

# AZ EGYES LIPIDPARAMÉTEREK SZEREPE ÉS JELENTŐSÉGE, KÜLÖNÖS TEKINTETTEL A HDL-EMELÉS FONTOSSÁGÁRA

**Paragh György dr.<sup>1</sup>,  
Harangi Mariann dr.<sup>1</sup>,  
Márk László dr.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>DEOEC, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

<sup>2</sup>Békés Megyei Képviselő-testület Pándy Kálmán Kórháza, II. Belgyógyászat-Kardiológia, Gyula

Az érlemezés okozta kardio- és cerebrovaszkuláris megbetegedések megelőzésében az LDL-koleszterinszint csökkenése mellett az utóbbi években ismét előtérbe került a HDL-koleszterinszint emelése. A korábbi epidemiológiai tanulmányok eredményei azt igazolták, hogy a HDL-koleszterin a kardiovaszkuláris megbetegedések önálló rizikófaktora. A HDL-nek a reverz koleszterin-transzportban betöltött központi szerepe mellett számos egyéb antiaterogén hatása is van. A jelenlegi ajánlások az agresszív életmódváltást, a niacin, a fibrátok, a statinok, vagy ezek kombinációját javasolják a HDL-koleszterinszint emelésére. Emellett számos új, a HDL-re épülő terápiás eljárás bevezetése várható az elkövetkezendő években. Jelen közleményünkben áttekintjük a korábbi klinikai tanulmányokat, epidemiológiai megfigyeléseket, illetve a legfontosabb új terápiás lehetőségeket.

## AZ LDL-KOLESZTERINSZINT CSÖKKENTÉS, MINT ELSŐDLEGES CÉL

A korábbi nagy lipidcsökkentő tanulmányok azt igazolták, hogy a low-density-lipoprotein (LDL) csökkentés jelentős mértékben képes csökkenteni a kardiovaszkuláris események előfordulási gyakoriságát. Mind a primer, mind a szekunder prevenció tanulmányok azt igazolták, hogy az összhalálást és a kardiovaszkuláris betegségek kialakulási gyakoriságát csökkenti az LDL-koleszterin szintjének redukciója. Emellett igazolták, hogy az ateroszklerózis progressziója is csökken a lipidcsökkentő kezelés hatására (1, 2). Kétségtelen, hogy a jelenlegi ajánlásoknak megfelelően a dyslipidaemiák kezelésében elsődleges célnak tekinthető az LDL-koleszterinszint csökkentése. Ugyanakkor egyéb kardiovaszkuláris kockázati tényezők, például az alacsony HDL-koleszterinszint gyakran nem kerülnek felismerésre, vagy kezelésük nem megfelelően hatékony. Az utóbbi években is-

mét nagyobb figyelem irányul a HDL-koleszterinszint emelésének lehetőségeire. Ennek háttérében az állhat, hogy az intenzív kutatásoknak köszönhetően számos új terápiás lehetőség került felismerésre, melyek egy része a klinikai tesztelés fázisában van.

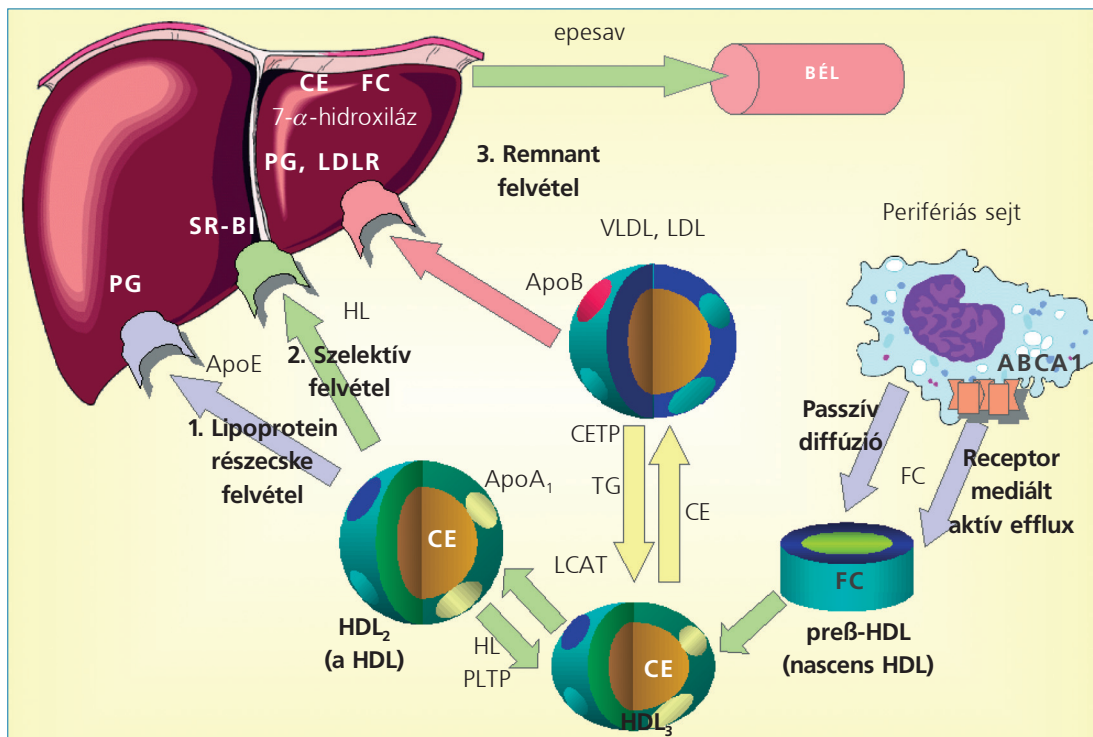
## A HDL-KOLESZTERIN JELENTŐSÉGE

1971-ben a Grönlandon élő eszkimókban figyelték meg azt, hogy annak ellenére, hogy a táplálékuk jelentős része zsiradék, mégis a kardiovaszkuláris események incidenciája alacsony, mivel az itt élő egyének HDL-koleszterinszintje jelentősen emelkedett. A Framingham-tanulmányban vezették be első alkalommal a HDL-koleszterinszint meghatározást. Felismerték, hogy az alacsony a HDL-koleszterinszint jóval nagyobb kockázatot jelent a koronáriabetegség kialakulása szempontjából azonos LDL-koleszterin értékek esetén is (3). A FATS-tanulmány során az derült ki, hogy a stenosis kialakulásával a legszorosabb pozitív összefüggés az apolipo-



1. ábra:

A reverz koleszterin-transzport.  
 ABCA1: ATP-binding cassette transporter A<sub>1</sub>; apoA<sub>1</sub>: apolipoprotein A<sub>1</sub>; apoB: apolipoprotein B; apoE: apolipoprotein E; CETP: koleszterin-észter transzfer protein; HL: hepatikus lipáz; LCAT: lecitin-koleszterin aciltranszferáz; PLTP: foszfolipid transzfer protein; SR-BI: scavenger receptor BI; PG: proteoglikán; LDLR: LDL-receptor; FC: szabad koleszterin; CE: koleszterin-észter



protein B-szinttel van, ezt követi a HDL-koleszterinnel való negatív korreláció (4). Több tanulmány metaanalízisét elvégezve azt mutatták ki, hogy 1% HDL emelés nőknél 3%-kal, férfiaknál 2%-kal csökkenti a kardiovaszkuláris rizikót (5).

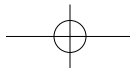
## A HDL ANTIATEROGÉN HATÁSA

A HDL az egyetlen lipoprotein frakció, amely gátolja az érlemezés folyamatát. Ezt részben a reverz koleszterin-transzporton, részben a direkt endothel-hatáson, antioxidáns hatáson, a tromboxán és prosztaciklin termelés szabályozáson keresztül, valamint az endotoxin kötés révén azok proinflammatorikus hatásával szembeni védelemmel érik el (5–14). Reverz koleszterin-transzportnak azt a folyamatot nevezzük, amelyben a perifériás sejtekből a HDL felveszi a koleszterint és a májba szállítja, ahol a 7- $\alpha$  hidroxiláz enzim hatására a koleszterinből epesav képződik, és így a szervezet megszabadul fölös koleszterintartalmától (1. ábra). A HDL direkt endothel-hatás révén gátolja az endothel felszínén az adhéziós molekulák expresszióját, ezáltal a monociták LDL indukálta bejutását a szubendoteliális térbe. Antioxidáns hatása révén gátolja az LDL oxidációját és a következményes habos-sejt képződést és a simaizomsejtek proliferációját (7). A HDL emellett gyulladásgátló hatást

fejt ki, de ez a hatása függ a HDL összetételétől. Amennyiben a krónikus gyulladásos folyamat eredményeként a HDL összetétele megváltozik, az apoA<sub>1</sub> oxidatív módon módosul, csökken a fő antioxidáns enzim, a humán paraoxonáz-1 (PON1) aktivitása és fokozódik az akut fázis proteinek felhalmozódása a HDL-ben, ezen kívül nő az oxidált foszfolipidek aránya. Ennek eredményeként aktiválódik a foszfolipáz A<sub>2</sub>, amely gátolja az ATP-binding cassette transporter A<sub>1</sub> (ABCA1) aktiválódását a sejteken, így csökken a sejtekből a koleszterin kiáramlás, és ez elősegíti a koleszterin sejten belüli felhalmozódását és az ateroszklerózis kialakulását. Ugyanakkor ez a megváltozott HDL nem antioxidáns hatást, hanem prooxidáns hatást fejt ki, fokozódik az LDL oxidációja, nő a trombózis-készség és extracelluláris mátrix mennyisége, amely elősegíti az érlemezés folyamatát.

## ALACSONY HDL-C-SZINTTEL JÁRÓ KÓRKÉPEK ÉS ÁLLAPOTOK

A HDL módosulásán kívül az ateroszklerózis folyamatát jelentős mértékben fokozhatja a HDL-koleszterin szintjének csökkenése. A csökkenés kialakulásában részben monogén tényezők vesznek részt, ide tartozik a 11-es kromoszóma károsodása következté-



1. táblázat:  
A HDL-koleszterin-  
szint emelésének  
lehetőségei

ÉLETMÓDBELI VÁLTOZTATÁSOK	GYÓGYSZERES LEHETŐSÉGEK
dohányzás megszüntetése	nikotinsav
rendszeres fizikai aktivitás	fibrátok
testsúlycsökkentés	statinok
mérsékelt alkoholfogyasztás	kannabioid-1 receptor gátlók
	PPAR-agonisták
	CETP-inhibitorok
	ApoA <sub>1</sub> mimetikumok
	Foszfolipidek
	Omega-3-zsírsavak

ben az apoA<sub>1</sub> hiánya, a lecitin koleszterin aciltranszferáz (LCAT) hiány következtében kialakuló fish eye betegség, valamint az ABCA1 transzporter hiánya, vagy csökkenése esetén leírt Tangier-betegség. Ezek a monogénes elváltozások ritkák.

A poligénes, multifaktoriális okok következtében kialakuló HDL-csökkenés jóval gyakoribb. Ennek egyik gyakori oka a metabolikus szindróma (16, 17).

A HDL-C csökkenéséhez számos életmódbeli tényező is hozzájárul, így pl. a dohányzás, elhízás, fizikai inaktivitás, 2-es típusú diabetes mellitus, veseelégtelenség és különböző gyógyszerek alkalmazása, mint például a béta-receptor-blokkolók, a tiazid diuretikumok, az androgének, és a progeszteron.

## A HDL-C EMELÉSÉNEK TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEI

Felvetődik az a kérdés, hogy a HDL-koleszterinszint csökkenését hogyan tudjuk kezelni? A kezelés első lépése az életmód-változtatás, amelynek fontos eleme a dohányzás megszüntetése, a rendszeres fizikai aktivitás, ami azt jelenti, hogy naponta legalább 30 perces, közepes intenzitású mozgás végzése javasolt. Törekedni kell a testsúlycsökkentésre és jó hatású a mérsékelt alkoholfogyasztás. A fizikai aktivitás, a dohányzás elhagyása és a mérsékelt alkoholfogyasztás együttesen 10%-os HDL-koleszterin emelést válthat ki. Amennyiben az életmódbeli változás nem hozza meg a kívánt eredményeket, szóba jön a gyógyszeres kezelés (1. táblázat).

A gyógyszeres terápiában általánosan használt lipidcsökkentő gyógyszerek közül a leghatékonyabb HDL-koleszterin emelő hatással az acidum nikotinikum (nikotinsav) és származékai rendelkeznek. Ezt a 15-30%-os emelést követi a fibrátok és az ösztrogének

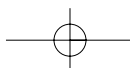
10-15%-os, majd a statinok 5-10%-os HDL-koleszterinszint emelő hatása (18).

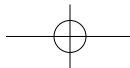
## FIBRÁTOK

A fibrátok a HDL-re gyakorolt hatásukat a peroxisoma proliferator-activated receptoron (PPAR) keresztül fejtik ki. Fokozzák a HDL két fő apolipoproteinjének, az apoA<sub>1</sub>-nek és az apoA<sub>2</sub>-nek a termelését, emelik a lipoprotein-lipáz szintjét és csökkentik a lipoprotein-lipáz gátló apoC<sub>3</sub> termelését. Ezek együttesen a HDL-koleszterinszint emelik (19).

A VA-HIT-tanulmányban alacsony kiindulási HDL-koleszterinszinttel rendelkező, közel normális LDL-koleszterinszintű egyéneknek a gemfibrozil alkalmazása mellett a nem halálos miokardiális infarktus, a koronáriabetegség és a szívhalálozás 22%-kal, a koronária-halálozás 22%-kal, a stroke 29%-kal, az összhálalozás 11%-kal csökkent, amelyben jelentős szereppel bírt a 6%-os HDL-koleszterin emelkedés (20). A BECAIT-vizsgálatban 120 fiatal, szívinfarktuson átesett betegben koronária angiográfiával vizsgálták az ateroszklerózis progresszióját. Az 5 éves követés során azt találták, hogy bezafibrátot szedőkön a placebohoz képest a 9%-os HDL-koleszterin emelés jelentős mértékben járult hozzá a koronária-események számának és a sztenózis mértékének szignifikáns csökkenéséhez (21). A BIP-tanulmányban a 6,2 éves átlagos követési idő alatt 12%-os HDL-koleszterin emelkedést észleltek, mérsékelt össz-, és LDL-koleszterin csökkenés mellett (22).

Az összes beteg vonatkozásában 9%-kal, míg bevételkor 2,25 mmol/l-nél nagyobb triglicerid értékkel rendelkezőknél 40%-kal csökkent a halálos, és a nem halálos miokardiális infarktus és a hirtelen halál előfordulási gyakorisága (22, 23).





2. táblázat:  
Folyamatban  
lévő kombinált  
LDL-koleszterin  
csökkentő és  
HDL-koleszterin  
emelő tanulmányok

TANULMÁNY	KOMBINÁCIÓS KEZELÉS	BETEGSZÁM	ÁTLAGOS KÖVETÉSI IDŐ	A BEFEJEZÉS VÁRHATÓ IDEJE
<b>ACCORD</b>	fenofibrat+statin vs. statin	5900	5,6 év	2009.
<b>AIM-HIGH</b>	Niacin ER+simvastatin vs. simvastatin	3300	4,0 év	2010.
<b>HPS-THRIVE</b>	Niacin ER+simvastatin+FI vs. simvastatin	20.000	4,0+ év	2012.

ER: EXTENDED RELEASE; FI: FLUSH INHIBITOR

## NIKOTINSAV (ACIDUM NICOTINICUM, NIACIN) ÉS SZÁRMAZÉKAI

Az acidum nicotinicum gátolja a zsírsejtekben a hormonszenzitív lipáz működését, csökkenti a májban a szabad zsírsav és a triglicerid termelődését, gátolja a szabad zsírsav észterifikációját és elősegíti az apolipoprotein B degradációját. Ezen kívül csökkenti az apoA<sub>1</sub> eltávolítását a HDL-ből (24, 25). Az acidum nicotinicum egyik gyakori mellékhatása a bőrpír. A tartós hatású (Extended Release) készítmények ilyen jellegű mellékhatása jóval kevesebb, de számottevő marad és a betegek életminőségét jelentősen rontja (26). A bőrpír kialakulásában a dermális makrofágok aktiválásán keresztül az arachidonsav termelés fokozása, a ciklo-oxigenáz serkentése és a prosztaglandin PgE<sub>2</sub> és PgD<sub>2</sub> felszabadulása jelentős szerepet játszik (27). Nagy reményeket fűznek egy új molekula, a DP<sub>1</sub>-receptor antagonistá laropiprant nikotinsavval együtt történő adásához, mert így módon a bőrpír előfordulási gyakorisága jelentősen csökken.

Az acidum nicotinicum és származékai rendelkeznek a legmarkánsabb HDL-koleszterinszint emelő hatással, ennek mértéke kisebb beteganyagban végzett vizsgálatok során elérte a 30-32%-ot (28-30). A Coronary Drug Project-ben a 6,2 éves átlagos kezelés során hagyományos felszívódású, gyorsan felszabaduló acidum nicotinicum monoterápiával kezelték korábban miokardiális infarktuson átesett egyéneket. Azt találták, hogy mind a nem-halálos szívinfarktus, a koszorúér-betegség, és a halálozás 16%-kal, az akut miokardiális infarktus 26%-kal, a stroke és a TIA 21%-kal, az újonnan kialakult angina 21%-kal, a kardiovaszkuláris revaszkularizációs beavatkozások 54%-kal csökkentek a placebocsoporthoz képest (31).

## STATINOK

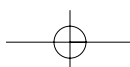
A statinok a HDL-re gyakorolt hatásukat az apoA<sub>1</sub> termelés fokozásával és a hepatikus lipáz aktivitás csökkentésével érik el (1. áb-

ra). A hepatikus lipáz aktivitás csökkentése elősegíti az érett HDL felhalmozódását a keringésben (32). Ezen kívül a statinok csökkentik a koleszterin-észter-trnansferáz protein aktivitást, valamint növelik az ABCA1 transzporter expresszióját (33).

A 4S-tanulmány al csoport analízise arra hívta fel a figyelmet, hogy a különböző HDL-koleszterinszint alapján képzett alcsoportokba tartozó egyéneknél a simvastatin közel azonos mértékben csökkentette a kardiovaszkuláris eseményeket (34). Más statin tanulmányok szerint az alacsonyabb kiindulási HDL-koleszterin szinttel rendelkező egyéneknél a kardiovaszkuláris események száma nagyobb mértékben csökkent (34-38). A LCAS-vizsgálat azt mutatta, hogy az alacsonyabb HDL-koleszterinszinttel rendelkező egyéneknél a fluvastatin kedvezőbb hatást fejtett ki a magasabb értékekkel rendelkező egyénekhez képest (39). A LIPID-tanulmányban a pravastatin hasonló mértékű kardiovaszkuláris eseménycsökkentést hozott létre az alacsony és a magas kiindulási HDL-koleszterinszintű csoportokban (34, 38). Hasonló eredményt mutatott a CARE-tanulmány is (40). A statinok 5-10%-os HDL-koleszterin emelő hatással rendelkeznek és a tanulmányok egy részének eredményei alapján ez az alacsony kiindulási szinttel rendelkező egyéneknél kifejezettebb.

## KOMBINÁCIÓS KEZELÉS

Az előbb említett gyógyszerek monoterápiában való alkalmazása mellett az utóbbi időben a kombinációs terápia is előtérbe került. A statin és niacin együttes alkalmazásával 28-30%-os HDL-koleszterin emelést észleltek (41, 42). A statin+fenofibrát kombináció 20%-kal, a statin+gemfibrozil kombináció 17%-kal emelte a HDL-koleszterinszintet (43, 44). A HATS-tanulmányban a niacin és simvastatin fokozta mind a HDL-koleszterin, mind a HDL<sub>2</sub>-koleszterinszintet (45). Ennek eredményeként az ateroszklerózis regresszióját észlelték kvantitatív koronarográfiával





(46). A folyamatban lévő ACCORD, AIM-HIGH, HPS-THRIVE-tanulmányok további választ adhatnak arra, hogy a kombinált lipidszökkentő kezelés a HDL-koleszterinszint módosításán keresztül milyen hatást fejt ki a kardiovaszkuláris végpontokra (47) (2. táblázat).

### KANNABIOID-1 RECEPTOR BLOKKOLÓK

A kannabioid-1 receptor blokkolók közül az Európában már forgalomban lévő, hazánkban bevezetés előtt álló, leginkább obesitasban alkalmazott rimonabant az adiponectin expresszió fokozásán és az apoA<sub>1</sub>-szint emelésén keresztül fejt ki hatását, 5-10%-os HDL-koleszterinszint emelkedést hozva létre. Ez az emelkedés dóziszfüggő és ugyanakkor független a testsúlyvesztés mértékétől, ami direkt farmakológiai hatást feltételez (48).

### AZ APOLIPOPROTEIN A<sub>1</sub> TERMELÉS FOKOZÁSA

A HDL-koleszterinszint emelésének egy, az eddig említettekén kívüli további lehetősége az apoA<sub>1</sub> termelés növelése, ami az apoA<sub>1</sub>-gén transzkripció fokozásával, rekombináns fehérjék intravénás infúziójával, az apoA<sub>1</sub> Milano alkalmazásával, az apoA<sub>1</sub> 18 aminosavat tartalmazó fehérjék adásával és az apoA<sub>1</sub> DNS-ének szomatikus sejtekbe juttatásával tudunk elérni. Számos preklinikai állatmodell bizonyítja ezek kedvező hatását az ateroszklerózis progressziójának gátlására (49–51).

### A REVERZ KOLESZTERIN-TRANSPORT FOKOZÁSA

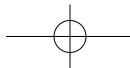
További lehetőség a HDL-koleszterinszint emelésére a reverz koleszterin-transport elősegítése. A reverz koleszterin-transport kezdeti lépése a perifériás sejteken az ABCA1 protein expressziója. Ez a fehérje szállítja a szabad koleszterint a sejtekből a lipidszegény apoA<sub>1</sub>-hez. Az apoA<sub>1</sub> transzkripcióját a liver X receptor (LXR) és a retinoid X receptor (RXR) heterodimer formája szabályozza. A sejtben felszaporodó oxysterolok aktiválják az RXR/LXR heterodimer kialakulását és ezzel elősegítik az ABCA1 transzkripcióját. Az LXR gén transzkripcióját fokozzák a fibrátok és a tiazolidindionok (52). A

reverz koleszterin-transportot követező lépése, hogy a lipidszegény apoA<sub>1</sub> által felvett koleszterin számos fehérje és enzim által a nascent HDL-ről az érett HDL-re, majd a májban az SR-BI scavenger receptoron keresztül felvételre kerül, és ily módon segít a szervezet fölös koleszterin tartalmának csökkentésében (1. ábra) (53). Az LCAT és az SR-BI aktivitás fokozás az ateroszklerózis folyamatának gátlásában egy újabb lehetőség lehetne.

### A HDL LEBONTÁSÁNAK GÁTLÁSA

A harmadik lehetőség a HDL anyagcsere módosítására a HDL lebontás késleltetése (43, 44). Ennek egyik lehetséges módja a hepatikus lipáz gátlása, amely elősegíti a nagy HDL<sub>2</sub> kicsi HDL<sub>3</sub>-má történő átalakulását. Ennek a gátlása egyaránt növeli a HDL-koleszterin és az apoA<sub>1</sub>-szintet (45).

További lehetőség a koleszterin észter transzfer protein (CETP) gátlása. A CETP a trigliceridben gazdag partikulákról trigliceridet helyez át a HDL-re, míg a HDL-ről koleszterin-észter jut a trigliceridben gazdag partikulákba, eközben a HDL-trigliceridben gazdagabb és koleszterin-észterben szegényebb lesz, és egyben csökken a denzitása (1. ábra). Ennek következtében fokozottabban metabolizálódik a hepatikus lipáz, valamint a cubulin és megalin receptor által (46). A szintetikus CETP-gátló torcetrapib kísérleti körülmények között jelentős HDL-koleszterin emelő hatással rendelkezik és az ateroszklerózist csökkenti (45). Az ILLUSTRATE-tanulmányban intrakoronáriás ultrahang vizsgálat során a torcetrapib hatását vizsgálták a HDL-koleszterinszintre és az ateroszklerózis progressziójára. A torcetrapib+atorvastatin csoportban jelentős HDL-koleszterin emelkedést tapasztaltak a csak atorvastatin kezelésben részesült csoporthoz képest (54–57). A torcetrapib nem csökkentette szignifikánsan az atheroma volumenét a placebo-csoporthoz képest, sőt a kardiovaszkuláris események gyakorisága nagyobb volt az ezzel a szerrel kezelt csoportban, ami renin-angiotenzin aktivitás fokozódásával és következményes vérnyomásemelkedéssel volt magyarázható (54–57). A carotis intima-media vastagságot vizsgáló RADIANCE-1- és 2-vizsgálat szintén azt igazolta, hogy a torcetrapib nem állította meg az ateroszklerózis progresszióját (54–57). A torcetrapib kudarca ellenére a CETP gátlás, mint a HDL-kolesz-



terin emelésének kiváló lehetősége a felszínen maradt. Intenzív kutatások folynak újabb, hasonló hatású molekulákkal, a legelőrehaladottabb stádiumban az anacetrapib áll.

### EGYÉB TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK

A többszörösen telítetlen zsírsavak közül az *omega-3-zsírsavak* HDL-koleszterin emelő hatással rendelkeznek (58).

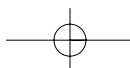
A *PPAR stimulálók* közül a piaglitazone mintegy 12,8%-os HDL-koleszterinszint emelő hatást fejtett ki a glimepiridhez képest (59). Az ösztrogén és ösztrogén+progesztin együttes alkalmazása posztmenopauzában 1,9-9%-kal emelte a HDL-koleszterinszintet (60). Ennek a háttérében az ösztrogén apoA<sub>1</sub> emelő hatása és hepatikus lipázt gátló hatása állhat. Nemkívánatos hatásként észlelhetjük az ösztrogén hypertriglyceridaemiát fokozó hatását, amely rontja a HDL-koleszterin emelő hatást (60).

A *foszfolipid mimetikumok* közül az egyik ígéretes lehetőség a foszfatidil-inozitolt (PI) tartalmazó készítmények, amelyek normoli-paemiás egyéneken 2 hetes kezelést követően 13–18%-os HDL-koleszterinszint emelkedést, valamint jelentős trigliceridszint csökkenést hoztak létre mellékhatások nélkül. A PI hatását a reverz koleszterin-transzport fokozásán és feltehetően a CETP aktivitás csökkentésén keresztül fejti ki (61). Az egyéb foszfolipidek még klinikai kipróbálás előtt állnak.

Az előbb említett lehetőségek azt mutatják, hogy ma is rendelkezünk HDL-koleszterin emelő gyógyszerekkel, de ezek hatékonysága és kimutatott klinikai haszna elmarad az LDL-koleszterin csökkentésétől. Jelenleg a terápia elsősorban a LDL-koleszterinszint csökkentésére irányul. Az ennek optimális kihasználás után fennmaradó reziduális rizikó csökkentésének útja a HDL-koleszterinszint emelése, ami által még hatékonyabb kardiovaszkuláris prevenciót tudunk elérni.

### IRODALOM

1. Sever PS, Poulter NR, Dahlfö B, et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial lipid lowering arm: extended observations 2 years after trial closure. *Eur Heart J* 2008; 29 (4): 499–508.
2. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360 (9346): 1623–30.
3. Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol* 1988; 4 (Suppl A): 5A–10A.
4. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, 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 (19): 1289–98.
5. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79 (1): 8–15.
6. Hessler JR, Robertson AL Jr., Chisolm GM. III. LDL-induced cytotoxicity and its inhibition by HDL in human vascular smooth muscle and endothelial cells in culture. *Atherosclerosis* 1979; 32 (3): 213–229.
7. Navab M, Imes SS, Hama SY, et al. Monocyte transmigration induced by modification of low density lipoprotein in cocultures of human aortic wall cells is due to induction of monocyte chemotactic protein 1 synthesis and is abolished by high density lipoprotein. *J Clin Invest* 1991; 88 (6): 2039–2046.
8. Wilson PW, Abbott RD, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol and mortality. The Framingham Heart Study. *Arteriosclerosis* 1988; 8 (6): 737–741.
9. Mackness MI, Durrington PN, Mackness B. How high-density lipoprotein protects against the effects of lipid peroxidation. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11 (4): 383–388.
10. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407 (6801): 233–241.
11. Fleisher LN, Tall AR, Witte LD, et al. Stimulation of arterial endothelial cell prostacyclin synthesis by high density lipoproteins. *J Biol Chem* 1982; 257 (12): 6653–5.
12. Zeiher AM, Schachlinger V, Hohnloser SH, et al. Coronary atherosclerotic wall thickening and vascular reactivity in humans. Elevated high-density lipoprotein levels ameliorate abnormal vasoconstriction in early atherosclerosis. *Circulation* 1994; 89 (6): 2525–2532.
13. Nofer JR, Walter M, Kehrel B, et al. HDL<sub>3</sub>-mediated inhibition of thrombin-induced platelet aggregation and fibrinogen binding occurs via decreased production of phosphoinositide-derived second messengers 1,2-diacylglycerol and inositol 1,4,5-tris-phosphate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18 (6): 861–869.
14. Lerch PG, Spycher MO, Doran JE. Reconstituted high density lipoprotein (rHDL) modulates platelet activity in vitro and ex vivo. *Thromb Haemost* 1998; 80 (2): 316–320.
15. Ansell BJ, Fonarow GC, Fogelman AM. The paradox of dysfunctional high-density lipoprotein. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18 (4): 427–434.
16. Hovingh GK, de Groot E, van der SW, et al. Inherited disorders of HDL metabolism and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16 (2): 139–145.
17. Davignon J, Dufour R. Primary Hyperlipidemias: an Atlas of Investigation and Diagnosis. Oxford: Clinical Publishing; 2007.
18. Belalcazar LM, Ballantyne CM. Defining specific goals of therapy in treating dyslipidemia in the patient with low high-density lipoprotein cholesterol. *Progr Cardiovasc Dis* 1998; 41: 151–174.
19. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, et al. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998; 98 (19): 2088–2093.
20. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341 (6): 410–418.
21. Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, et al. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction





- patients. *Lancet* 1996; 347 (9005): 849–853.
22. Kaplinsky E. Data presented at European Society of Cardiology Meeting, Vienna, Austria, 1998.
  23. Sakamoto T, Kojima S, Ogawa H, et al. Usefulness of hydrophilic vs lipophilic statins after acute myocardial infarction: subanalysis of MUSASHI-AMI. *Circ J* 2007; 71(9): 1348–1353.
  24. Jin FY, Kamanna VS, Kashyap ML. Niacin accelerates intracellular ApoB degradation by inhibiting triacylglycerol synthesis in human hepatoblastoma (HepG<sub>2</sub>) cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(4): 1051–1059.
  25. Jin FY, Kamanna VS, Kashyap ML. Niacin decreases removal of high-density lipoprotein apolipoprotein A-I but not cholesterol ester by HepG<sub>2</sub> cells. Implication for reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17 (10): 2020–2028.
  26. Knopp RH, Alagona P, Davidson M, et al. Equivalent efficacy of a time-release form of niacin (Niaspan) given once-a-night versus plain niacin in the management of hyperlipidemia. *Metabolism* 1998; 47 (9): 1097–1094.
  27. Pike NB. Flushing out the role of GPR109A (HM74A) in the clinical efficacy of nicotinic acid. *J Clin Invest* 2005; 115 (12): 3400–3403.
  28. Lavie CJ, Mailander L, Milani RV. Marked benefit with sustained-release niacin therapy in patients with "isolated" very low levels of high-density lipoprotein cholesterol and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 69 (12): 1083–1085.
  29. Alderman JD, Pasternak RC, Sacks FM, et al. Effect of a modified, well-tolerated niacin regimen on serum total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol and the cholesterol to high density lipoprotein ratio. *Am J Cardiol* 1989; 64 (12): 725–729.
  30. Luria MH. Effect of low-dose niacin on high-density lipoprotein cholesterol and total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio. *Arch Intern Med* 1988; 148(11): 2493–2495.
  31. Brown BG, Canner PL, McGovern M, et al. Nicotinic acid. In: Ballantyne CM (ed) *Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease* Philadelphia: Elsevier In press 2008.
  32. Schaefer JR, Schweer H, Kewaki K, 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 (1): 177–184.
  33. Sviridov D, Nestel P, Watts G. Statins and metabolism of high density lipoprotein. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2007; 5 (3): 215–221.
  34. Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1995; 345 (8960): 1274–1275.
  35. Ballantyne CM, Herd JA, Ferlic LL, et al. Influence of low HDL on progression of coronary artery disease and response to fluvastatin therapy. *Circulation* 1999; 99 (6): 736–743.
  36. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333 (20): 1301–1307.
  37. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279 (20): 1615–22.
  38. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339 (19): 1349–57.
  39. Ballantyne CM, Herd JA, Ferlic LL, et al. Influence of low HDL on progression of coronary artery disease and response to fluvastatin therapy. *Circulation* 1999; 99 (6): 736–743.
  40. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335 (14): 1001–1009.
  41. Guyton JR, Goldberg AC, Kreisberg RA, et al. Effectiveness of once-nightly dosing of extended-release niacin alone and in combination for hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1998; 82 (6): 737–743.
  42. Jacobson TA, Chin MM, Fromell GJ, et al. Fluvastatin with and without niacin for hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1994; 74 (2): 149–154.
  43. Wierzbicki AS, Lumb PJ, Cheung J, et al. Fenofibrate plus simvastatin therapy versus simvastatin plus cholestyramine therapy for familial hypercholesterolaemia. *QJM* 1997; 90 (10): 631–634.
  44. Wiklund O, Angelin B, Bergman M, et al. Pravastatin and gemfibrozil alone and in combination for the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Med* 1993; 94 (1): 13–20.
  45. Ellen RL, McPherson R. Long-term efficacy and safety of fenofibrate and a statin in the treatment of combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 1998; 81 (4B): B60–5.
  46. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345 (22): 1583–1592.
  47. [www.lipidsonline.org.2008](http://www.lipidsonline.org.2008).
  48. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, et al. 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 (7): 761–775.
  49. Calabresi L, Sirtori CR, Paoletti R, et al. Recombinant apolipoprotein A-IMilano for the treatment of cardiovascular diseases. *Curr Atheroscler Rep* 2006; 8(2): 163–7.
  50. Navab M, Anantharamaiah GM, Reddy ST, et al. Apolipoprotein A-1 mimetic peptides and their role in atherosclerosis prevention. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3 (10): 540–547.
  51. Wong NC. Novel therapies to increase apolipoprotein A<sub>1</sub> and HDL for the treatment of atherosclerosis. *Curr Opin Investig Drugs* 2007; 8 (9): 718–728.
  52. Knight BL, Patel DD, Humphreys SM, et al. Inhibition of cholesterol absorption associated with a PPAR alpha-dependent increase in ABC binding cassette transporter A<sub>1</sub> in mice. *J Lipid Res* 2003; 44 (11): 2049–2058.
  53. van Eck M, Pennings M, Hoekstra M, et al. Scavenger receptor BI and ATP-binding cassette transporter A1 in reverse cholesterol transport and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16 (3): 307–315.
  54. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2007; 356 (13): 1304–1316.
  55. Kastelein JJ, van Leuven SI, Burgess L, et al. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007; 356 (16): 1620–30.
  56. Bots ML, Visseren FL, Evans GW, et al. Torcetrapib and carotid intima-media thickness in mixed dyslipidaemia (RADIANCE 2 study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007; 370(9582): 153–160.
  57. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357(21): 2109–2122.
  58. Rittershaus CW, Miller DP, Thomas LJ, et al. Vaccine-induced antibodies inhibit CETP activity in vivo and reduce aortic lesions in a rabbit model of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 (9): 2106–12.
  59. Fruchart JC, Duriez P. Mode of action of fibrates in the regulation of triglyceride and HDL-cholesterol metabolism. *Drugs Today (Barc)* 2006; 42 (1): 39–64.
  60. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1995; 273(3): 199–208.
  61. Burgess JW, Neville TA, Rouillard P, et al. Phosphatidylinositol increases HDL-C levels in humans. *J Lipid Res* 2005; 46 (2): 350–355.