3).

As HDL são pequenas lipoproteínas de 8-10nm, ricas em colesterol e fosfolípidos e cuja sua estrutura inclui na sua maioria a apoA-I e apoA-II (4). As HDL podem ser classificadas pela sua densidade, tamanho, forma, carga ou composição de apolipoproteínas. Assim, por ultracentrifugação dividimos as partículas de HDL consoante a sua densidade, em HDL2 (1.063–1.125 g/mL) e HDL3 (1.125–1.21 g/mL). Além desta, podemos classificar as HDL tendo em conta o tamanho. Se a classificação for feita por eletroforese em gel com gradiente, são nomeadas de maior para menor em: HDL2b, HDL2a, HDL3a, HDL3b, HDL3c. Já se forem avaliadas por ressonância magnética nuclear, são discriminadas em grandes, médias e pequenas. No caso da forma e carga, podemos dividir através da eletroforese em gel de agarose em: esféricas/ α -HDL ou discoides/ Pre β -HDL. Por outro lado, por meio de eletroforese de 2 dimensões, são estratificadas consoante a carga e tamanho em: Pre β -HDL (pre β 1 e pre β 2), α -HDL (α 1, α 2, α 3 and α 4) e Pre α -HDL (pre α 1, pre α 2, pre α 3). Por fim, as HDL são nomeadas perante a presença ou não da apoA-II na sua composição, sendo classificadas respetivamente em LpA-I:LpA-II e LpA-I (5).

A síntese de HDL começa com a secreção intestinal e sobretudo hepática de apoA-I, que após ser secretada pelo fígado, interage com vários tipos de células, nomeadamente hepatócitos, enterócitos e macrófagos, através do transportador *ATP Binding Cassette A1* (ABCA1). Assim, a apoA-I capta colesterol e fosfolípidos destas células, gerando a partícula de HDL nascente. De seguida, o colesterol é gradualmente esterificado através da ação da Lecitina-Colesterol Acetiltransferase (LCAT) e o HDL passa da sua forma em disco para partículas esféricas, formando partículas de HDL maduras (4,6,7).

Existem duas formas de transporte reverso do colesterol para o fígado. A forma direta, em que existe a captação através do recetor *scavenger B1* (SR-B1), onde ocorre a dissociação dos ésteres de colesterol da apoA-I. Além deste, existe outro mecanismo indireto que envolve a proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP) que transfere os ésteres de colesterol para as lipoproteínas que contêm apo-B: VLDL, quilomicrons e LDL, sendo que a partícula de HDL recebe triglicerídeos de volta, importantes para a sua regeneração. Por fim, o colesterol captado pelo fígado é depois convertido em ácidos biliares pela 7- α hidroxilase, e excretado na bília. Os triglicerídeos e fosfolípidos remanescentes são removidos pela lipase hepática e endotelial, respetivamente. A apoA-I é reciclada ou excretada, tendo catabolismo renal (4,6–8).

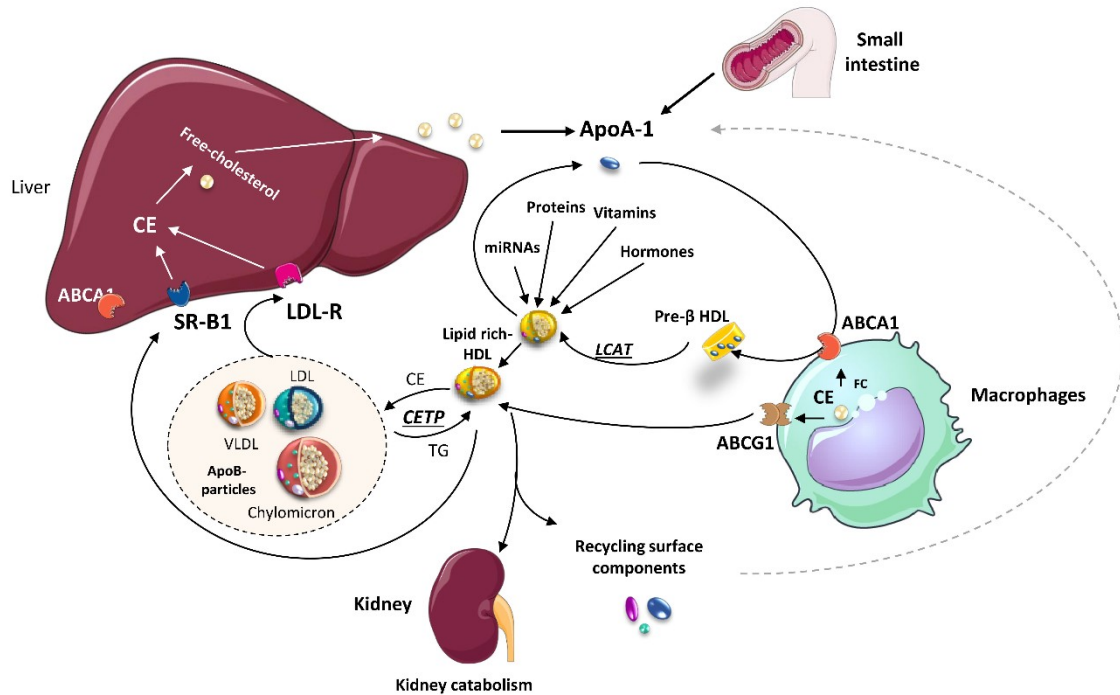


Figura 1 - Síntese e metabolismo da partícula de HDL. Figura retirada do artigo “Advances in HDL: Much more than lipid transporters” (4).

1.2 HDL como fator protetor cardiovascular

O papel aterogénico do LDL já foi estabelecido há muitos anos, com um enfoque sobretudo na diminuição da sua concentração plasmática, de modo a reduzir o risco de eventos cardiovasculares. Cada vez mais é recomendada uma redução mais acentuada nesta concentração, pois foram comprovados como seguros regimes mais intensos de tratamento com estatinas (9).

Em 2019, a ESC (Sociedade Europeia de Cardiologia) alterou os alvos terapêuticos para as dislipidemias, tendo reduzido os valores alvo de concentração de LDL para os diferentes patamares de risco cardiovascular, sendo que os indivíduos com risco cardiovascular muito elevado devem ter concentrações de LDL < 55 mg/dL (1).

No que diz respeito ao HDL, o célebre estudo *Framingham* foi um dos primeiros a demonstrar a associação inversa entre os níveis de HDL e a incidência de doença coronária, com uma diminuição do risco de 2-3% para um aumento da concentração de HDL de 1 mg/dL (10). Desde então, o HDL começou a ser denominado de “bom colesterol” e seguiram-se vários estudos sobre o papel do HDL como elemento protetor

da aterosclerose. Mesmo quando sob terapêutica com estatinas e com valores de LDL baixos (<70mg/dL), o risco de eventos cardiovasculares major era menor naqueles com valores superiores de HDL e maior naqueles cuja concentração era menor, sendo demonstrado que a concentração de HDL é um fator preditivo independente dos eventos cardiovasculares (11).

Adicionalmente, níveis baixos de HDL foram também associados a um aumento da mortalidade por todas as causas e mortalidade por cancro, sendo esta última associação mais notória em mulheres (12).

Tendo em conta esta associação, a concentração de HDL tem sido utilizada como variável em muitos sistemas de avaliação de risco cardiovascular utilizados na clínica. Como exemplo, os modelos de *Framingham*, *Systematic Coronary Risk Estimation (SCORE)*, *ASSIGN (CV risk estimation model from the Scottish Intercollegiate Guidelines Network)*, *QRISK2*, *Prospective Cardiovascular Munster Study (PROCAM)*, *Reynolds Risk Score*, entre outros mencionados nas recomendações da ESC e da *European Atherosclerosis Society (EAS)* para a abordagem clínica das dislipidemias (1).

Vários fatores podem influenciar as concentrações de HDL no sangue. Em primeiro lugar, as mulheres têm valores de HDL superiores aos homens até à menopausa. A raça também é uma variável a ter em consideração, visto que os negros têm valores de HDL superiores (13).

O estilo de vida também tem influência nos níveis de HDL, sobretudo o tabagismo, a atividade física, a obesidade e o consumo de álcool. No caso do tabagismo e obesidade, estes estão associados a níveis baixos de HDL (14). Pelo contrário, a prática de exercício físico tem um efeito positivo na concentração de HDL, podendo mesmo aumentar em 4,6%. É assim importante fazer exercício de intensidade moderada a vigorosa para manter um perfil lipídico menos aterogénico (15). Já no caso do consumo de álcool, quando feito de forma leve a moderada, conduz também ao aumento dos níveis de HDL (16).

Por último, alguns fármacos tendem a diminuir os níveis de HDL, como os betabloqueadores, resultado da diminuição da subfração de HDL₂ (17).

No que concerne aos mecanismos subjacentes ao efeito protetor cardiovascular exercido pelo HDL, estudos demonstraram que este deriva em grande parte da capacidade de efluxo do colesterol dos macrófagos, durante a realização do transporte reverso pela partícula de HDL. Assim, foi observada uma relação inversa entre a

espessura da camada íntima-média da carótida e a capacidade de efluxo, sendo assim um preditor inverso do status de doença coronária (18). Este efluxo de colesterol das células espumosas é mediado por difusão aquosa e por três transportadores: ABCA1, *ATP-binding cassette transporter G1* (ABCG1) e SR-BI, sendo mais importantes as vias que envolvem os 2 primeiros. No caso da ABCA1, a interação ocorre entre os macrófagos e as partículas de HDL nascentes, ao contrário do ABCG1, em que o transporte é mediado com a forma esférica e madura de HDL (19,20).

Por outro lado, o efeito cardioprotetor mediado pelo HDL é também resultado da inibição da inflamação vascular e do seu papel antioxidante. Além disto, não só esta partícula promove a angiogênese e a normalização da função endotelial, mas também está envolvida no controle do metabolismo da glicose e na inibição da proliferação das células tronco hematopoiéticas, diminuindo a quantidade de monócitos e neutrófilos circulantes (21). Todos estes mecanismos contribuem para a diminuição do risco cardiovascular.

Deste modo, com base nos resultados favoráveis destas investigações, o colesterol HDL foi considerado como novo alvo terapêutico de novos fármacos no combate à aterosclerose (22).

Apesar disto, até ao momento, as tentativas de redução da mortalidade e de eventos cardiovasculares através do aumento dos níveis de HDL não têm sido bem-sucedidas. Uma das substâncias utilizadas foi a Niacina, também conhecida como vitamina B3, que além de aumentar a concentração de HDL, diminui também a concentração de LDL-C, triglicérides e lipoproteína (a). Como efeito adverso, há que destacar o aparecimento de *flushing* (eritema, rubor e calor na face, pelo aumento do fluxo sanguíneo) (23).

Uma revisão sistemática demonstrou que a Niacina não reduz a mortalidade cardiovascular e não cardiovascular, além de também não diminuir o número de eventos cardiovasculares (24). Adicionalmente, os fibratos e os inibidores da CETP, são exemplos das terapêuticas utilizadas, que também não foram mais eficazes em comparação com os tratamentos com estatinas (25). Um dos inibidores da CETP, o Torcetrapib, foi até associado com um aumento da mortalidade e aumento de eventos cardiovasculares. Como efeito adverso deste fármaco, há também a destacar o aumento da pressão arterial sistólica em 5.4 mmHg, podendo contribuir para o aumento do risco cardiovascular (26).

Assim, a relação entre a mortalidade e valores HDL foi analisada por vários estudos observacionais. Nestes são considerados diferentes tipos de mortalidade: total ou por causas específicas, sendo estas cardiovasculares ou não. Adicionalmente não há

consenso sobre o valor de HDL a partir do qual este deixa de exercer o papel protetor e passa a ser prejudicial.

1.3 Objetivos

O principal objetivo desta revisão é realizar uma análise sistemática sobre a relação entre concentrações muito elevadas de HDL e a mortalidade da população. Também iremos analisar nesta revisão as causas desta mortalidade e tentar estabelecer a concentração máxima (limite máximo) de HDL que está associada ao aumento da mortalidade.

2. Métodos

2.1 Estratégia de pesquisa

A pesquisa foi conduzida nas plataformas PubMed, Web of Science e Scopus, acessadas através do servidor da UBI. A data da última busca foi no dia 13 de setembro de 2021.

Nesta revisão, a pesquisa dos termos foi efetuada com base nos títulos e resumos dos artigos, restringindo a pesquisa aos anos 2010-2021, inclusive. Foram utilizados diferentes termos, nomeadamente sinónimos, com a utilização dos operadores booleanos AND e OR. No caso da PubMed, a query introduzida foi: mortality[Title/Abstract]) AND ("high HDL"[Title/Abstract]) OR ("high high-density lipoprotein"[Title/Abstract]) OR ("high HDL concentration"[Title/Abstract]). Nas outras bases de dados, foram introduzidos os mesmos termos.

2.2 Critérios de inclusão

Para esta revisão foram incluídos artigos científicos originais em inglês, com estudos retrospectivos e prospetivos publicados entre 2010-2021 inclusive, que incidiam sobre a população humana adulta (maiores de 18 anos), com ou sem doenças prévias e em que foram avaliadas a mortalidade e os níveis de HDL, incluindo indivíduos com níveis muito elevados.

2.3 Seleção de estudos

Nesta revisão, foram seguidas as *Guidelines* PRISMA 2020 (27). Primeiramente, foram analisados os resumos dos artigos, eliminadas as referências duplicadas e posteriormente retirados manualmente aqueles cujo resumo se mostrou relevante e de acordo com o tema. Assim, foram identificados inicialmente 234 artigos nas bases de dados mencionadas acima. Destes artigos, foram excluídos 96 por serem duplicados e de seguida, 98 excluídos pela análise do título e resumo quando em confrontação com os critérios de inclusão e exclusão. Após a leitura integral dos estudos restantes, 23 foram incluídos nesta revisão.

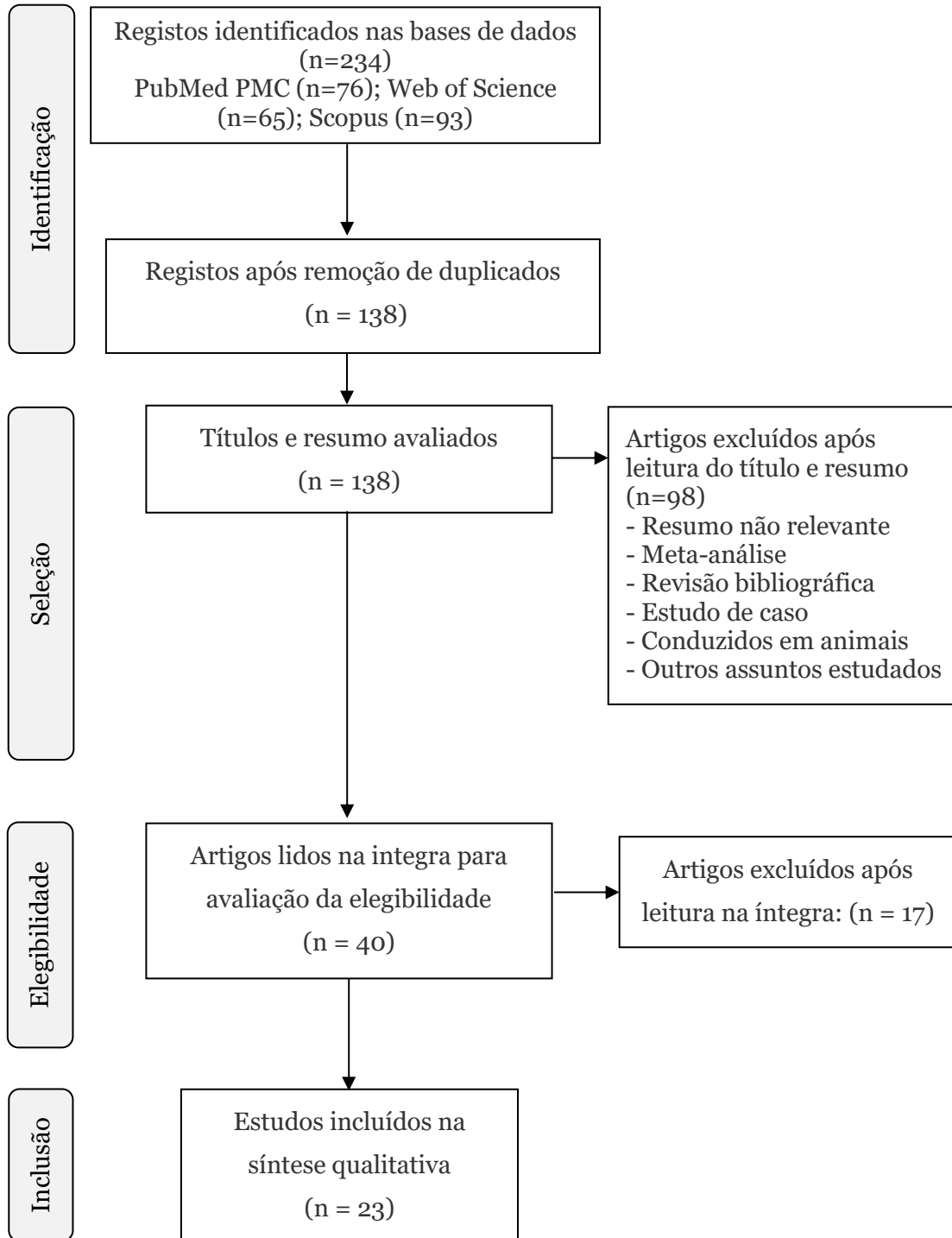


Figura 2- Fluxograma PRISMA.

3. Resultados

3.1 Características dos estudos

Nesta revisão, foram extraídos artigos publicados entre 2014 e 2021. As amostras analisadas nestes estudos, englobavam as populações dos Estados Unidos da América, Japão, Canadá, Israel, Dinamarca, Turquia, Reino Unido, Coreia do Sul, China e Itália. Os números de participantes na amostra dos diferentes estudos variaram entre 2113 e 15860253 pessoas.

A maioria das amostras eram constituídas por adultos saudáveis, à exceção de quatro. Bowe *et al* utilizou como amostra um grupo de veteranos, em que foram incluídos indivíduos com diferentes taxas de filtração glomerulares estimada (TFGe), tendo sido mesmo incluídos aqueles com TFGe ≤ 25 mg/dL (28). No caso do estudo realizado por Fanni *et al*, foram avaliadas as concentrações de HDL numa população com diabetes tipo 2 (29). De forma semelhante, um dos estudos também incluiu pessoas com diabetes juntamente com a população saudável (30). Por fim, outro estudo englobou na sua amostra pessoas diagnosticadas com hipertensão (31). Adicionalmente, um dos estudos teve um especial enfoque na população mais velha, acima dos 65 anos (32).

As amostras foram acompanhadas durante 3,5 (33) a 23 anos (34). Apenas dois dos estudos se restringiram ao sexo masculino (28,35), enquanto os restantes colocaram na sua amostra homens e mulheres.

3.2 Relação com mortalidade

A maioria dos estudos contemplados nesta revisão, mostraram que existiu uma relação positiva entre valores muito elevados de HDL e o aumento de mortalidade, e não linear como seria de esperar. Foi descrito que esta relação tinha a forma de U ou J em treze dos artigos, em que as concentrações de HDL dos extremos, mais baixas e mais elevadas, acarretaram um aumento da mortalidade (28–31,33,36–43).

Outros artigos afirmaram que o fator protetor de HDL atingia um “planalto”. Wilkins *et al* referiram que não existiu uma redução do risco de mortalidade por doença coronária para valores superiores a 90mg/dl no homem e a 75mg/dl na mulher (44). De forma semelhante, Hirata *et al* mostraram que na categoria de indivíduos com HDL muito elevado ($\geq 2,07$ mmol/L), também não existiu uma redução do risco de morte por doença coronária (45). Em congruência, Harari referiu que níveis mais elevados de HDL-C não foram associados com uma redução da mortalidade por todas as causas e por causas cardiovasculares (35).

Por outro lado, em dois dos artigos não foram demonstradas relações entre valores muito altos de HDL e o aumento de mortalidade (46,47).

A mortalidade foi avaliada nos 23 estudos presentes nesta revisão. No entanto, o tipo de mortalidade estudada e respetivas causas não foram os mesmos em todos. A mortalidade por todas as causas foi uma das mais utilizadas nos diversos artigos, onde foi mostrado que as concentrações de HDL mais elevadas estão associadas a um aumento desta mortalidade (28,30–34,36–38,40–43,48).

Adicionalmente, cinco dos estudos também incluíram ou deram mais relevância ao aumento de mortalidade por causas cardiovasculares, quer por Acidente Vascular Cerebral (AVC), quer por doença coronária resultando em Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM) (37,40,42,49,50).

Por outro lado, os demais autores demonstraram a relação entre a concentração de HDL e a mortalidade não cardiovascular (39), tendo alguns considerado causas específicas de mortalidade. Por exemplo, no estudo de Tanamas *et al*, foram incluídas como causas não cardiovasculares, a mortalidade por causas naturais, por doenças hepáticas e por causas externas, o que engloba mortes por acidentes, suicídios e homicídios (30). Adicionalmente, alguns dos estudos mostraram uma relação entre níveis elevados de HDL e o aumento da mortalidade por cancro (33,37) e por doenças infecciosas (29). Esta estratificação por causas, teve na sua maioria por base o *International Classification of Diseases* na sua 9^a e 10^a revisão (ICD-9 e ICD-10, respetivamente).

3.3 Valores de HDL considerados

Em todos estes estudos foram considerados os valores a partir dos quais há um aumento da mortalidade. São apresentados valores tão distintos desde 47,5 mg/dL até 100 mg/dL.

Adicionalmente, em cinco dos artigos analisados foram definidas distintas concentrações máximas de HDL, para mulheres e homens, sendo que na maioria as mulheres tinham valores superiores. Exemplo disso, é o estudo realizado por Ko, em que foi demonstrado o aumento de mortalidade não cardiovascular em concentrações ≥ 70 mg/dL nos homens e ≥ 90 mg/dL nas mulheres (39). Só em dois dos artigos analisados, o limite foi superior nos homens (44,48).

Além deste ponto, a maioria dos estudos colocou concentrações ≥ 70 mg/dL como valor elevado de HDL, ou seja, o valor a partir do qual se verificou um aumento ou não diminuição do risco de mortalidade. Fora destes ficaram quatro investigações que propuseram valores mais baixos (28,29,35,38). Uma exceção ao descrito acima, é a

investigação conduzida por Tanamas *et al*, em que apenas foi analisada uma amostra com concentrações entre os 0,8 – 1,6 mmol/L (30.9- 61.87 mg/dL) (30).

Os resultados estão descritos de forma concisa na tabela 1. Para isso, a informação retirada foi dividida em autor e ano do estudo, país, duração da investigação, número de população na amostra e limite máximo de concentração de HDL ([HDL]). Na coluna referente ao limite máximo de [HDL] foram considerados os valores a partir dos quais há um aumento da mortalidade ou não existe diminuição do risco de mortalidade. Na última coluna estão descritas as conclusões mais relevantes de cada artigo.

Tabela 1- Características dos estudos

| Autor e ano | País | Duração | Amostra | Limite máximo de [HDL] | Resultados e Conclusão |
|-------------------------------------|---------------------------------|-----------------|---------------------------------------|---|---|
| Wilkins <i>et al</i> ; 2014 (44) | Estados Unidos da América (EUA) | 20 anos | n=11515 homens e n=12925 mulheres | >90 mg/dL em homens; >75 mg/dl mulheres | Não há redução de risco de doença coronária e de mortalidade por EAM com níveis muito elevados de HDL. |
| Hirata <i>et al</i> ; 2016 (45) | Japão | 20 anos | n= 7019 | ≥2,07 mmol/L (≥80 mg/dL) | Valores de HDL muito elevados não reduzem a mortalidade por doença coronária. |
| Bowe <i>et al</i> ; 2016 (28) | EUA | 9.1 anos | n= 1764986 homens com diferentes TFGe | ≥50 mg/dl | A relação entre o HDL e a mortalidade por todas as causas mostra um padrão em forma de U em todas as categorias de TFGe. |
| Ko <i>et al</i> ; 2016 (39) | Canadá | 4,9 ± 0.4 anos | n= 631762 | >90 mg/dl em mulheres; >70 mg/dl em homens | Indivíduos com valores de HDL muito elevados têm um aumento de mortalidade por causas não cardiovasculares. |
| Harari <i>et al</i> ; 2017 (35) | Israel | 22 anos | n=4832 homens | >60 mg/dl | Valores muito elevados de HDL não foram associados a uma diminuição da mortalidade por todas as causas e cardiovascular. |
| Madsen <i>et al</i> ; 2017 (40) | Dinamarca | 6 anos | n=52268 homens e n=64240 mulheres | >73 mg/dL em homens; > 93mg/dl em mulheres | Indivíduos com valores muito elevados de HDL têm um aumento paradoxal da mortalidade por todas as causas e por doença cardiovascular. |
| Onat <i>et al</i> ; 2017 (48) | Turquia | 8.85± 4.38 anos | n=2121 | >61,7 mg/dL em homens; > 58,9 mg/dl em mulheres | O nível de HDL não tem valor preditivo para o risco de mortalidade. |

| | | | | | |
|------------------------------------|---------------|--------------------|---|--|---|
| Tanamas <i>et al</i> ; 2018 (30) | EUA | 10.1 anos | n= 2125 (incluídos indivíduos com diabetes) | - | Níveis de HDL elevados foram associados com um aumento da mortalidade por todas as causas, por causas naturais, doença hepática e causas externas. |
| Hamer <i>et al</i> ; 2018 (41) | Reino-Unido | 326016 pessoas-ano | n=37059 | ≥2,5 mmol/L (≥96,67 mg/dL) | Existe uma associação em forma de U entre os valores de HDL e a mortalidade por todas as causas. |
| Hirata <i>et al</i> ; 2018 (49) | Japão | 12.1 anos | n=43407 | ≥2,33 mmol/L (≥90mg/dL) | Valores extremamente elevados de HDL foram associados com o aumento da mortalidade por doença cardiovascular aterosclerótica. |
| Mazidi <i>et al</i> ; 2019 (42) | EUA | 11 anos | n=25541 | ≥100mg/dL | Valores muito baixos e muito elevados de HDL foram associados ao aumento de mortalidade total, por doença coronária e por AVC. |
| Oh <i>et al</i> ; 2019 (33) | Coreia do Sul | 3.5 anos | n=365457 | ≥2.20mmol (≥85.07 mg/dL) | Níveis muito altos de HDL foram relacionados com o aumento do risco de mortalidade por todas as causas. |
| Li <i>et al</i> ; 2019 (32) | EUA | 5.9 anos | n= 7766 (≥65anos) | >87 mg/dL | Nos mais velhos, aqueles cuja concentração de HDL era mais baixa ou mais elevada tiveram um risco de mortalidade por todas as causas aumentado. |
| Kobayashi <i>et al</i> ; 2019 (43) | Japão | 1746 dias | n= 83100 | >90 mg/dL | Pessoas com níveis extremamente elevados de HDL têm maior risco de mortalidade por todas as causas quando comparadas com pessoas com níveis elevados. |
| Li <i>et al</i> ; 2019 (36) | China | 8.76 anos | n= 100070 | ≥80 mg/dL | Concentrações de HDL muito elevadas foram relacionadas com um risco de mortalidade total aumentado, em indivíduos ≤ 65 anos. |
| Fanni <i>et al</i> ; 2020 (29) | Itália | 14 anos | n= 2113 (com diabetes tipo 2) | ≥52 mg/dL em mulheres e ≥47.5 mg/dL nos homens | Existe uma associação em forma de U entre os níveis de HDL em diabéticos e a mortalidade por doenças infecciosas. |
| Yu <i>et al</i> ; 2020 (46) | China | 4.66 anos | n= 10266 | ≥2 mmol/L (≥77.34 mg/dL) | Valores de HDL elevados foram associados com um aumento de eventos cardiovasculares, mas não da mortalidade por doença cardiovascular. |

| | | | | | |
|-----------------------------------|---------------|----------------------|-------------------------------------|----------------------------|---|
| Huang <i>et al</i> ; 2020 (37) | EUA | 97.52±54.03 meses | n=42145 | >70 mg/dL | Valores elevados de HDL foram relacionados com o aumento da mortalidade por todas as causas, cardiovascular e por cancro. |
| Chen <i>et al</i> ; 2020 (31) | EUA | 9.2±3.8 anos | n= 11497 (com HTA) | >70 mg/dL | Concentrações elevadas de HDL foram ligadas a uma maior mortalidade da população hipertensa. |
| Yang <i>et al</i> ; 2021 (47) | Coreia do Sul | 6 anos | n= 343687 | ≥90 mg/dL | Níveis de HDL extremamente elevados não foram associados com um aumento da mortalidade, de EAM e AVC. |
| Yi <i>et al</i> ; 2021 (38) | Coreia do Sul | 8.4 anos | n= 15860253 | ≥60 mg/dL | Existe uma associação em forma de U entre o nível de HDL e a mortalidade por todas as causas. |
| Yang <i>et al</i> ; 2021 (50) | China | 8.71 anos | n= 69163 | ≥2mmol/L (≥77.34 mg/dL) | Valores extremamente baixos ou elevados de concentração de HDL foram associados ao aumento do risco de mortalidade por causas cardiovasculares e causas não acidentais. |
| Koohi <i>et al</i> ; 2021 (34) | EUA | 23 anos | n= 14373 e n=12129 (2 cohort) | 87,5-88,9mg/dL | Indivíduos com níveis de HDL muito altos têm maior risco de doença cardiovascular, insuficiência cardíaca e aumento da mortalidade por todas as causas. |

4. Discussão

Nas duas últimas décadas, tem vindo a ser questionada a relação linear inversa entre a mortalidade e os níveis de HDL. Tal como referido em outros artigos e corroborado por esta revisão sistemática, há uma mudança de paradigma no que concerne ao fator protetor cardiovascular de concentrações elevadas de HDL.

Como já afirmado acima, a maioria dos estudos incluídos nesta revisão sugerem que existe uma associação entre níveis muito elevados de HDL e o aumento de mortalidade. A associação entre HDL e mortalidade é para muitos dos artigos representada por um gráfico em forma de U ou J, ou seja, as concentrações de HDL dos extremos, mais baixas e mais elevadas, acarretam um aumento da mortalidade. Esta associação é também avaliada na revisão sistemática e metanálise conduzidas por Zhong *et al*, em 2019, e que englobaram trinta e sete estudos. Foi concluído que existe um padrão dose-resposta em forma de J entre a concentração de HDL e a mortalidade por todas as causas, cardiovascular e por cancro, à semelhança do observado nesta revisão (51).

Da mesma forma, a revisão realizada por Madsen *et al* mostrou que existe um aumento da mortalidade associado a concentrações muito elevadas de colesterol HDL (52). No mesmo sentido, outra revisão aponta para que os níveis elevados de HDL além de poderem estar relacionados com o aumento da mortalidade, podem também ser considerados como um fator de risco para algumas doenças como a degeneração macular relacionada com a idade e demência (53).

Porém, existe alguma heterogeneidade no valor a partir do qual existe efetivamente um aumento do risco, visto que diferentes concentrações limite de HDL são utilizadas. São apresentados valores tão distintos desde 47,5 mg/dL até 100 mg/dL. Apesar disso, em 17 dos 23 estudos, este valor encontra-se na faixa dos 70-90 mg/dL. Na revisão de Zhong *et al*, os intervalos de valores associados com uma menor mortalidade por todas as causas, cardiovascular e por cancro foram 54–58 mg/dL, 68-71 mg/dL e 64–68 mg/dL respetivamente, o que vai de encontro com os resultados desta revisão (51).

Tal como Wilkins *et al* (44), a maioria dos estudos ajustaram os seus resultados tendo em consideração os fatores externos que podem aumentar os níveis de HDL, sobretudo o álcool, visto que o seu consumo está associado a um aumento da mortalidade por outras causas. Apesar disso, Tanamas *et al* (30) refere que o álcool não foi uma variável tida em conta e Hirata *et al* (49) refere que uma das limitações do seu estudo foi o facto de não ter sido explorado a quantidade de consumo de álcool.

Outra das limitações mais apontadas nos artigos analisados nesta revisão foi o facto da proporção de indivíduos com concentrações de HDL elevadas ser pequena, pelo que é difícil obter uma amostra significativa nas faixas de concentração mais elevadas. Adicionalmente, não é ainda possível apontar para um mecanismo subjacente a este efeito lesivo de concentrações elevadas de HDL. No entanto, existem diferentes perspectivas que podem ser a chave deste paradoxo.

Em primeiro lugar, existe a contribuição das variantes genéticas que se traduzem no aumento do nível HDL e que podem ter influência nesta associação. Valores extremamente elevados de HDL foram ligados a diferentes variantes de genes que codificam enzimas e recetores importantes no metabolismo do HDL. Como alguns exemplos, temos a Lipase Hepática com o gene LIPC, a Lecitina-Colesterol Acetiltransferase cujo gene é o CETP e o recetor *scavenger* B1, codificado pelo gene SCARB1 (54). No caso deste último gene, foi descoberta uma variante (P376L) que causa uma perda de função do recetor *scavenger* B1 hepático, resultando num aumento dos níveis de colesterol HDL. Apesar disto, os indivíduos que carregam esta mutação em heterozigotia têm um aumento do risco de doença coronária pela alteração do transporte reverso de colesterol (55). Isto mostra o possível papel das variantes genéticas neste fenótipo lipídico e a sua relação com o aumento de mortalidade.

Em pessoas com HDL extremamente elevado e com doença coronária, foi analisada a composição da partícula de HDL, tendo sido observado que a proporção de fosfolípidos era menor nos indivíduos com concentrações de HDL no percentil 90 e com doença arterial coronária, quando comparados com o grupo de controlo que tinha as mesmas concentrações de HDL, mas sem doença coronária. Adicionalmente, aqueles com concentrações de HDL altas e doença coronária tinham uma menor capacidade de efluxo de colesterol dos macrófagos (56).

Assim, uma desregulação dos mecanismos protetores da aterosclerose em que a partícula de HDL está envolvida, como a capacidade de efluxo de colesterol, poderá ser uma das explicações para a relação entre os valores elevados de HDL e a mortalidade. Isto é, apesar de existirem muitas partículas de HDL, estas poderão ser disfuncionais.

A dilatação mediada pelo fluxo na artéria braquial é um teste utilizado para avaliar a função endotelial. Takaeko *et al* mostrou que a dilatação mediada por fluxo é menor no grupo de pessoas com concentrações de HDL baixas (<40 mg/dL) e extremamente elevadas (≥ 80 mg/dL). Este achado, permite inferir que há uma desregulação na função endotelial nestes indivíduos. Pode assim existir uma disfunção da partícula de HDL nas pessoas com concentrações altas e que pode ter efeitos deletérios na função vascular (57).

As propriedades anti-inflamatórias e anti-oxidantes do HDL também podem ser alvo de disfunção, e podemos estimá-la quantificando o HDL oxidado. Num estudo realizado em doentes hemodialisados, o aumento dos níveis de HDL oxidado e da IL-6 podem estar relacionados com um aumento da espessura da camada íntima-média da carótida, e conseqüentemente, do risco de eventos cardiovasculares e de mortalidade por doença cardiovascular (58).

Assim, a falha dos tratamentos como a Niacina, fibratos e inibidores da CETP mostra que o aumento da concentração de HDL não deve ser o alvo terapêutico a seguir, mas sim o aumento das funções cardioprotetoras desta partícula.

Por outro lado, é necessária uma investigação mais aprofundada sobre as concentrações extremamente elevadas de HDL associadas ao aumento da mortalidade e a avaliação qualitativa das partículas de HDL. Isto significa perceber as características da partícula, tais como o tamanho, composição e sua função e tentar estabelecer uma relação com o aumento de mortalidade nestes indivíduos. Já neste sentido, foi conduzido um estudo por van der Steeg *et al*, que além de ter relacionado o nível de colesterol HDL elevado com aumento de doença arterial coronária, mostrou também associação entre as partículas de HDL de maior tamanho, ricas em colesterol, e maior incidência de doença coronária. Por outro lado, a concentração elevada de apoA-I não mostrou ser um fator de risco (59).

No mesmo sentido, Sung *et al* mostrou que um rácio HDL/ApoA-I elevado pode estar associado a um maior risco de doença cardiovascular, cancro e mortalidade por todas as causas. Por outras palavras, as partículas de HDL ricas em colesterol e pobres em ApoA-I estão associadas a um maior risco de mortalidade (60).

Adicionalmente, é difícil distinguir a causa subjacente ao aumento de mortalidade, visto que nos diferentes estudos analisados são consideradas causas de mortalidade cardiovasculares e não cardiovasculares, como por doenças infecciosas, cancro e causas externas. Assim, será fulcral no futuro tentar perceber quais os mecanismos que estão por detrás do aumento de mortalidade em cada uma das patologias associadas aos valores elevados de HDL.

No mesmo estudo já mencionado e realizado por van der Steeg *et al*, é também abordada a necessidade de alterar a forma de calcular o risco de doença cardiovascular. Ou seja, ao invés de utilizar a concentração de HDL, ter maior enfoque no metabolismo desta partícula ou até utilizar a quantificação no plasma de apoA-I (59).

As recomendações europeias mais recentes para o tratamento de dislipidemias referem que a partir de concentrações de HDL superiores a 90 mg/dL, não devem ser utilizados os níveis de HDL como fator preditor de risco (1). Apesar disto, é importante

perceber se existem outros parâmetros que devam ser utilizados e tentar atualizar as ferramentas de uso clínico nesse sentido.

5. Conclusão

Em suma, existe uma associação entre concentrações elevadas de HDL e a mortalidade, sendo importante utilizar este conhecimento para a produção de terapêuticas mais eficazes que possam condicionar um perfil lipídico o menos aterogénico possível.

É também fundamental considerar esta relação para a predição do risco cardiovascular na população, devendo ser tida em consideração nos scores utilizados na prática clínica. Para isso serão de extrema importância estudos que ajudem a definir os melhores parâmetros a considerar para substituir a concentração de HDL.

Por fim, não só deve ser considerada a variabilidade genética entre as diferentes populações, mas também as diferentes comorbilidades, para a definição dos valores limite de concentração de HDL que aumentam a mortalidade.

6. Referências bibliográficas

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–88.
2. Hegele RA. Plasma lipoproteins: Genetic influences and clinical implications. *Nat Rev Genet*. 2009;10(2):109–21.
3. Feingold K. Introduction to Lipids and Lipoproteins [Internet]. Feingold K, Anawalt B, Boyce A, editors. South Dartmouth (MA): Endotext; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/?report=classic>
4. Ben-Aicha S, Badimon L, Vilahur G. Advances in HDL: Much more than lipid transporters. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):1–18.
5. Kontush A, Lindahl M, Lhomme M, Calabresi L, Chapman MJ, Davidson WS. Structure of HDL: Particle subclasses and molecular components. In: von Eckardstein A, Kardassis D, editors. *High Density Lipoproteins Handbook of Experimental Pharmacology* [Internet]. Switzerland: Springer, Cham.; 2015. p. 3–51. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-09665-0_1
6. Zannis VI, Chroni A, Kypreos KE, Kan HY, Cesar TB, Zanni EE, et al. Probing the pathways of chylomicron and HDL metabolism using adenovirus-mediated gene transfer. *Curr Opin Lipidol*. 2004;15(2):151–66.
7. Toth PP, Barter PJ, Rosenson RS, Boden WE, Chapman MJ, Cuchel M, et al. High-density lipoproteins: A consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2013;7(5):484–525.
8. Rader DJ. Molecular regulation of HDL metabolism and function: Implications for novel therapies. *J Clin Invest*. 2006;116(12):3090–100.
9. Collaboration CTT (CTT). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol : a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–81.
10. 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(1):8–15.
11. 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(13):1301–10.
12. Penson P, Long DL, Howard G, Howard VJ, Jones SR, Martin SS, et al. Associations between cardiovascular disease, cancer, and very low high-density lipoprotein cholesterol in the REasons for Geographical and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Cardiovasc Res.* 2019;115(1):204–12.
 13. Linn S, Fulwood R, Rifkind B, Carroll M, Muesing R, Williams OD, et al. High density lipoprotein cholesterol levels among us adults by selected demographic and socioeconomic variables: The SECOND national HEALTH and NUTRITION examination SURVEY 1976-1980. *Am J Epidemiol.* 1989;129(2):281–94.
 14. Bove M, Cicero AFG, Manca M, Georgoulis I, Motta R, Incorvaia L, et al. Sources of variability of plasma HDL-cholesterol levels. *Future Lipidol.* 2007;2(5):557–69.
 15. Leon AS, Sanchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sport Exerc.* 2001;33(6):S502–15.
 16. Huang S, Li J, Shearer GC, Lichtenstein AH, Zheng X, Wu Y, et al. Longitudinal study of alcohol consumption and HDL concentrations: A community-based study. *Am J Clin Nutr.* 2017;105(4):905–12.
 17. Kuster GM, Amann FW, Neuenschwander C, Drexel H. High density-lipoprotein subfractions of patients using cardio-selective beta-blockers. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2002;16(2):127–31.
 18. Khera A V., Cuchel M, de la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, et al. Cholesterol Efflux Capacity, High-Density Lipoprotein Function, and Atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;364(2):127–35.
 19. Adorni MP, Zimetti F, Billheimer JT, Wang N, Rader DJ, Phillips MC, et al. The roles of different pathways in the release of cholesterol from macrophages. *J Lipid Res.* 2007;48(11):2453–62.
 20. Rosenson RS, Brewer HB, Davidson WS, Fayad ZA, Fuster V, Goldstein J, et al. Cholesterol efflux and atheroprotection: Advancing the concept of reverse cholesterol transport. *Circulation.* 2012;125(15):1905–19.
 21. Rye KA, Barter PJ. Cardioprotective functions of HDLs. *J Lipid Res.* 2014;55(2):168–79.
 22. Rader DJ, Hovingh GK. HDL and cardiovascular disease. *Lancet.* 2014;384(9943):618–25.

23. Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJP, Stroes ESG. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(2):185–97.
24. Schandelmaier S, Briel M, Saccilotto R, Olu KK, Arpagaus A, Hemkens LG, et al. Niacin for primary and secondary prevention of cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(6):CD009744.
25. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: Meta-analysis of randomised controlled trials including 117 411 patients. *BMJ*. 2014;349(g4379):1–13.
26. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *J Vasc Surg*. 2008;357(21):2109–22.
27. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372(n71):1–9.
28. Bowe B, Xie Y, Xian H, Balasubramanian S, Zayed MA, Al-Aly Z. High density lipoprotein cholesterol and the risk of all-cause mortality among U.S. veterans. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(10):1784–93.
29. Fanni G, Rosato R, Gentile L, Anselmino M, Frea S, Ponzio V, et al. Is HDL cholesterol protective in patients with type 2 diabetes? A retrospective population-based cohort study. *J Transl Med*. 2020;18(1):1–9.
30. Tanamas SK, Saulnier PJ, Hanson RL, Nelson RG, Hsueh WC, Sievers ML, et al. Serum lipids and mortality in an American Indian population: A longitudinal study. *J Diabetes Complications*. 2018 Jan 1;32(1):18–26.
31. Chen CL, Liu XC, Liu L, Lo K, Yu YL, Huang JY, et al. U-shaped association of high-density lipoprotein cholesterol with all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive population. *Risk Manag Healthc Policy*. 2020;13:2013–25.
32. Li ZH, Lv Y Bin, Zhong WF, Gao X, Byers Kraus V, Zou MC, et al. High-Density Lipoprotein Cholesterol and All-Cause and Cause-Specific Mortality among the Elderly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(8):3370–8.
33. Oh IH, Hur JK, Ryoo JH, Jung JY, Park SK, Yang HJ, et al. Very high high-density lipoprotein cholesterol is associated with increased all-cause mortality in South Koreans. *Atherosclerosis*. 2019 Apr 1;283:43–51.
34. Koohi F, Khalili D, Mansournia MA, Hadaegh F, Soori H. Multi-trajectories of

- lipid indices with incident cardiovascular disease, heart failure, and all-cause mortality: 23 years follow-up of two US cohort studies. *J Transl Med.* 2021;19(286):1–13.
35. Harari G, Green MS, Magid A, Zelber-Sagi S. Usefulness of Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol as a Predictor of Cardiovascular Disease Mortality in Men in 22-Year Follow-Up. *Am J Cardiol.* 2017;119(8):1193–8.
 36. Li X, Guan B, Wang Y, Tse G, Zou F, Khalid BW, et al. Association between high-density lipoprotein cholesterol and all-cause mortality in the general population of northern China. *Sci Rep.* 2019 Dec 1;9(1):1–8.
 37. Huang YQ, Liu XC, Lo K, Liu L, Yu YL, Chen CL, et al. The u shaped relationship between high-density lipoprotein cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in adult population. *Clin Interv Aging.* 2020;15:1883–96.
 38. Yi SW, Park SJ, Yi JJ, Ohrr H, Kim H. High-density lipoprotein cholesterol and all-cause mortality by sex and age: A prospective cohort study among 15.8 million adults. *Int J Epidemiol.* 2021;50(3):902–13.
 39. Ko DT, Alter DA, Guo H, Koh M, Lau G, Austin PC, et al. High-Density Lipoprotein Cholesterol and Cause-Specific Mortality in Individuals Without Previous Cardiovascular Conditions: The CANHEART Study. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Nov 8;68(19):2073–83.
 40. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: Two prospective cohort studies. *Eur Heart J.* 2017 Aug 21;38(32):2478–86.
 41. Hamer M, O'Donovan G, Stamatakis E. High-Density Lipoprotein Cholesterol and Mortality: Too Much of a Good Thing? *Arter Thromb Vasc Biol.* 2018;38(3):1–4.
 42. Mazidi M, Mikhailidis DP, Banach M. Associations between risk of overall mortality, cause-specific mortality and level of inflammatory factors with extremely low and high high-density lipoprotein cholesterol levels among American adults. *Int J Cardiol.* 2019 Feb 1;276:242–7.
 43. Kobayashi D, Noto H, Shimbo T, Ino T, Osugi Y, Takahashi O, et al. Repeated measures of extremely high levels of high-density lipoprotein cholesterol and subsequent all-cause mortality and cardiovascular events: A longitudinal study. *Atherosclerosis.* 2019;288:17–25.
 44. Wilkins JT, Ning H, Stone NJ, Criqui MH, Zhao L, Greenland P, et al. Coronary heart disease risks associated with high levels of HDL cholesterol. *J Am Heart*

- Assoc. 2014;3(2):1–7.
45. Hirata A, Okamura T, Sugiyama D, Kuwabara K, Kadota A, Fujiyoshi A, et al. The relationship between very high levels of serum high-density lipoprotein cholesterol and cause-specific mortality in a 20-year follow-up study of Japanese general population. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(7):800–9.
 46. Yu S, Guo X, Li GX, Yang H, Zheng L, Sun Y. Lower or higher HDL-C levels are associated with cardiovascular events in the general population in rural China. *Lipids Health Dis*. 2020 Jun 25;19(152):1–6.
 47. Yang Y, Han K, Park SH, Kim MK, Yoon KH, Lee SH. High-density lipoprotein cholesterol and the risk of myocardial infarction, stroke, and cause-specific mortality: A nationwide cohort study in Korea. *J Lipid Atheroscler*. 2021;10(1):74–87.
 48. Onat A, Can G, Keskin M, Çamkıran V, Uzun AO, Yüksel H. Tenth categories of total and HDL cholesterol fail to independently predict death risk in middle-aged Turkish adults. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2017;45(7):590–8.
 49. Hirata A, Sugiyama D, Watanabe M, Tamakoshi A, Iso H, Kotani K, et al. Association of extremely high levels of high-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in a pooled analysis of 9 cohort studies including 43,407 individuals: The EPOCH–JAPAN study. *J Clin Lipidol*. 2018;12(3):674–684.e5.
 50. Yang ZM, Wu MY, Lu JM, Zhu Y, Li D, Yu Z Bin, et al. HDL-C, longitudinal change and risk of mortality in a Chinese cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(9):2669–77.
 51. Zhong GC, Huang SQ, Peng Y, Wan L, Wu YQ, Le, Hu TY, et al. HDL-C is associated with mortality from all causes, cardiovascular disease and cancer in a J-shaped dose-response fashion: a pooled analysis of 37 prospective cohort studies. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(11):1187–203.
 52. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Novel Insights from Human Studies on the Role of High-Density Lipoprotein in Mortality and Noncardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(1):128–40.
 53. Kjeldsen EW, Nordestgaard LT, Frikke-Schmidt R. Hdl cholesterol and non-cardiovascular disease: A narrative review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):1–16.
 54. Lee CJ, Park MS, Kim M, Ann S jin, Lee J, Park S, et al. CETP, LIPC, and SCARB1 variants in individuals with extremely high high-density lipoprotein-cholesterol levels. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–7.

55. Zannoni P, Khetarpal SA, Larach DB, Hancock-Cerutti WF, Millar JS, Cuchel M, et al. Rare variant in scavenger receptor BI raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease. *Science* (80-). 2016;351(6278):1166–71.
56. Agarwala AP, Rodrigues A, Risman M, McCoy M, Trindade K, Qu L, et al. High-Density Lipoprotein (HDL) Phospholipid Content and Cholesterol Efflux Capacity Are Reduced in Patients with Very High HDL Cholesterol and Coronary Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(6):1515–9.
57. Takaeko Y, Matsui S, Kajikawa M, Maruhashi T, Kishimoto S, Hashimoto H, et al. Association of extremely high levels of high-density lipoprotein cholesterol with endothelial dysfunction in men. *J Clin Lipidol* [Internet]. 2019;13(4):664-672.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.06.004>
58. Honda H, Ueda M, Kojima S, Mashiba S, Michihata T, Takahashi K, et al. Oxidized high-density lipoprotein as a risk factor for cardiovascular events in prevalent hemodialysis patients. *Atherosclerosis*. 2012;220(2):493–501.
59. van der Steeg WA, Holme I, Boekholdt SM, Larsen ML, Lindahl C, Stroes ESG, et al. High-Density Lipoprotein Cholesterol, High-Density Lipoprotein Particle Size, and Apolipoprotein A-I: Significance for Cardiovascular Risk. The IDEAL and EPIC-Norfolk Studies. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(6):634–42.
60. Sung KC, Ryu S, Wild SH, Byrne CD. An increased high-density lipoprotein cholesterol/ apolipoprotein A-I ratio is associated with increased cardiovascular and all-cause mortality. *Heart*. 2015;101(7):553–8.