

# **HDL E ATEROSCLEROSI: DAI GRANDI ANZIANI DI LIMONE SUL GARDA AI NUOVI FARMACI PER IL CUORE**

*S. D'Addato, C. Borghi*

**Dipartimento Medicina Interna, dell'Invecchiamento  
e Malattie Nefrologiche  
Università degli Studi di Bologna-Alma Mater Studiorum**

La correlazione tra elevati livelli di colesterolemia e in particolare di lipoproteine a bassa densità (LDL), e aterosclerosi è ormai indiscussa. La riduzione di queste lipoproteine, sia con approcci di tipo Life Style sia con approcci farmacologici, ha portato ad una riduzione degli eventi ischemici sia cardiaci che cerebrali e ad una riduzione delle complicanze vascolari delle arteriopatie obliteranti degli arti inferiori. In particolare, la riduzione delle LDL con gli inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A reductasi (statine), ha dimostrato una riduzione di circa il 27% del rischio relativo degli eventi cardiovascolari maggiori e di circa il 22% di mortalità per tutte le cause per ogni 39 mg/dl di riduzione di LDL <sup>1</sup>. Questo tipo di intervento, quindi, garantisce una riduzione degli eventi che però, purtroppo, permangono ancora a livelli elevati. Appare quindi evidente che un approccio esclusivo che intervenga sulla colesterolemia LDL non appare sufficiente <sup>2</sup>. In particolare, per quanto riguarda le lipoproteine ad elevata densità (HDL), sempre più evidenze dimostrano come i loro elevati livelli siano protettivi nei riguardi delle malattie aterosclerotiche <sup>3</sup>. Il rapporto tra HDL e malattie cardiovascolari è stato verificato per primo nel Framingham Study, quindi è stato confermato in numerosi altri importanti studi (Multiple Risk Factor Intervention Trial, Lipid Research Coronary Primary Prevention Trial, Lipid Research Clinic Prevalence Mortality Follow Up Study, Physicians' Health Study, Israeli Ischemic Heart Disease Study e altri <sup>4</sup>. In una recente meta-regressione si è dimostrato che per ogni 10 mg/dl di aumento di HDL vi è una riduzione del 29% di rischio di malattia coronarica, però questo rapporto risulta significativo in un'analisi univariata, perde significatività se nell'analisi vengono inserite LDL, a indicare che la riduzione degli eventi è associata alla contemporanea riduzione delle LDL e aumento delle HDL <sup>5</sup>. La prevalenza di soggetti con basse HDL (<40 mg/dl), varia in ragione delle diverse aree geografiche. Nell'America Latina è

di circa il 46% negli uomini. In Europa e negli Stati Uniti la percentuale di soggetti con basse HDL si aggira attorno al 35-39%<sup>6</sup>. In Cina il 7% degli uomini e meno del 2% delle donne hanno HDL basse.

Le HDL costituiscono un frazione lipoproteica eterogenea in rapporto al loro stato di maturazione. Le varie subclassi contengono lipidi diversi sia in qualità che in quantità, apoproteine enzimi, proteine di trasferimento dei lipidi. Questo determina una variabilità nella grandezza, forma, densità, antigenicità. Vengono secrete dal fegato, in misura minore dall'intestino e in parte derivano dalla lipolisi delle lipoproteine ricche in trigliceridi. La maggiore costituente proteica delle HDL è rappresentata dalle apolipoproteine A (apoAI, apoAII, apoAIV). La costituente maggiore è apoAI. I lipidi sono fosfolipidi, colesterolo, esteri del colesterolo e trigliceridi. Le HDL nascenti (diametro <8 nm) hanno forma discoidale, contengono apolipoproteine e, in mono strato, fosfolipidi e colesterolo libero. Le HDL sferiche (HDL più mature: HDL3 diametro 8-9 nm e HDL 2 diametro 9-10 nm) sono generate dalle HDL discoidali e contengono un core idrofobico di esteri del colesterolo<sup>7,8</sup>. Alle HDL è attribuito il trasporto inverso del colesterolo, ovvero il trasporto dell'eccesso di colesterolo presente nei macrofagi attivati (foam cells) all'interno della parete arteriosa, al fegato, dove viene escreto tramite gli acidi biliari e quindi le feci. Il passaggio del colesterolo alle HDL con scarso contenuto di lipidi e all'apoAI, avviene mediante una proteina trasportatrice: adenosine trisfosfato (ATP) cassette binding transporter (ABC) A1. L'esterificazione, successiva, delle HDL ad opera della lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT), genera HDL mature, sia HDL3 (piccole e dense) che più larghe e meno dense HDL2. Queste HDL mature producono un ulteriore efflusso di colesterolo mediante ABCG1 e ABCG4. Il dosaggio delle HDL comprende tutte le sub frazioni, ma le più efficaci nel trasporto inverso sono le HDL3, utilizzando principalmente la via ABCA1 ma anche la via ABCG1<sup>9-11</sup>. Nel sangue le HDL possono subire anche un arricchimento di esteri del colesterolo e trigliceridi ad opera di cholesterol ester transfer protein (CETP), passando da HDL3 a HDL2, che possono essere captate più facilmente nel fegato tramite i recettori scavenger B1 (SRB1) e quindi essere eliminate, con conseguente riduzione dei livelli di HDL totali<sup>4</sup>. Una volta giunte nel fegato le HDL mature sono internalizzate dagli epatociti tramite il recettore B1. Qui gli esteri del colesterolo sono trasferiti dalle HDL alle LDL e alle VLDL tramite la CETP. Quindi l'incremento dell'attività della CETP determina una maggiore clearance di HDL, con conseguente riduzione della quantità in circolo. Inoltre le HDL ricche in trigliceridi possono essere rigenerate in piccole HDL grazie alla idrolisi prodotta dalla lipasi epatica<sup>12,13</sup>. Oltre al trasporto inverso del colesterolo, le HDL hanno altre proprietà anti aterosclerotiche. Sono antiossidanti in principal modo tramite l'apoAI. Inibiscono l'adesione delle cellule monocitarie alla parte arteriosa, inibendone l'ingresso e la loro trasformazione in macrofagi attivati. Hanno attività di promozione della produzione di ossido nitrico. Inoltre hanno attività inibitorie nei confronti dei fattori della coagulazione Va e VIIa<sup>14-18</sup>. L'attività delle HDL può essere alterata in corso di particolari situazioni. Nel corso di processi infiammatori la mieloperossidasi leucocitaria può alterare la funzione delle HDL e ridurne la quantità, aumentandone il catabolismo, riducendo la sintesi di apoAI, e spostando l'apoAI dalle HDL all'amiloide A (una proteina della fase acuta). Inoltre l'attività della LCAT è ridotta. Nelle ipertri-

gliceridemie (es. s. metabolica), le HDL si arricchiscono in trigliceridi attraverso il CETP. Le HDL ricche in trigliceridi sono facilmente degradabili da parte della lipasi epatica, venendosi quindi a determinare una riduzione del loro livello. Inoltre le HDL ricche in trigliceridi possono essere captate a livello epatico dai recettori B1 e questo ne riduce la capacità di trasporto inverso. Questa situazione metabolica, associata all'infiammazione, determina quelle che sono definite "HDL disfunzionali" <sup>19-23</sup>.

I dati sulla correlazione tra HDL e malattie cardiovascolari fanno apparire evidente come l'innalzamento delle HDL possa essere un mezzo utile nella prevenzione delle malattie cardiovascolari.

L'approccio deve essere sia di natura non farmacologica sia di natura farmacologica.

*L'approccio di natura non farmacologica* si basa essenzialmente su: attività fisica, corretta alimentazione, calo di peso corporeo, abolizione di alcool e fumo. All'attività fisica, moderata e di tipo aerobio, è associato un incremento delle HDL specie nel primo periodo di attività, probabilmente dovuto ad un meccanismo di riduzione dell'infiammazione <sup>24</sup>.

L'alimentazione influisce sulle HDL. Un'alimentazione ad alto contenuto di acidi grassi saturi diminuisce la capacità dell'HDL di ridurre la vaso reattività e la capacità di protezione dell'endotelio. Di contro, un'alimentazione esclusivamente a basso contenuto in grassi riduce le HDL come riduce le LDL. La sostituzione degli acidi grassi saturi e transinsaturi con acidi grassi polinsaturi o monoinsaturi, determina una riduzione della LDL senza modificare le HDL. Gli omega tre possono aumentare le HDL in soggetti con ipertrigliceridemia. Anche l'indice glicemico degli alimenti influisce sulle HDL, in particolare gli alimenti con un basso indice glicemico sembra determinino un incremento delle HDL <sup>25-28</sup>. Il calo del peso corporeo influenza i livelli di HDL. In particolare l'obesità centrale (quella tipica della s. metabolica) è associata a bassi livelli di HDL. Il calo del peso corporeo ottenuto con dieta e esercizio fisico determina un aumento delle HDL <sup>29-31</sup>. Il fumo di sigaretta influisce negativamente sui livelli di HDL. Nel Framingham Study il fumo determina una riduzione di 4 e di 6 mg/dl rispettivamente negli uomini e nelle donne. Una metanalisi ha dimostrato un 9% di riduzione di HDL e un 6% di riduzione di apoAI nei fumatori rispetto ai non fumatori. La responsabilità di queste modifiche potrebbe essere attribuita ad un incremento dell'attività del CETP con conseguente maggior trasferimento di esteri del colesterolo dalle HDL alle LDL o VLDL. Di contro, in una metanalisi la sospensione del fumo determina un aumento delle HDL <sup>32-34</sup>.

## **Approccio di natura farmacologica**

### ***Statine***

Gli inibitori della 3-idrossi-metilglutaril coenzima A reduttasi hanno dimostrato un'efficacia nella riduzione degli eventi cardiovascolari sia in prevenzione primaria che in prevenzione secondaria. Accanto alla riduzione di LDL, le statine dimostrano un incremento di HDL, che va dal 3% all'8%. Gli studi con pravastatina (WOSCOP, CARE, LIPID) hanno dimostrato un aumento dei livelli di HDL del 5%. Gli studi con simvastatina (4S, HPS) dimo-

strano un incremento di HDL attorno all'8%. La lovastatina (AFCAPS/Tex-CAPS) determina un incremento del 6%. L'atorvastatina ha dimostrato in numerosi studi l'efficacia nella riduzione degli eventi cardiovascolari (TNT, PROVE IT), senza una dimostrazione dell'impatto su HDL<sup>4</sup>. Rosuvastatina determina un incremento di HDL di circa l'8-9%<sup>35</sup>. Nello studio JUPITER (rosuvastatina 20 mg/die) l'incremento è stato del 4% a 12 mesi ma tale incremento non si è mantenuto al termine dello studio. Di contro, nello studio METEOR si è registrato un incremento di HDL dell'8% con rosuvastatina 40 mg/die<sup>36</sup>.

### ***Fibrati***

I fibrati sono agonisti di PPAR- $\alpha$  (peroxisome proliferator activated receptor) e determinano una riduzione di LDL di circa il 10/20%. Inoltre, tramite l'attivazione di ABCA1 aumentano la sintesi di HDL. Sempre con un meccanismo PPAR- $\alpha$  agonista promuovono la sintesi di apoAI e riducono i livelli CETP nel plasma<sup>37-39</sup>. Nell'Helsinki Heart Study l'utilizzo di gemfibrozil ha determinato una riduzione del 34% degli eventi coronarici, a fronte di una riduzione di LDL di solo l'11% e un aumento di HDL dell'11%. Nel Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention trial (VA-HIT), l'utilizzo di gemfibrozil non ha prodotto un significativo decremento di LDL ma vi è stato un aumento del 6% di HDL, con un decremento del 22% degli eventi cardiaci. Nello studio FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes), è stato utilizzato fenofibrato in soggetti con dislipidemie e diabete. Il fenofibrato non ha significativamente aumentato HDL ma ha ridotto LDL e trigliceridi. Non vi è stata una riduzione degli eventi coronarici totali ma una significativa riduzione (26%) di tutti gli eventi vascolari. I risultati migliori si sono avuti nel sottogruppo di soggetti con HDL basse (< 40 mg/dl e 50 mg/dl rispettivamente per gli uomini e per le donne)<sup>40</sup>. Nello Studio BIP (Bezafibrate Infarction Protection) è stato utilizzato il bezafibrato, che ha determinato un incremento di HDL del 18% senza una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari. La significatività per riduzione della mortalità si è ottenuta nell'analisi del follow-up a 16 anni<sup>41</sup>.

### ***Niacina***

La niacina (vitamina B3) è un farmaco già da lungo tempo conosciuto con attività spiccata di aumento di HDL di circa il 20%. Nel Coronary Drug Project (CDP) soggetti trattati con niacina (o acido nicotinico) avevano una significativa riduzione degli eventi coronarici rispetto al placebo<sup>42</sup>. In una recente metanalisi<sup>6</sup> su studi condotti in trattamenti combinati con niacina e statine e niacina da sola, si è dimostrata una riduzione del 48% di tutti gli eventi cardiovascolari. Inoltre il trattamento con niacina nel confronto con placebo ha dimostrato una significativa minore progressione delle lesioni aterosclerotiche coronariche e una maggiore regressione. Vantaggioso è risultato il trattamento anche nelle lesioni aterosclerotiche carotidee e periferiche. L'utilizzo di niacina determina una riduzione del 27% di tutti gli eventi cardiovascolari, degli eventi cardiovascolari maggiori del 25%, e degli stroke del 26%. Quindi dello stesso ordine di grandezza delle statine<sup>6</sup>. La niacina determina un effetto positivo non solo sulle HDL, ma riduce anche LDL di circa il 16% e i tri-

gliceridi di circa il 20%, avendo quindi un effetto positivo su tutti i principali parametri lipidici. Inoltre per la niacina si è dimostrato un effetto positivo di riduzione della Lp(a) <sup>43</sup>. È in corso il AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Tryglicerides an Impact on Global Health Outcome) in cui si confronta simvastatina da sola o combinata con niacina a lento rilascio che valuterà l'effetto additivo dell'aumento delle HDL fornito dalla niacina <sup>44</sup>. Uno degli effetti collaterali più importanti della niacina, che ha contribuito in parte al suo scarso utilizzo, è la comparsa di flushing cutanei, presenti nel 60% degli utilizzatori in forma moderata o lieve. La percentuale diminuisce se si trattano popolazioni europee rispetto alle nord americane. Questo effetto si riduce nel proseguimento del trattamento. Approssimativamente il 5-20% dei soggetti abbandona il trattamento per questi effetti collaterali. Il flushing può essere ridotto assumendo niacina con i pasti la sera oppure con l'assunzione di 325 mg di aspirina <sup>45</sup>. Esistono comunque in commercio formulazioni a lento rilascio (Niaspan), che determinano una minore incidenza di flushing. Recentemente si è resa disponibile anche in Italia l'associazione niacina a lento rilascio e laropiprant, che è un antagonista di prostaglandin D2 receptor subtype 1, che ha dimostrato una riduzione di circa il 50% dei flushing <sup>46</sup>. Interessanti saranno i risultati dello studio HPS2-THRIVE (Heart Protection Study 2: Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events), nel quale è utilizzato questo tipo di associazione <sup>47</sup>.

### ***Inibitori del CETP***

L'aumento dell'attività della CETP determina una riduzione dei livelli di HDL. In alcuni studi i soggetti con CETP ridotta geneticamente avevano livelli di HDL più elevati <sup>48,49</sup> e minore grado di aterosclerosi, con dati per altro non univoci <sup>50,51</sup>. Altri studi hanno dimostrato una capacità antiaterosclerotica del CETP <sup>52</sup>.

Esistono farmaci in grado di inibire l'attività di CETP. L'inibizione provoca un sensibile aumento dei livelli di HDL in circolo. In particolare il torcetrapib è giunto alla sperimentazione clinica. Purtroppo però nei vari studi effettuati (ILLUMINATE, ILLUSTRATE, RADIANCE 1 e 2) si è verificato un aumento degli eventi cardiovascolari nei soggetti in trattamento attivo. La motivazione è stata ritrovata nell'attivazione, non verificata prima, da parte di questo farmaco, del sistema renina-angiotensina-aldosterone, con conseguente rialzo della pressione arteriosa <sup>53-55</sup>.

L'effetto però non sembra essere di classe e un altro inibitore CETP, l'anacetrapib, non sembra avere questo effetto sul sistema renina-angiotensina-aldosterone. Questo farmaco ha documentato un rialzo di HDL del 129% senza effetti sulla pressione arteriosa. Un altro inibitore CETP è il dalcetrapib: anch'esso determina un aumento significativo di HDL tra il 34 e il 28%, senza influenzare il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Per entrambi i farmaci sono in corso studi in fase due e tre. Si attendono risultati per l'anacetrapib nel 2010 e per il dalcetrapid nel 2013 <sup>56,57</sup>.

### ***apoAI Milano***

Questa lipoproteina è una mutazione dell'apoAI ritrovata in una famiglia di soggetti residenti a Limone sul Garda, le cui caratteristiche principali sono

una bassa incidenza di lesioni aterosclerotiche e una lunga sopravvivenza <sup>58</sup>. La variante apoAI Milano mostra una singola sostituzione amminoacidica arginina-cisteina in posizione 173. Questo determina la formazione di un omodimero (A-IM/A-IM) e un etero dimero con apoAII (A-IM/A-II). I portatori di questa mutazione sono eterozigoti e mostrano un disordine lipoproteico caratterizzato da bassi livelli di HDL (circa 20 mg/dl) e moderata ipertrigliceridemia. A questa alterazione del profilo lipidico è associata una condizione di basso rischio cardiovascolare. In un lavoro pubblicato nel 2001 si è confrontato lo spessore medio intimale dei soggetti portatori di apoAI Milano e di soggetti normali e non si è dimostrata differenza tra i due gruppi <sup>59</sup>. Sono stati condotti studi con ricombinanti dell'apoAI Milano, complessata con fosfolipidi. In uno studio su 57 soggetti con sindrome coronarica acuta sono state infuse apoAI Milano ricombinate. L'infusione si è associata ad un rimodellamento delle lesioni ateromasiche, con riduzione dello spessore, senza un aumento del lume del vaso, probabilmente legato ad un ripristino dell'elasticità del vaso stesso <sup>60,61</sup>. In un altro studio, 47 soggetti con sindrome coronarica acuta, sono stati sottoposti a infusione di apoAI Milano ricombinata. Nei soggetti in trattamento si è dimostrata una riduzione significativa del volume dell'ateroma coronarico <sup>62</sup>.

Sono in corso ulteriori studi su apoAI mimetiche e apoAI regolatori che determinano un aumento di queste lipoproteine <sup>63-65</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators\** Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267-78
- 2) *Libby P.* The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction. *J Am Coll Cardiol* 2005 Oct 4;46(7):1225-8
- 3) *Kontush A, Chapman MJ.* Antiatherogenic small, dense HDL-guardian angel of the arterial wall? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3:144-53
- 4) *Deedwania P, Singh V, Davidson Mh.* Low High-density lipoprotein cholesterol ad increase cardiovascular disease risk: an analysis of statin clinical trials. *Am J Cardiol* 2009; 104(suppl):3E-9E
- 5) *Briel M, Ferreira Gonzales I, You JJ, Karanicolas P, et al.* Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009; 338:b92
- 6) *Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P.* Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 210; (2010) 353-361
- 7) *Barter PJ.* The regulation and remodelling of HDL by plasma factors. *Atherosclerosis* 2002; 3 Suppl:39-47
- 8) *Kontush A, Guérin M, Chapman MJ.* Spotlight on HDL-raising therapies: insights from the torcetrapib trials. *Nat Clin Pract Cardiovasc. Med* 2008; 5:329-36
- 9) *Ohta T, Saku K, Takata K, Nakamura R, Ikeda Y, Matsuda I.* Different effects of subclasses of HDL containing apoA-I but not apoA-II (LpA-I) on cholesterol esterification in plasma and net cholesterol efflux from foam cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:956-62

- 10) *Sasahara T, Nestel P, Fidge N, Sviridov D.* Cholesterol transport between cells and high density lipoprotein subfractions from obese and lean subjects. *J Lipid Res* 1998; 39:544-54
- 11) *Asztalos B, Zhang W, Roheim PS, Wong L.* Role of free apolipoprotein A-I in cholesterol efflux: formation of pre-alpha-migrating high-density lipoprotein particles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:1630-6
- 12) *Von Eckardstein A, Nofer JR, Assmann G.* High density lipoproteins and arteriosclerosis: role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:13-27
- 13) *Lewis GF, Rader DJ.* New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res* 2005; 96:1221-32
- 14) *Lawrence MB, Springer TA.* Leukocytes roll on a selectin at physiologic flow rates: distinction from and prerequisite for adhesion through integrins. *Cell* 1991; 65:859-73
- 15) *Nicholls SJ, Dusting GJ, Cutri B, et al.* Reconstituted HDL inhibits the acute prooxidant and proinflammatory vascular changes induced by a periarterial collar in normocholesterolemic rabbits. *Circulation* 2005; 111:1543-50
- 16) *Ansell BJ, Navab M, Hama S, et al.* Inflammatory/antiinflammatory properties of high-density lipoprotein distinguish patients from control subjects better than high-density lipoprotein cholesterol levels and are favorably affected by simvastatin treatment. *Circulation* 2003; 108:2751-6
- 17) *Yuhanna IS, Zhu Y, Cox BE, et al.* High-density lipoprotein binding to scavenger receptor-BI activates endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med* 2001; 7:853-7
- 18) *Eitzman DT, Westrick RJ, Shen Y, et al.* Homozygosity for factor V Leiden leads to enhanced thrombosis and atherosclerosis in mice. *Circulation* 2005; 111:1822-5
- 19) *Zheng L, Nukuna B, Brennan ML, et al.* Apolipoprotein A-I is a selective target for myeloperoxidase catalyzed oxidation and functional impairment in subjects with cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2004; 114:529-41
- 20) *Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, et al.* Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res* 2004; 45:1169-96
- 21) *Nobecourt E, Jacqueminet S, Hansel B, et al.* Defective antioxidative activity of small, dense HDL particles in type 2 diabetes: relationship to elevated oxidative stress and hyperglycemia. *Diabetologia* 2005; 48:529-38
- 22) *Hansel B, Giral P, Nobecourt E, et al.* Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4963-71
- 23) *Lamarche B, Rashid S, Lewis GF.* HDL metabolism in hypertriglyceridemic states: an overview. *Clin Chim Acta* 1999; 286:145-61
- 24) *Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, et al.* Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002; 347:1483-92
- 25) *De Caterina R, Spiecker M, Solaini G, et al.* The inhibition of endothelial activation by unsaturated fatty acids. *Lipids* 1999; 34 Suppl:191-4
- 26) *Mensink RP, Katan MB.* Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1992; 12:911-9
- 27) *Frost G, Leeds A, Dore D, Madeiros S, Brading S, Dornhorst A.* Glycemic index as a determinant of serum HDL-cholesterol concentration. *Lancet* 1999; 353:1045-8
- 28) *Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, et al.* Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:560-6
- 29) *Dattilo M, Kris-Etherton PM.* Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992; 56:320-8

- 30) *Schwartz RS, Brunzell JD.* Increase of the adipose tissue lipoprotein lipase activity of weight loss. *J Clin Invest* 1981; 67:1425-30
- 31) *Taskinen MR, Nikkila EA.* Effects of caloric restriction on lipid metabolism in man. *Atherosclerosis* 1979; 32:289-99
- 32) *Garrison RJ, Kannel WB, Feinleib M, Castelli WP, McNamara PM, Padgett SJ.* Cigarette smoking and HDL cholesterol: the Framingham Offspring Study. *Atherosclerosis* 1978; 30:17-25
- 33) *Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE.* Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ* 1989; 298:784-8
- 34) *Maeda K, Noguchi Y, Fukui T.* The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta analysis. *Prev Med* 2003; 37:283-90
- 35) *Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al.* Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin Across Doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92:152-160
- 36) *Bots ML, Palmer MK, Dogan S, et al.* Intensive lipid lowering may reduce progression of carotid atherosclerosis within 12 months of treatment: the METEOR study. *J Intern Med* 2009; 265:698-707
- 37) *Berthou L, Duverger N, Emmanuel F, et al.* Opposite regulation of human versus mouse apolipoprotein A-I by fibrates in human apo A-I transgenic mice. *J Clin Invest* 1996; 97:2408-16.166
- 38) *Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC.* Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998; 98:2088-93
- 39) *Guerin M, Bruckert E, Dolphin PJ, Turpin G, Chapman MJ.* Fenofibrate reduces plasma cholesteryl ester transfer from HDL to VLDL and normalizes the atherogenic, dense LDL profile in combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16:763-72
- 40) *The FIELD study investigators.* Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1849-61
- 41) *The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Studies.* Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102:21-7
- 42) *Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al.* Fifteen year mortality in coronary drug project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:1245-55
- 43) *Scanu AM, Bamba R.* Niacin and lipoprotein(a): facts, uncertainties, and clinical considerations. *Am J Cardiol* 2008; 101:B44-7
- 44) <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00120289?term=AIM-HIGH&rank=3>
- 45) *Jacobson TA.* A "Hot" Topic in Dyslipidemia Management—"How to Beat a Flush": Optimizing Niacin Tolerability to Promote Long-term Treatment Adherence and Coronary Disease Prevention. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(4):365-379
- 46) *Lai E, De Lepeleire I, Crumley T M et al.* Suppression of Niacin-induced Vasodilation with an Antagonist to Prostaglandin D2 Receptor Subtype 1. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2007; 81:849-857
- 47) <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00461630?term=HPS2&rank=1>
- 48) *Brown ML, Inazu A, Hesler CB, et al.* Molecular basis of lipid transfer protein deficiency in a family with increased high-density lipoproteins. *Nature* 1989; 342:448-51.213
- 49) *Inazu A, Brown ML, Hesler CB, et al.* Increased high-density lipoprotein levels caused by a common cholesteryl-ester transfer protein gene mutation. *N Engl J Med* 1990; 323:1234-8
- 50) *Hirano K, Yamashita S, Kuga Y, et al.* Atherosclerotic disease in marked hyperalphalipoproteinemia: combined reduction of cholesteryl ester transfer protein and hepatic triglyceride lipase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:1849-56.217



- 51) *Zhong S, Sharp DS, Grove JS, et al.* Increased coronary heart disease in Japanese-American men with mutation in the cholesteryl ester transfer protein gene despite increased HDL levels. *J Clin Invest* 1996; 97:2917-23
- 52) *Kappelle PJ WH, Tol A, Wolffenbuttel BHR, Dullaart RPF.* Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition in Cardiovascular Risk Management: Ongoing Trials will End the Confusion. *Cardiovasc Ther* 2010 Jul 14
- 53) *Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al.* for the ILLUMINATE Investigators. Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events. *N Engl J Med* 2007; 357:2109-22
- 54) *Nicholls SJ, Murat Tuzcu E, Brennan DM, Tardif JC, Nissen SE.* Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition, High-Density Lipoprotein Raising, and Progression of Coronary Atherosclerosis: Insights From ILLUSTRATE (Investigation of Lipid Level Management Using Coronary Ultrasound to Assess Reduction of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation). *Circulation* 2008; 118:2506-14
- 55) *Michiel L Bots, Frank L Visseren, Gregory W Evans, Ward A Riley for the RADIANCE 2 Investigators.* Torcetrapib and carotid intima-media thickness in mixed dyslipidaemia (RADIANCE 2 study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007; 370:153-60
- 56) <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00977288?term=anacetrapib&rank=4>
- 57) <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00655473?term=dalcetrapib&rank=3>
- 58) *Franceschini G, Sirtori CR, Capurso A, et al.* A-I Milano apoprotein: decreased high density lipoprotein cholesterol levels with significant lipoprotein modifications and without clinical atherosclerosis in an Italian family. *J Clin Invest* 1980; 66:892-900
- 59) *Sirtori C, Calabresi L, Franceschini G, et al.* Cardiovascular status of carrier the Apolipoprotein A I Milano Mutant: The Limone sul Garda Study. *Circulation* 2001; 103:1949-54
- 60) *J Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I et al.* Relationship between atheroma regression and change in lumen size after infusion of apolipoprotein A-I Milano. *Am Coll Cardiol* 2006 Mar 7; 47(5):992-7
- 61) *Kim H, Jacobson EL, Jacobson MK, Lacko AG.* ApoA-1 Milano and regression of atherosclerosis. *JAMA* 2004 Mar 17; 291(11):1319
- 62) *Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM.* Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003 Nov 5; 290(17):2292-300
- 63) *Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, et al.* Relationship between atheroma regression and change in lumen size after infusion of apolipoprotein A-I Milano. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:992-7
- 64) *Bloedon LT, Dunbar R, Duffy D, et al.* Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of oral apo A-I mimetic peptide D-4F in high-risk cardiovascular patients. *J Lipid Res* 2008; 49:1344-52
- 65) *Vedhachalam C, Narayanaswami V, Neto N, et al.* The C-terminal lipid-binding domain of apolipoprotein E is a highly efficient mediator of ABCA1-dependent cholesterol efflux that promotes the assembly of high-density lipoproteins. *Biochemistry* 2007; 46:2583-93