

DOPO I RISULTATI DELUDENTI DELLA NIACINA, QUALI FARMACI ABBINARE ALLE STATINE?

G.F. Mureddu

**UOS Prevenzione Cardiovascolare Secondaria ed Ecocardiografia.
UOC Cardiologia III, Azienda Ospedaliera San Giovanni - Addolorata, Roma.**

Basso colesterolo HDL e rischio residuo in prevenzione secondaria

Approssimativamente, il 25% dei pazienti con Cardiopatia Ischemica (CI) nota hanno bassi livelli di colesterolo HDL (HDL-C) anche in presenza di normali valori di colesterolo LDL (LDL-C)^{1,2}. Un'osservazione condotta sui 136.905 pazienti ospedalizzati per CI del database "Get in the Guidelines", evidenziava che addirittura più della metà dei pazienti, al momento dell'ammissione in ospedale per Sindrome Coronarica Acuta (SCA), aveva livelli di HDL-C <40 mg/dL e tra questi, circa il 10% aveva anche valori LDL-C ben a target (<70 mg/dL)³. Anche in pazienti con cardiopatia ischemica nota, così come in prevenzione primaria, esiste una relazione inversa e lineare tra i livelli di HDL-C ed il rischio CardioVascolare (CV) residuo correlato a bassi livelli di HDL-C e questo rischio è presente anche in pazienti già trattati con statine. Nello studio 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), ad esempio, sebbene il trattamento con simvastatina riducesse il rischio per ogni livello di HDL-C basale, il rischio residuo era più alto nei pazienti del quartile più basso di HDL-C rispetto a quelli dei due quartili più alti di HDL-C⁴. In un'analisi post-hoc dello studio TNT (Treating to New Targets) condotta su 9.770 pazienti, un basso livello di HDL-C prediceva lo sviluppo di eventi cardiovascolari in tutta la coorte dello studio, indipendentemente dal trattamento con statine. Analizzando il sottogruppo dei soli pazienti con livelli ottimali di LDL-C, al di sotto di 70 mg/dL, quelli situati nel quintile più alto di HDL-C erano a minor rischio di eventi cardiovascolari rispetto a quelli situati nel quintile più basso ($p=0.03$)⁵. Nello studio del Palo Alto Veterans Administration Medical Center, condotto su 4.188 pazienti con livelli di LDL-C inferiori a 60 mg/dL, nel follow-up a un anno, si notava una relazione lineare ed inversa tra i livelli di HDL-C e l'endpoint primario combinato (costituito da eventi coronarici od ospedalizzazione per cardiopatia ischemica); tale relazio-

ne era indipendente dall'uso di statine o da un recente Infarto Acuto del Miocardio (IMA). Per ogni decremento di 10-mg/dL dei livelli di HDL-C, si osservava un parallelo incremento del 10% dell'incidenza di eventi dell'endpoint primario combinato (IC 95%: 3% - 17%)⁶. Ancora, nello studio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) pazienti diabetici con un HDL-C persistentemente basso ed elevati trigliceridi sierici (TG) mostravano un aumento degli eventi cardiovascolari nonostante un livello medio di LDL-C <80 mg/dL se confrontati con i pazienti diabetici con normali livelli di TG e HDL-C⁷. Quindi, il rischio residuo legato a bassi livelli di colesterolo HDL è parzialmente indipendente dalla terapia con statine e persiste anche tra i pazienti con livelli di LDL-C a target, mantenendo un importante significato prognostico indipendente⁸.

Il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico basato esclusivamente sulla riduzione dei livelli di LDL-C potrebbe essere insufficiente a ridurre il rischio cardiovascolare se coesistono bassi livelli di HDL-C

Farmaci per innalzare i livelli di colesterolo HDL

Statine

Le statine aumentano i livelli di HDL-C del 5-10% circa⁹. In una meta-analisi di 90.056 pazienti inclusi in 14 studi prospettici randomizzati-controllati, la terapia con statine sembrava apportare un beneficio in pazienti con bassi livelli di HDL-C additivo rispetto al beneficio spiegabile con la riduzione dei livelli di LDL-C¹⁰. La terapia con statine riduceva il rischio relativo di eventi avversi cardiovascolari (eventi coronarici maggiori, rivascolarizzazione coronarica e stroke) di oltre il 20% in ciascun terzile di HDL-C basale rispetto al placebo (tutte le $p < 0.0001$). Gli incrementi maggiori dei livelli di HDL-C sono stati riportati dagli studi con rosuvastatina¹¹. Tuttavia, in un'analisi dello studio JUPITER, condotto su 17.802 pazienti con pregressa CI e trattati con rosuvastatina, non veniva evidenziata una significativa correlazione tra i livelli di HDL-C al basale o in terapia, ed il rischio cardiovascolare¹².

Niacina

La niacina (acido nicotnico) è probabilmente una delle molecole più efficaci per aumentare i livelli di HDL-C^{8,9}. La sua attività è legata alla capacità di incrementare i livelli delle particelle immature pre-HDL riducendo il catabolismo epatico delle apo A-I e, in questo modo, modificando la composizione delle HDL. Nello studio prospettico e randomizzato ARBITER 6-HALTS (The Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6 - HDL and LDL Treatment Strategies), condotto su pazienti con CI già trattati cronicamente con statine, veniva valutato l'effetto a 14 mesi della niacina a rilascio prolungato alla dose di 2000 mg/die rispetto all'ezetimibe (10 mg/die) sullo spessore medio-intimale carotideo (CIMT). Il gruppo trattato con niacina mostrava un aumento dei livelli di HDL-C ed una parallela riduzione del CIMT rispetto al gruppo trattato con ezetimibe. Anche l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori era inferiore nel braccio trattato con niacina¹³. Questo dato veniva confermato dallo studio Oxford Niaspan (Effects of Niaspan on Atherosclerosis and Endothelial Function), un trial in

doppio-cieco, randomizzato e controllato, che confrontava l'efficacia della niacina a rilascio prolungato alla dose di 2 g/die in aggiunta alla terapia con statine nel modificare la placca aterosclerotica in 71 pazienti con diabete di tipo 2 (T2DM) e CI o aterosclerosi carotidea/vasculopatia periferica rispetto a placebo. L'endpoint primario era la modifica dell'area della parete carotidea valutata mediante risonanza magnetica (RM) a 12 mesi. La niacina, anche in questo caso, riduceva l'aterosclerosi carotidea in maniera significativa rispetto al placebo¹⁴.

Nonostante questi risultati favorevoli ottenuti su endpoint intermedi, l'uso della niacina era limitato da importanti effetti collaterali, soprattutto vampate (flushing) associate a prurito e bruciore spesso localizzati al viso e al torace. Il flushing è una vasodilatazione transitoria cutanea, di natura non allergica, dovuta all'attivazione del recettore per la niacina 109A accoppiato alla G proteina (GPR109A) nelle cellule del Langherans del derma, che determina la produzione di prostaglandine. Tra queste, le PG-D2 e le PG-E2 promuovono appunto la vasodilatazione capillare¹⁵⁻¹⁷. Questi effetti possono essere in parte mitigati dal laropiprant, che agisce come antagonista del recettore per la PG-D2 (recettore DP1), riducendo la vasodilatazione. Una riduzione significativa è stata dimostrata utilizzando laropiprant 60 minuti prima di somministrare la niacina¹⁸. Tuttavia, anche evitare pasti grassi e alcol o aggiungere aspirina 20-30 minuti prima dell'assunzione di niacina ha mostrato di prevenire il flushing nel 90% dei pazienti, presumibilmente attraverso il blocco della sintesi delle prostaglandine. Nonostante i vantaggi della formulazione combinata niacina/laropiprant, l'evidenza di un beneficio clinico additivo rispetto alle statine in prevenzione secondaria non è stata mai dimostrata. Nello studio AIM-HIGH¹⁹ l'incremento dei livelli di HDL-C ottenuto con niacina, ed associato peraltro ad una riduzione del colesterolo non-HDL, dell'Apo B, dei livelli di Lp(a) e dei TG, non determinava tuttavia l'attesa ulteriore riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari in individui già trattati al target di LDL-C di 40-80 mg/dL. Lo studio HPS2 - THRIVE²⁰, condotto in oltre 25.000 pazienti con patologia cardiovascolare con l'obiettivo di valutare acido nicotico/laropiprant in aggiunta a statina + ezetimibe, sulla riduzione degli eventi cardiovascolari, è stato interrotto in quanto l'associazione non ha dimostrato alcun beneficio sulla riduzione degli eventi cardiovascolari causando un aumento significativo del rischio di miopatia. Questi risultati hanno portato al ritiro dal commercio di acido nicotico/laropiprant e, almeno per il momento, alla scomparsa sul mercato della niacina.

Ezetimibe

Numerosi studi clinici hanno dimostrato l'efficacia di ezetimibe 10 mg/die nell'aumentare del 15-26% l'effetto ipolipidemizzante di qualsiasi statina^{21,22}. L'associazione statina/ezetimibe consente di portare un maggior numero di pazienti ai valori di LDL-C raccomandati e di ottenere una maggiore aderenza alla terapia. Teoricamente, questo comporterebbe un miglior controllo del rischio cardiovascolare. In realtà, l'unico studio che abbia dimostrato una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori è lo studio SHARP (Study of Heart And Renal Protection)²³. In questo studio, condotto su 9.270 pazienti (di cui 3.023 dializzati) trattati con ezetimibe/simvastatina 10/20 mg/die rispetto a placebo, il trattamento combinato riduceva sia gli eventi vascolari

maggiori sia gli eventi aterosclerotici maggiori. L'associazione ezetimibe/simvastatina è ad oggi l'unico trattamento che abbia dimostrato un beneficio clinico in questa tipologia di pazienti ²³.

Fibrati

È noto che i fibrati sono in grado di aumentare i livelli di HDL-C e ridurre i TG agendo sostanzialmente come agonisti dei recettori PPAR- α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α) ed interferendo sul trasporto inverso del colesterolo e sull'efflusso di colesterolo da parte dei macrofagi. Il loro ruolo prognostico, ovvero la capacità di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari, è stato testato nello studio VA-HIT (Veterans Affairs Cooperative Studies Program HDL-C-Intervention Trial). In questo studio, il gemfibrozil (1200 mg/ die) riduceva significativamente l'incidenza di morte per cause cardiovascolari, l'infarto miocardico e l'ictus in 2.531 pazienti con CI e bassi livelli al basale sia di HDL-C che di LDL-C ²⁴. Risultati simili sono stati riportati per il fenofibrato nello studio FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes), in cui 9.795 pazienti erano randomizzati a ricevere fenofibrato (200 mg/die) o placebo. Dopo 5 anni di follow-up, il braccio in trattamento mostrava una significativa riduzione negli eventi cardiovascolari, soprattutto dovuta ad una minor incidenza di infarti non-fatali e rivascolarizzazioni (-24% e -21% rispettivamente) ²⁵. Il beneficio che si ottiene con i fibrati, tuttavia, non sembra essere uniforme ed è correlato alle variazioni dei livelli sierici di colesterolo LDL. Di fatto, nello studio BIP (Bezafibrate Infarction Prevention Trial) che arruolava 3.122 pazienti con storia di IM e/o angina, randomizzati a ricevere bezafibrato (400 mg/die) o placebo, il maggior beneficio in termini di incremento dei livelli di HDL-C si otteneva, nel follow-up a 7.9 anni, nei pazienti con più bassi livelli di LDL-C al basale (≤ 129 mg/dl). In questo gruppo, per ogni 5 mg/dl d'incremento nei livelli di HDL-C, si assisteva ad una riduzione del 29% del rischio di IM non fatale o morte per causa cardiaca ²⁶.

La combinazione di fibrati con le statine è sicura e gli effetti collaterali gravi di miotossicità e rabdomioli, di fatto, non sono mai stati osservati con altri fibrati (fenofibrato e bezafibrato), ma solo con l'associazione gemfibrozil-statina. Nonostante le evidenze, l'associazione nella pratica clinica rimane ingiustificatamente sottoutilizzata. L'associazione statina-fibrato rimane invece una reale possibilità terapeutica, soprattutto in pazienti selezionati: ad elevato rischio cardiovascolare e con bassi livelli di HDL-C ed elevati trigliceridi sierici. Gli effetti cardiovascolari dell'aggiunta di fenofibrato alla terapia con statine in pazienti ad alto rischio come i diabetici, è stato oggetto dello studio ACCORD ⁷, che arruolava 5.518 pazienti con diabete mellito di tipo 2, trattati con fenofibrato o placebo in aggiunta alla simvastatina. L'endpoint primario era l'incidenza di un primo evento cardiovascolare come IMA non-fatale, ictus non-fatale o morte per cause cardiovascolari. Il follow-up medio era 4.7 anni. La combinazione di fenofibrato e simvastatina non riduceva il tasso di eventi cardiovascolari fatali, IMA non-fatale, o ictus non-fatale rispetto alla simvastatina, evidenziando un dato prognostico sostanzialmente negativo sull'utilità di somministrare fibrati in aggiunta alla terapia con statine per ridurre il rischio cardiovascolare, almeno per quanto riguarda i pazienti diabetici di tipo 2 ⁷.

Questo studio, tuttavia, non è stato esente da critiche. I livelli medi di colesterolo HDL, 38.0 ± 7.8 mg/dl nel gruppo trattato con fenofibrato e 38.2 ± 7.8

mg/dl in quello di controllo, erano distribuiti in un range estremamente ampio, comprendendo anche molti pazienti con valori di HDL-C pressoché normali, per i quali si può ipotizzare un beneficio minore. Ad esempio, nello studio ACCORD, la maggior parte del beneficio nel gruppo trattato con fenofibrato sembrava concentrarsi nel terzile inferiore di HDL-C (≤ 34 mg/dl) rispetto al terzile superiore. C'era anche una differenza suggestiva, sebbene non significativa, tra i pazienti con trigliceridi elevati (≥ 204 mg/dl) e HDL-C basso (≤ 34 mg/dl) rispetto alla popolazione generale dello studio ($p = 0.057$ per l'interazione). In questo sottogruppo (elevati TG e basso HDL-C), l'incidenza dell'endpoint primario era 12.4% nel gruppo trattato con fenofibrato rispetto al 17.3% in quello trattato con placebo, mentre l'incidenza in entrambi i bracci dello studio era del 10.1%. Quindi, nello studio ACCORD, l'ipotesi è che l'aggiunta di fenofibrato alla terapia con statine produca un beneficio soltanto in alcuni sottogruppi di pazienti, in particolare in quelli con livelli basali più bassi di HDL-C e/o in quelli con i livelli più bassi di LDL-C (quelli che hanno l'effetto maggiore dalla terapia con statine). Tuttavia, poiché lo studio ACCORD analizzava solo pazienti diabetici, trasferire queste informazioni ad altre popolazioni è di fatto problematico.

Inibitori della Cholesterol Ester Transfer Protein (CETP)

La Cholesterol Ester Transfer Protein (CETP), è responsabile del trasporto di una significativa quota del colesterolo che ritorna al fegato dai tessuti periferici. Attraverso la "via indiretta" del cosiddetto "trasporto inverso", gli esteri del colesterolo vengono trasferiti dalle lipoproteine ad alta densità, atero-protettive, alle lipoproteine a bassa densità, le pro-aterogeniche LDL^{27,28}. Il potenziale effetto benefico dell'inibizione della CETP è dovuto soprattutto al blocco di questo processo. Tuttavia, com'è noto, in seguito ai risultati dello studio ILLUMINATE (Investigation of Lipid Level Management to Understand Its Impact in Atherosclerotic Events), che mostrava un aumento del 61% della mortalità per tutte le cause e di altri eventi cardiovascolari in soggetti con CI trattati con torcetrapib²⁹, gli ulteriori studi su questa molecola sono stati bloccati. Successivamente, anche nello studio DAL-OUTCOMES³⁰, che arruolava 15.871 pazienti con sindrome coronarica acuta, il dalcetrapib somministrato "on top of therapy" aumentava significativamente i livelli di HDL-c (di circa il 30%) ma non mostrava di ridurre in modo significativo gli eventi avversi cardiovascolari.

Una risposta definitiva sull'eventuale valore clinico ottenibile attraverso l'inibizione farmacologica della CETP verrà dagli studi clinici attualmente in corso con due altri inibitori, anacetrapib³¹ ed evacetrapib³². Per quanto riguarda anacetrapib, lo studio DEFINE³³ ha stabilito efficacia e tollerabilità, mentre si attendono i risultati dello studio di fase III REVEAL (Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-modification), che stabilirà l'efficacia clinica di anacetrapib, 100 mg/die su 30.000 soggetti con storia clinica di malattia cardiovascolare (cardiaca, cerebrovascolare e vascolare periferica) rispetto a placebo, allo scopo di determinare se l'aggiunta di anacetrapib alla terapia standard riduca il rischio di eventi cardiovascolari maggiori. Nel frattempo, nell'Ottobre 2013, hanno suscitato preoccupazione i risultati di uno studio che mostrava la persistenza in circolo dell'anacetrapib anche dopo un lungo periodo di sospensione del farmaco³⁴.

Altri farmaci

Il rimonabant (bloccante del recettore del cannabinoide-1, che si ipotizza fosse in grado di aumentare l'espressione dell'adiponectina e la produzione di apo A-I) ed i tiazolizindioni (in grado d'incrementare l'ABCG1 e l'efflusso del colesterolo attraverso l'attivazione del PPAR- γ) sono, attualmente, il primo ritirato dal commercio ed i secondi limitati nel loro utilizzo nel sottogruppo di soggetti con diabete. Entrambe le categorie di farmaci sono gravate da effetti collaterali che ne limitano l'utilizzo.

Mancano a tutt'oggi strategie farmacologiche efficaci e sicure nell'aumentare i livelli di HDL-C riducendo il rischio cardiovascolare.

Cosa aggiungere alle statine quando il colesterolo HDL è basso? Le indicazioni delle linee guida

Le linee guida internazionali offrono spesso pareri non univoci verosimilmente perché rimangono ancora diversi "buchi neri".

In pazienti con cardiopatia ischemica cronica stabile, le linee guida dell'American Heart Association/American College of Cardiology Foundation (AHA/ACCF) suggeriscono l'uso di sequestranti biliari, niacina o entrambi solo in pazienti che non tollerano le statine (classe di raccomandazione: II A; livello di evidenza: B), una terapia comunque mirata alla riduzione dei livelli di LDL-C, mentre non forniscono alcuna indicazione specifica per il trattamento dei livelli di HDL-C³⁵. Secondo le Linee Guida statunitensi sulla prevenzione secondaria³⁶ l'aggiunta di sequestranti biliari o niacina è ragionevole se il trattamento con statine non consente il raggiungimento del target o in caso di intolleranza (classe di raccomandazione: II A; livello di evidenza: B); l'ezetimibe può essere presa in considerazione in caso di inefficacia o intolleranza a statine, sequestranti biliari o niacina (classe di raccomandazione: II B; livello di evidenza: C). Nei pazienti che continuano ad avere un elevato HDL-C in terapia con statine, l'uso di niacina o fibrati (classe di raccomandazione: IIB; livello di evidenza: B) o gli acidi grassi polinsaturi omega-3 (classe di raccomandazione: IIB; livello di evidenza: C) sarebbe ragionevole³⁵. Gli acidi grassi omega-3 sono raccomandati anche per tutti i pazienti con cardiopatia ischemica (classe di raccomandazione: IIB; livello di evidenza: B)³⁵.

Secondo le linee guida dell'European Society of Cardiology (ESC) per la prevenzione cardiovascolare secondaria,³⁷ il dosaggio del colesterolo HDL è utile per stratificare il rischio ma non come obiettivo di trattamento. La combinazione di niacina e statina aumenta l'HDL-C e riduce i trigliceridi meglio che i singoli farmaci ma non ha indicazioni sostenute da beneficio prognostico ed è limitata dagli effetti collaterali. I fibrati (in particolare il fenofibrato), sono considerati utili³⁷. L'associazione statine/fibrati dovrebbe prevedere la somministrazione di fibrati al mattino e delle statine la sera per minimizzare la concentrazione delle dosi di picco e ridurre il rischio di miopatia. Altri farmaci metabolizzati attraverso il citocromo P450 dovrebbero essere evitati.

Secondo le linee guida ESC sulla dislipidemie³⁸, in caso d'intolleranza alle statine si può prendere in considerazione l'uso di niacina e sequestranti biliari (classe di raccomandazione: II A; livello di evidenza: B), mentre l'uso di inibitori dell'assorbimento del colesterolo, come l'ezetimibe, può essere consi-

derato sia in caso di intolleranza alle statine sia nel caso il target non fosse raggiunto alla loro dose massima tollerabile (classe di raccomandazione: IIA; livello di evidenza: C)³⁷. Infine, nelle recenti linee guida AHA 2013 sul trattamento dei lipidi per ridurre il rischio aterosclerotico³⁹, non vi è evidenza che l'aggiunta di altri farmaci, oltre alle statine, per ridurre ulteriormente i livelli di colesterolo non-HDL-C (una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico di riduzione del colesterolo LDL-C) comporti un chiaro beneficio in termini di ulteriore riduzione del rischio di eventi clinici.

In definitiva, non vi sono prove sufficienti che dimostrino che la combinazione con diversi farmaci ipolipidemizzanti possa ridurre il rischio di eventi e la mortalità cardiovascolare.

Sviluppi futuri

Vi sono attualmente diversi studi clinici in corso, alcuni dei quali sono focalizzati sull'azione combinata di riduzione dei livelli dell'LDL-colesterolo ed aumento dei livelli di HDL colesterolo. Tra questi, gli studi sui nuovi inibitori della CEPT anacetrapib o evacetrapib, studi sull'aumento a breve termine dell'HDL-C attraverso infusione di complessi HDL HDL/fosfolipidi ricostituiti nelle SCA ed altri sugli antisenso contro apo-CIII.

Questi ultimi, insieme ai nuovi inibitori della CETP potrebbero essere alternative future nel sottogruppo di pazienti che presentano alti livelli di trigliceridi e bassi livelli di HDL-C^{9,9,17,22}.

Conclusioni

Dopo il fallimento della niacina, il trattamento di pazienti con bassi livelli di colesterolo HDL in prevenzione secondaria, rimane una sfida. In questi individui, infatti, il rischio residuo è elevato e l'incidenza di nuovi eventi e di re-ospedalizzazioni ripetute è alto, con conseguente aumento dei costi sanitari. La terapia di associazione con fibrati è, allo stato attuale, una delle poche alternative farmacologiche disponibili, nell'attesa di nuove evidenze e conferme o smentite dagli studi in corso.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Iranmanesh A, Wilt TJ, Mann D, Mayo-Smith M, Faas FH, Elam MB, Rutan GH, et al. Distribution of lipids in 8.500 men with coronary artery disease. Department of Veterans Affairs HDL Intervention Trial Study Group. *Am J Cardiol* 1995; 75:1196-201
- 2) Miller M, Mead LA, Kwiterovich PO Jr, Pearson TA. Dyslipidemias with desirable plasma total cholesterol levels and angiographically demonstrated coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65:1-5
- 3) Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, Labresh KA, Smith SC Jr, Dai D, Hernandez A, Fonarow GC. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136.905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J* 2009; 157:111-117 e2

- 4) *Scandinavian Simvastatin Survival Study Group*. Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1995; 345:1274-75
- 5) *Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJP, Bittner V, Fruchart, JC for the Treating to New Targets Investigators*. HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol, and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2007; 357:1301-10
- 6) *deGoma EM, Leeper NJ, Heidenreich PA*. Clinical significance of high-density lipoprotein cholesterol in patients with low low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:49-55
- 7) *The ACCORD Study Group*. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1563-74
- 8) *Mureddu GF, Brandimarte F, De Luca L*. High Density Lipoprotein Levels and Risk of Cardiovascular Events: a Clinical Review. *J Cardiovasc Med* 2011, Oct 7. [Epub ahead of print]
- 9) *Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ*. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA* 2007; 298:786-798
- 10) *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
- 11) *Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blasetto JW; STELLAR Study Group*. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92:152-60
- 12) *Ridker PM, Genest J, Boekholdt SM, Libby P, Gotto AM, Nordestgaard BG, Mora S, MacFadyen JG, Glynn RJ, Kastelein JJ; JUPITER Trial Study Group*. HDL cholesterol and residual risk of first cardiovascular events after treatment with potent statin therapy: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2010; 376:333-9
- 13) *Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Turco M, Miller M, Weissman NJ, Griffen L, Taylor AJ*. The ARBITER 6-HALTS Trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis): final results and the impact of medication adherence, dose, and treatment duration. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2721-6
- 14) *Lee JM, Robson MD, Yu LM, Shirodaria CC, Cunningham C, Kynthireas I, Digby JE, Bannister T, Handa A, Wiesmann F, Durrington PN, Channon KM, Neubauer S, Choudhury RP*. Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1787-94
- 15) *Benyó Z, Gille A, Kero J, Csiky M, Suchánková MC, Nüsing RM, Moers A, Pfeffer K, Offermanns S*. GPR109A (PUMA-G/HM74A) mediates nicotinic acid-induced flushing. *J Clin Invest* 2005; 115:3634-40
- 16) *Benyó Z, Gille A, Bennett CL, Clausen BE, Offermanns S*. Nicotinic acid-induced flushing is mediated by activation of epidermal Langerhans cells. *Mol Pharmacol* 2006; 70:1844-9
- 17) *Landmesser U*. The difficult search for a 'partner' of statins in lipid-targeted prevention of vascular events: the re-emergence and fall of niacin. *Eur Heart J* 2013; 34:1254-57
- 18) *Cheng K, Wu TJ, Wu KK, Sturino C, Metters K, Gottesdiener K, Wright SD, Wang Z, O'Neill G, Lai E, Waters MG*. Antagonism of the prostaglandin D2 receptor 1 suppresses nicotinic acid-induced vasodilation in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:6682-7
- 19) *AIM-HIGH Investigators*. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:2255-67
- 20) *Group H-TC*. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-

- risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J* 2013; 34:1279-91
- 21) *Goldberg AC, Sapre A, Liu J, Capece R, Mitchel YB*. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:620-629
 - 22) *Bellosta S, Corsini A*. I nuovi farmaci ipocolesterolemizzanti. *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi* 2013; 4 (4):36-50
 - 23) *Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al*. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2011; 377:2181-92
 - 24) *Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J*. 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; 341:410-8
 - 25) *Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesäniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; FIELD study investigators*. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9.795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1849-61
 - 26) *Goldenberg I, Benderly M, Sidi R, Boyko V, Tenenbaum A, Tanne D, Behar S*. Relation of clinical benefit of raising high-density lipoprotein cholesterol to serum levels of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease (from the Bezafibrate Infarction Prevention Trial). *Am J Cardiol* 2009; 103:41-5
 - 27) *Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ*. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA* 2007; 298:786-798
 - 28) *Watts GF*. The Yin and Yang of cholesteryl ester transfer protein and atherosclerosis. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103:595-7
 - 29) *Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJP, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B, for the ILLUMINATE Investigators*. Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events. *N Engl J Med* 2007; 357:2109-22
 - 30) *Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, et al*. Effects of Dalcatrapib in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367:2089-99
 - 31) *Cannon CP, Shah S, Dansky HM, et al*. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2010; 363:2406-15
 - 32) *Nicholls SJ, Brewer HB, Kastelein JJ, et al*. Effects of the CETP inhibitor evacetrapib administered as monotherapy or in combination with statins on HDL and LDL cholesterol: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2011; 306:2099-09
 - 33) *Cannon CP, Dansky HM, Davidson M, et al*. Design of the DEFINE trial: determining the Efficacy and tolerability of CETP Inhibition with AnacEtrapib. *Am Heart J* 2009; 158 (4):513-519.e3
 - 34) *Gotto AM Jr, Cannon CP, Li XS, Vaidya S, Kher U, Brinton EA, Davidson M, Moon JE, Shah S, Dansky HM, Mitchel Y, Barter P; DEFINE Investigators*. Evaluation of lipids, drug concentration, and safety parameters following cessation of treatment with the cholesteryl ester transfer protein inhibitor anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2014; 113 (1):76-83
 - 35) *Fihn SD, Gardin JM, Abrams J et al*. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/

- SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2012; 126:3097-3137
- 36) *Smith, SCJr, Benjamin EJ, Bonow RO et al.* AHA/ACCF Secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 Update. A Guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation *Circulation* 2011; 124:2458-73
 - 37) *Perk J, De Backer G, Gohlke H et al.* European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2012; 33:1635-1701
 - 38) *Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al.* ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32:1769-1818
 - 39) *Stone NJ, Robinson J, Alice H. Lichtenstein et al.* 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013 DOI: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7
 - 40) *van Capelleveen JC, Brewer HB, Kastelein JJ; Hovingh GK.* Novel therapies focused on the high-density lipoprotein particle. *Circ Res* 2014; 114 (1):193-204