

## SE AUMENTARE L'HDL È RAGIONEVOLE, PERCHÉ NON ENTRA NELLA PRATICA CLINICA?

*F. Muscente, F. Ricci, R. De Caterina*

**Cattedra e Istituto di Cardiologia,  
Università degli Studi "G. d'Annunzio" di Chieti.**

Nonostante i molti progressi della scienza, la malattia cardiovascolare continua a presentare un'alta prevalenza nella popolazione. Sebbene le statine riducano la coronaropatia di circa il 30%, un sostanziale rischio cardiovascolare residuo permane anche dopo aver mirato ad una riduzione aggressiva dei livelli di colesterolo LDL (C-LDL)<sup>1,2,3</sup>. Il rischio residuo è indubbiamente multifattoriale, da imputare ad una serie di fattori di rischio tradizionali ed emergenti. Tra questi, un'attenzione particolare è stata rivolta al colesterolo HDL (C-HDL).

Nelle ultime decadi infatti, studi clinici e di imaging hanno più volte sottolineato l'esistenza di un'associazione inversa tra C-HDL e outcome cardiovascolare. Già nei primi anni '90 Genest et al. avevano osservato la presenza di un'associazione tra bassi livelli di C-HDL e sviluppo precoce di coronaropatia, sia in soggetti con livelli di C-LDL >160 mg/dL sia in quelli con C-LDL <130 mg/dL<sup>4</sup>. Una meta-analisi di 4 ampi studi prospettici (Coronary Primary Prevention Trial, il Multiple Risk Factor Intervention Trial, il Lipid Research Clinics Prevalence Mortality Follow-up Study, e il Framingham Heart Study) dimostrava che 1 mg/dL di aumento dei livelli plasmatici di C-HDL si associava ad una contestuale riduzione del rischio cardiovascolare (2% negli uomini, 3% nelle donne), e ciò indipendentemente dai livelli plasmatici di C-LDL e da altri fattori di rischio<sup>5</sup>. Un'altra analisi del Framingham Heart Study confermava la maggiore incidenza di eventi cardiovascolari in soggetti con bassi livelli di C-HDL (34 mg/dL), soprattutto donne, indipendentemente dai livelli di C-LDL; infatti, anche quando questi ultimi risultavano ottimali (<100 mg/dL), più basso era il C-HDL, più alto era il rischio cardiovascolare<sup>6</sup>.

Il C-HDL è stato pertanto considerato dal National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) predittore di rischio inverso e indipendente relativamente allo sviluppo di aterosclerosi e malattia cardiovascolare<sup>7</sup>. L'aumentato rischio cardiovascolare è particolarmente evidente quando il C-HDL è <45 mg/dL.

È stato pertanto ritenuto logico considerare il C-HDL non solo un indicatore inverso di rischio, ma anche come un potenziale bersaglio terapeutico per il rischio residuo. Analizzeremo ora i punti cruciali di tale relazione: i presupposti razionali fisiopatologici e la ricerca della vera dimostrazione causale.

### **I presupposti razionali fisiopatologici dell'ateroprotezione mediata da HDL**

L'ipotesi di una relazione inversa tra C-HDL e rischio cardiovascolare è stata consolidata dall'individuazione di una notevole messe di presupposti per cui le HDL sarebbero in grado di influenzare favorevolmente il processo dell'aterotrombosi. Verosimilmente, in tali effetti sono coinvolti meccanismi multipli, sia colesterolo-dipendenti (in primo luogo il trasporto inverso del colesterolo - Reverse Cholesterol Transport, RCT), che colesterolo-indipendenti<sup>8,9</sup>, tutti tali da far guadagnare al C-HDL l'appellativo di colesterolo "buono".

#### ***Trasporto inverso del colesterolo (Reverse Cholesterol Transport, RCT)***

Questo è probabilmente il principale e più noto meccanismo di ateroprotezione da HDL. Tali lipoproteine mediano infatti il trasferimento di colesterolo in eccesso dalle cellule schiumose (*foam cells*) dei tessuti periferici al fegato, dove il colesterolo viene catabolizzato o escretto attraverso la bile. Nella parete vascolare l'enzima acilcolesterolo aciltransferasi esterifica il colesterolo all'interno dei macrofagi, contribuendo così alla formazione di cellule schiumose altamente aterogene. Al contrario, l'enzima colesterolo-estere idrolasi (*cholesterol ester hydrolase*, CEH) induce l'idrolisi di tali esteri, con conseguente liberazione di colesterolo libero. Quest'ultimo, mediante un trasportatore di membrana - *adenosine triphosphate-binding cassette transporter A1* (ABCA1) - viene fatto fluire verso particelle di apolipoproteina (apo A-1) povere di lipidi, con successiva formazione di HDL nascenti (pre- $\beta$ -HDL). Successivamente, l'enzima lecitina colesterolo aciltransferasi (LCAT) provvede all'esterificazione del colesterolo libero, con formazione di HDL mature ( $\alpha$ -HDL). Le  $\alpha$ -HDL possono ulteriormente acquisire colesterolo libero attraverso il trasportatore *adenosine triphosphate-binding cassette transporter G1* (ABCG1). Le  $\alpha$ -HDL presentano due "destini" metabolici:

- 1) captazione epatica diretta ed escrezione;
- 2) captazione epatica indiretta, in cui la *cholesterol ester transfer protein* (CEPT) scambia gli esteri del colesterolo contenuti nelle HDL con i trigliceridi contenuti nelle lipoproteine contenenti apoB (*very low-density lipoprotein*, VLDL; *low-density lipoprotein*, LDL)<sup>10</sup>.

#### ***Meccanismi non-colesterolo dipendenti***

Questi consistono in:

- 1) effetti anti-infiammatori: le HDL riducono l'espressione di molecole di adesione (*vascular cell adhesion molecule-1*, VCAM-1; *intercellular adhesion molecule-1*, ICAM-1; E-selectina), e conseguentemente il reclutamento e la migrazione monocitaria. Le HDL sembrerebbero anche attenuare gli effetti inibitori dell'infiammazione sul trasporto inverso del colesterolo<sup>11</sup>;
- 2) effetti antiossidanti: l'ossidazione delle LDL nella parete del vaso gioca un ruolo chiave nello sviluppo di malattia aterosclerotica. Le HDL inibiscono l'ossidazione delle LDL ed eliminano i fosfolipidi tossici dalle LDL ossidate, con

- conseguente protezione delle cellule muscolari lisce ed endoteliali. Tali effetti sembrerebbero mediati principalmente dalla paraoxonasi (PON) e dal fattore di attivazione piastrinica acetilidrolasi (PAF-AH)<sup>12,13</sup>;
- 3) riduzione della disfunzione endoteliale: le HDL migliorano la funzionalità dell'endotelio attraverso l'induzione dell'enzima nitrossido-sintetasi endoteliale (*endothelial nitric oxide synthase*, eNOS), riducendo l'apoptosi delle cellule endoteliali e stimolandone la capacità proliferativa<sup>14</sup>;
  - 4) effetti antitrombotici: attraverso l'inibizione dell'aggregazione piastrinica e della cascata coagulativa (attivazione della proteina C)<sup>14</sup>;
  - 5) modificazioni strutturali delle lesioni aterosclerotiche: l'esposizione ad alti livelli di HDL ridurrebbe la vulnerabilità della placca alla fissurazione, promuovendo un aumento delle cellule muscolari lisce rispetto ai macrofagi e il conseguente sviluppo di un cappuccio fibroso maggiormente resistente agli stress di parete.

### **Nuove acquisizioni fisiopatologiche: l'eterogeneità funzionale delle HDL e il paradosso delle HDL disfunzionali**

Di recente è stato sottolineato come non sussista una relazione univoca tra i semplici livelli plasmatici di HDL e la loro efficacia in termini di ateroprotezione. Infatti, c'è evidenza di come anche alcuni soggetti con alte HDL possano sperimentare eventi cardiovascolari avversi e, viceversa, come soggetti con basse HDL possano essere relativamente protetti. Questo dipenderebbe dalla qualità - e non dalla semplice concentrazione plasmatica - delle HDL.

Le HDL umane sono estremamente eterogenee in quanto a dimensioni e densità. Ciò comporta proprietà funzionali assai variabili, anche nei confronti dei fenomeni aterotrombotici<sup>15,16</sup>. Ciascuna HDL contiene principalmente apoA1, ma può veicolare in quantità variabile altre apolipoproteine (apoAII, apoAIV, apoE e apoC) e proteine accessorie (PON, PAF-AH, *phospholipid transfer protein*, PLTP; LCAT; mieloperossidasi, MPO; amiloide sierica A1, SAA1). Tra queste, alcune - come PON e PAF-AH - hanno non trascurabili proprietà antiossidanti. È chiaro che ciascuna HDL può "ospitare" solo alcune delle proteine sopramenzionate, per cui la ricchezza maggiore o minore di tali proteine funzionalmente attive condiziona la funzionalità delle HDL in toto.

Da studi osservazionali è emerso come gli effetti ateroprotettivi delle HDL "normalmente funzionanti" siano frequentemente persi nel *milieu* pro-infiammatorio che è substrato della malattia vascolare aterosclerotica. In tale contesto, sarebbe l'esposizione a mediatori pro-infiammatori e pro-ossidativi (MPO, SAA, malondialdeide) a determinare alterazioni di natura sia qualitativa che quantitativa delle componenti proteiche delle HDL. Per quanto concerne le prime, sono state individuate modificazioni post-traduzionali a carico dell'apoA-1 come clorinazione e nitratura a livello di siti specifici; relativamente alle seconde, si sono osservati una riduzione dei livelli di apoA-1 e di PON e aumento dei livelli di SAA. Anche variazioni sulla componente lipidica, come l'acquisizione di lipidi ossidati o l'ossidazione in situ degli stessi, potrebbero contribuire a modificare le proprietà funzionali delle HDL<sup>17</sup>.

Nel complesso tutte queste modificazioni strutturali renderebbero le HDL "disfunzionali", con l'acquisizione di proprietà pro-infiammatorie, tali che - anziché inibire - andrebbero paradossalmente a promuovere lo sviluppo della malattia va-

scolare aterosclerotica<sup>18,19,20</sup>. Di conseguenza, l'ipotesi più recente è che le caratteristiche morfo-funzionali siano le principali determinanti degli effetti più o meno ateroprotettivi di queste lipoproteine, in aggiunta dunque ai semplici livelli plasmatici.

### C-HDL come obiettivo terapeutico

Attualmente, gli approcci percorribili per aumentare i livelli di C-HDL sono relativamente pochi.

Tra gli approcci terapeutici, oltre a specifici interventi sullo stile di vita (tab. I), sono stati sviluppati diversi agenti farmacologici in grado di modificare quantitativamente e, più di recente, anche qualitativamente e funzionalmente queste lipoproteine (tab. II). Tuttavia, nonostante le premesse fisiopatologiche e osservazionali fossero particolarmente promettenti, a tutt'oggi le evidenze a disposizione sono ancora molto incerte in termini di riduzione di eventi avversi cardiovascolari.

#### Acido nicotinic

Va rilevato che l'acido nicotinic (niacina, vitamina B3 o vitamina PP (*Pellagra-Preventing*)), ha azioni multiple sul profilo lipidico, riducendo il C-LDL e i trigliceridi, e aumentando i livelli di C-HDL. Pertanto, il farmaco non è il mezzo farmacologico ideale per valutare la veridicità del nesso causale tra C-HDL e malattia vascolare. Peraltro il problema della specificità degli effetti sui lipidi plasmatici non è esclusivo dell'acido nicotinic (vide infra).

Diversi piccoli studi, sia clinici che di imaging, avevano inizialmente dimostrato l'efficacia dell'acido nicotinic in monoterapia o in associazione ad altri agenti ipolipidizzanti, nel ridurre l'entità della malattia vascolare aterosclero-

Tabella I - Stili di vita e C-HDL.

| Intervento terapeutico                          | Aumento % del C-HDL                     | Meccanismo d'azione  |
|---|---|--|
| Esercizio aerobico abituale                     | 5-10%                                   | ↑ pre-β HDL e sottopopolazioni ateroprotettive; ↑ LPL; ↑ RCT |
| Calo ponderale                                  | 0.35 mg/dL per ciascun kg di peso perso | ↑ LCAT, LPL e RCT  |
| Fattori dietetici (n-3 PUFAs, n-6 PUFAs, MUFAs) | 0-5%                                    | ↓ rapporto C-LDL/C-HDL; ↑ sottopopolazioni ateroprotettive   |
| Consumo moderato di alcool                      | 5-15%                                   | ↑ ABCA1, apoA-I e PON; ↓ CETP                                |
| Cessazione abitudine tabagica                   | 5-10%                                   | ↑LCAT e RCT; ↓ CETP  |

*Legenda:* ABCA1=adenosine triphosphate-binding cassette transporter A1; apo A-I=apolipoproteina A-I; CETP=cholesterol ester transfer protein; HDL-C=high-density lipoprotein cholesterol; LCAT=lecitina-colesterolo acyltransferasi; LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol; LPL=lipoprotein lipasi; MUFA=monounsaturated fatty acids; PUFA=polyunsaturated fatty acids; RCT=reverse cholesterol transport.

Tabella II - Farmaci attualmente disponibili per il trattamento del C-HDL e raccomandazioni attuali ESC/EAS 2011.

| Classe farmacologica | Agente specifico   | Aumento % del C-HDL | Farmacodinamica  | Effetti collaterali   | Classe di raccomandazione, livello di evidenza (ESC/EAS 2011) |
|----------------------|--|---------------------|--|---|---|
| Acido nicotinico     | Niacina: 1-2g, 2-3 volte/die;<br>Niacina (ER): 1-2 g, ogni notte;<br>Niacina (SR): 250-750 mg/die (oppure bis in die).   | 20-30%              | ↑ pre-β HDL; ↓ DGAT2;<br>catabolismo di apo A-I                        | Flushing, prurito, nausea, vomito; ↑ AST, ALT, LDH, uricemia, glicemia, epatotossicità, aritmie   | IIa, A  |
| Fibrati              | Fenofibrato (micronizzato):<br>43-200 mg/die<br>Fenofibrato: 48-145 mg/die<br>Gemfibrozil: 600 mg bis in die   | 10-20%              | Agonismo PPAR-α; ↑ sintesi di apo A-I, apo A-II apo C-II e LPL; ↓ DGAT | Nausea, vomito, costipazione, dolore addominale, cefalea, ↑ AST/ALT/CPK, Miopatia, epatite colelitiasi, pancreatite                                   | IIb, B  |
| Statine              | Atorvastatina: 10-80 mg/die<br>Fluvastatina: 20-40 mg/die<br>Fluvastatina (ER): 80 mg/die<br>Pravastatina: 10-80 mg/die<br>Rosuvastatina: 5-40 mg/die<br>Simvastatina: 5-80 mg/die | 5-10%               | ↑ sintesi apo A-I e PPAR-α;<br>↓ CEPT                                  | Mialgia, nausea, vomito, costipazione<br>diarrea, ↑ AST/ALT/CPK, miopatia epatotossicità, citopenia, pancreatite, fotosensibilizzazione, rabdomiolisi | IIb, B  |

Legenda: ABCG1=adenosine triphosphate-binding cassette transporter G1; apo A-I=apolipoproteina A-I; apoC-III=apolipoproteina C-III; ALT=alanina aminotransferasi; AST=aspartato aminotransferasi; CETP=cholesterol ester transfer protein; CPK=creatinina fosfochinasi; DGAT=diacilglicerolo aciltransferasi; ER=extended release; HDL-C=high density lipoprotein cholesterol; LPL=lipoprotein lipasi; mRNA=acido ribonucleico messaggero; PPAR=peroxisome proliferator-activated receptor; SR=sustained release.

tica, con conseguente ipotizzato miglioramento globale degli esiti cardiovascolari (tab. III)<sup>21</sup>. Il potenziale terapeutico di questo farmaco è stato per lungo tempo limitato dai suoi effetti collaterali, più di recente contenuti dall'introduzione delle formulazioni a lento rilascio (*extended release*, ER) e dall'associazione con laropirant, inibitore selettivo del recettore DP1 (sottotipo 1 del recettore della prostaglandina D2) sulle cellule muscolari lisce, la cui attivazione media la vasodilatazione e l'improvviso arrossamento cutaneo (*flushing*)<sup>22</sup>. Tuttavia, il più recente *Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL Cholesterol/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes* (AIM-HIGH)-trial<sup>23</sup>, prematuramente interrotto dalla Commissione di Monitoraggio degli Eventi Avversi (*Data Safety Monitoring Board*, DSMB), ha alimentato seri dubbi relativamente al profilo di efficacia e sicurezza dell'acido nicotinico. Infatti, in più di

**Tabella III** - Acido nicotinico: trial randomizzati controllati e rispettivi outcome, "hard" e surrogate, di malattia vascolare aterosclerotica.

| <i>Trial</i>        | <i>Farmaco</i>  | <i>Pazienti con trattamento N°/tot (%)</i> | <i>Aumento% del C-HDL</i> | <i>Durata follow-up</i> | <i>Outcome</i>  |
|---------------------|---|--|---------------------------|-------------------------|---|
| <i>Clinici</i>      |   |  |                           |                         |   |
| CDP, 1975           | Niacina   | 1.119/8.341 (13.4%)                        | NR                        | 6                       | ↓ 27% IM non fatale   |
| CDP follow-up, 1986 |   | 1.119/8.341 (13.4%)                        | NR                        | 15                      | ↓ 11% mortalità da tutte le cause   |
| Stockholm, 1988     | Niacina + Clofibrato  | 279/555 (50.3%)                            | NR                        | 5                       | ↓ 26% mortalità totale; ↓ 36% morte cardiovascolare   |
| HATS, 2001          | Niacina+ Simvastatina   | 38/160 (23.8%)                             | 26                        | 3                       | ↓ 90% mortalità da tutte le cause, IM, ictus, rivascolarizzazione   |
| AFREGS, 2005        | Niacina + Gemfibrozil + Colestiramina                                   | 71/143 (49.7%)                             | 36                        | 2.5                     | ↓ 13% EP clinico secondario (ospedalizzazione per angina, IM, TIA/ictus, procedure di rivascolarizzazione o mortalità totale); ↓ aterosclerosi cronica. |
| <i>di imaging</i>   |   |  |                           |                         |   |
| CLAS I, 1975        | Niacina +   | 94/188 (50%)                               | 37                        | 2                       | ↓ aterosclerosi coronarica  |
| CLAS II, 1990       |   | 75/138 (54.3%)                             |                           | 4                       |   |
| FATS, 1990          |   | 48/146                                     | 43                        | 2.5                     | ↓ aterosclerosi coronarica; EP secondario (morte, IM, rivascolarizzazione)  |
| CLAS Fem, 1991      |   | 80/162 (49.4%)                             | 38                        | 2                       | ↓ aterosclerosi femorale  |
| CLAS IMT, 1993      |   | 39/78 (50%)                                |                           | 4                       | ↓ IMT carotideo   |
| SCRIPT, 1994        | Niacina + Colestipol+ Gemfibrozil+ Lovastatina+ modifiche stile di vita | 145/300 (48.3%)                            | 12                        | 4                       | ↓ aterosclerosi coronarica; ↓ recidiva di lesione   |
| ARBITER2, 2004      | Niacina + statina   | 87/167 (52.1%)                             | 21                        | 1                       | ↓ IMT carotideo   |
| ARBITER3, 2006      |   |  | 23                        | 2                       | ↓ IMT carotideo   |

**Legenda:** IM=infarto miocardico; EP=end point; TIA=attacco ischemico transitorio; IMT=intima-media thickness; NR=non rilevato.

3.000 soggetti con storia di malattia cardiovascolare, ipertrigliceridemia e basse HDL, la somministrazione di acido nicotinico a lento rilascio in associazione a simvastatina non ha ridotto l'end point primario di infarto miocardico fatale e non, ictus, ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta (SCA) o procedure di rivascularizzazione (tasso annuale dell'end point primario: 5.8% nel gruppo niacina vs 5.6% nel gruppo placebo). Per contro, nel braccio acido nicotinico è stato osservato un aumento significativo dell'incidenza di ictus rispetto al placebo (1.6% vs 0.7%, rispettivamente).

Si attendono per il 2013 i risultati di un altro ampio trial attualmente in corso, l'Heart Protection Study 2 - Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS2-THRIVE), di confronto tra niacina ER/laropirant e placebo in associazione a simvastatina, per rispondere a molte delle questioni e dubbi sollevati e per il momento insoluti.

### ***Fibrati***

Il beneficio clinico dei fibrati in monoterapia deriva essenzialmente da quattro studi randomizzati, prospettici, controllati con placebo: l'Helsinki Heart Study (HHS), il Veterans Affairs High-density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT), il Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study, e il Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. La maggior efficacia in termini di riduzione di infarto miocardico non fatale si è evidenziata soprattutto in soggetti con ipertrigliceridemia e basse HDL. Tuttavia, nel complesso, molti altri trial hanno mostrato risultati inconsistenti relativamente all'effetto di tali farmaci sulla riduzione del rischio cardiovascolare globale (tab. IV). In tal senso, una recente meta-analisi dimostra che i fibrati producono una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari maggiori e di quelli coronarici senza alcun beneficio sull'incidenza di ictus e di mortalità totale e cardiovascolare, e dunque con dubbio beneficio clinico globale<sup>24</sup>.

### ***Inibitori della Cholesterol Ester Transfer Protein (CEPT)***

L'inibizione della CEPT è oggi l'approccio farmacologico in grado di fornire il maggior aumento dei livelli plasmatici di C-HDL. Dei tre inibitori della CEPT sviluppati sinora (torcetrapib, dalcetrapib e anacetrapib), il torcetrapib (Pfizer, New York, NY) è già stato abbandonato per essere stato associato ad un eccesso di mortalità totale e cardiovascolare nello studio *Investigation of Lipid Levels Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events* (ILLUMINATE). Sebbene il fallimento di torcetrapib sia stato attribuito in parte ad un effetto ipertensivante, molecola-specifico, derivante dall'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldoosterone, è stato anche ipotizzato che l'inibizione della CEPT possa interferire con il processo di trasporto inverso del colesterolo e generare HDL disfunzionali<sup>25</sup>. Esiste dunque un potenziale dubbio generale sull'appropriatezza dell'obiettivo terapeutico primario, che potrà essere sciolto solo se studi con altri farmaci sortiranno un effetto benefico. Parallelamente allo studio ILLUMINATE, tre studi di imaging per la valutazione degli effetti di questo farmaco direttamente sull'aterosclerosi coronarica e carotidea non hanno mostrato un'effettiva riduzione dell'entità della malattia vascolare aterosclerotica, nonostante il marcato incremento dei livelli di C-HDL {Bots, 2007 #18; Kastelein, 2007 #19; Nicholls, 2008 #17}.

Gli effetti di dalcetrapib e anacetrapib sono attualmente in corso di valuta-

**Tabella IV** - Fibrati: trial randomizzati controllati e rispettivi outcomes, hard e surrogate, di malattia cardiovascolare aterosclerotica.

| <i>Trial</i>          | <i>Farmaco</i> | <i>Pazienti con trattamento N°/tot (%)</i> | <i>Aumento% del C-HDL</i> | <i>Durata follow-up (anni)</i> | <i>Outcome</i>  |
|-----------------------|----------------|--|---------------------------|--------------------------------|---|
| <i>Clinici</i>        |                |  |                           |                                |   |
| Newcastle, 1971       | clofibrato     | 244/497 (49.1%)                            | NR                        | 5                              | ↓ 33% IM  |
| Edimburgh, 1971       | clofibrato     | 350/717 (48.8%)                            | NR                        | 6                              | ↓ (62%) morte totale; ↓ (53%) IM                                |
| CDP, 1975             | clofibrato     | 1.103/8.341 (13.2%)                        | NR                        | 6                              | ↓ (9%) IM non fatale o morte card.                              |
| WHO Coop. trial, 1978 | clofibrato     | 5.331/15.745 (33.9%)                       | NR                        | 5                              | ↑ (47%) morte; ↓ (20%) eventi card. (principalm. IM non fatale) |
| WHO follow-up, 1984   | clofibrato     |  | NR                        | 13                             | ↑ 11% morte   |
| HHS, 1987             | gemfibrozil    | 2.051/4.081 (50.3%)                        | 11                        | 5                              | ↓ (34%) IM non fatale o morte card.                             |
| VA-HIT, 1999          |                | 1.264/2.531 (49.9%)                        | 6                         | 5                              | ↓ (22%) IM non fatale o morte card.                             |
| BIP, 2000             | bezafibrato    | 1.548/3.090 (50.1%)                        | 18                        | 6                              | ↓ (9%) IM non fatale o morte card.                              |
| LEADER, 2002          | bezafibrato    | 783/1.568 (46.9%)                          | 11                        | 5                              | ↓ (4%) eventi cardio-cerebrovasc. ↓ (40%) IM non fatale         |
| FIELD, 2005           | fenofibrato    | 4.895/9.795 (46.9%)                        | 1.2                       | 5                              | ↓ (11%) morte cardiovascolare e IM non fatale                   |
| <i>di imaging</i>     |                |  |                           |                                |   |
| BICAIT, 1996          | bezafibrato    | 42/92 (45.7%)                              | 9                         | 5                              | ↓ progressione della CAD  |
| LOCAT, 1997           | gemfibrozil    | 197/395 (49.9%)                            | 21                        | 2.7                            | ↓ progressione della CAD  |
| DAIS, 2001            | fenofibrato    | 207/418 (49.5%)                            | 8                         | 3                              | ↓ progressione della CAD in pazienti diabetici                  |

*Legenda:* IM=infarto miocardico; EP=end point; TIA=attacco ischemico transitorio; IMT=intima-media thickness; CAD=coronary artery disease; NR=non rilevato.

zione. Recenti evidenze hanno suggerito che il dalcetrapib (Roche, Basilea, Svizzera), diversamente da torcetrapib e anacetrapib, inibisce in maniera selettiva il trasferimento degli esteri di colesterolo tra le HDL e le LDL/VLDL. Il potenziale vantaggio biologico di questo effetto “modulatorio” piuttosto che prettamente inibitorio necessita tuttavia di ulteriori conferme. Il dal-OUTCOMES, uno studio di fase III disegnato per valutare l’efficacia e la sicurezza del dalcetrapib in pazienti con SCA<sup>26</sup>, ha di recente concluso il reclutamento, ma i suoi risultati saranno disponibili probabilmente solo nel 2013. Due studi di meccanismo, dal-VESSEL e dal-PLAQUE, hanno fornito dati non negativi, ma nemmeno conclusivi nel senso di un effetto biologico favorevole. I risultati preliminari dello studio di fase IIb dal-VESSEL, uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, sono stati presentati di recente al Congresso 2011 della European Society of Cardiology (ESC). Il trattamento con dalcetrapib 600 mg/die ha aumentato i livelli di C-HDL del 31% rispetto al placebo senza aumentare la vasodilatazione endotelio-mediata, una funzione endoteliale dipendente da nitrossido, e senza produrre variazioni significative su marcatori di stress ossidativo e d’inflammation (<http://www.theheart.org/article/1269195.do>). Nello studio dal-PLAQUE, an-

ch'esso randomizzato, controllato con placebo e di fase IIb in 130 pazienti con malattia coronarica o equivalente rischio cardiovascolare, i pazienti sono stati trattati con dalcetrapib 600 mg/die o placebo per 24 mesi. Lo studio si è valso di due test di imaging, la risonanza magnetica (*magnetic resonance imaging*, MRI) a due anni e la tomografia a emissione di positroni/tomografia assiale computerizzata (*positron-emission tomography/computed tomography*, PET/CT) con <sup>18</sup>F-fluorodeossiglucosio (<sup>18</sup>F-FDG) a 6 mesi per valutare parametri strutturali e infiammatori di aterosclerosi. Il trattamento con dalcetrapib ha aumentato significativamente il C-HDL e i livelli di apolipoproteina A1 del 31% e del 10% rispettivamente, rispetto al placebo. I risultati a due anni hanno mostrato che c'era un cambiamento nelle dimensioni della placca in pazienti trattati con dalcetrapib.

Le variazioni strutturali nella placca hanno suggerito non solo un arresto di progressione, ma anche una regressione della placca. Nell'analisi PET/CT sulla captazione del <sup>18</sup>F-FDG, un analogo del glucosio che è captato dalle cellule e intrappolato senza ulteriore metabolizzazione a scopo energetico (a differenza del glucosio), con massima captazione espressa dai macrofagi, è stata osservata una riduzione della captazione del radio farmaco in pazienti trattati con dalcetrapib a 6 mesi, il che suggerisce un effetto anti-infiammatorio sul vaso. Non si è però osservata una riduzione dei livelli di proteina C-reattiva (*C-reactive protein*, CRP)<sup>27</sup>, che però potrebbe essere un marcatore migliore di infiammazione sistemica piuttosto che vascolare locale.

A differenza del dalcetrapib, l'anacetrapib (Merck, Rahway, New Jersey) ha diminuito significativamente il C-LDL del 36% e aumentato il C-HDL del 138% nello studio *Determining the Efficacy and Tolerability* (DEFINE) (da 40.5 mg/dL al basale fino a 101 mg/dL a 24 settimane e fino a 102 mg/dL a 76 settimane)<sup>28</sup>. Un trial di fase III con anacetrapib, il *Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid modification* (REVEAL)-trial, è da poco iniziato (tab. V).

Un nuovo inibitore della CETP, evacetrapib (Lilly, Indianapolis, Indiana), ha mostrato anch'esso risultati incoraggianti in uno studio di fase II, ed è apparso sicuro. I pazienti sono qui stati assegnati a placebo (n = 38); evacetrapib in monoterapia, 30 mg/die (n = 40), 100 mg/die (n = 39), o 500 mg/die (n = 42); o ad una terapia con statine (n = 239) (simvastatina, 40 mg/die; atorvastatina, 20 mg/die; o rosuvastatina, 10 mg/die) con o senza evacetrapib 100 mg/die, per 12 settimane. Alla fine del trattamento, in monoterapia evacetrapib ha prodotto un aumento dose-dipendente del C-HDL (dal 53.6% al 128.8%) rispetto a una diminuzione del 3.0% con placebo (P < .001 per tutti i confronti con il placebo) e una diminuzione del C-LDL dal 13.6% al 35.9%, rispetto a un aumento con placebo del 3.9% (P < .001 per tutti i confronti rispetto al placebo). In combinazione con una statina, evacetrapib 100 mg/die ha prodotto un aumento del C-HDL dal 78.5% all'88.5% (P < .001 per tutti i confronti rispetto a una monoterapia con statine) ed ha ridotto il C-LDL dall'11.2% al 13.9% (P < .001 per tutti i confronti rispetto a una monoterapia con statine).

Rispetto a una monoterapia con statine, dunque, la combinazione di evacetrapib + statina ha prodotto riduzioni più importanti del C-LDL, ma non aumenti maggiori del C-HDL. Il farmaco, in questo piccolo studio, è anche apparso sicuro<sup>29</sup>.

**Tabella V** - Trial randomizzati controllati e rispettivi outcomes, hard e surrogate, di malattia cardiovascolare aterosclerotica con farmaci inibitori della CEPT.

| <i>Trial</i>                   | <i>Farmaco</i>              | <i>Pazienti con trattamento N°/tot (%)</i> | <i>Aumento% del C-HDL</i> | <i>Durata follow-up (anni)</i> | <i>Outcomes</i>  |
|--------------------------------|-----------------------------|--|---------------------------|--------------------------------|--|
| <i>Clinici</i>                 |                             |  |                           |                                |  |
| Illuminate, 2007               | torcetrapib+ atorvastatina  | 7.533/15.067 (50%)                         | 72.2                      | 550 giorni                     | ↑ mortalità tot. ed eventi cardiov.  |
| dal-Outcomes                   | dalcetrapib                 | in corso                                   |                           |                                |  |
| Reveal                         | anacetrapib                 | in corso                                   |                           |                                |  |
| <i>di imaging</i>              |                             |  |                           |                                |  |
| Illustrate, 2007               | torcetrapib + atorvastatina | 591/1.188 (49.7%)                          | 61                        | 2 anni                         | Nessuna riduzione nella progressione dell'aterosclerosi coronarica   |
| Radiance, 2007                 | torcetrapib + atorvastatina | 450/904 (49.8%)                            | 54                        | 2 anni                         | Nessuna riduzione nella progressione dell'aterosclerosi carotidea  |
| Radiance2, 2007                | torcetrapib + atorvastatina | 377/752 (50%)                              | 63                        | 1.8 anni                       | Nessun cambiamento dell'IMT carotideo  |
| dal-PLAQUE                     | dalcetrapib                 | 64/189 (34%)                               | 31                        | 2 anni                         | Riduzione della captazione del FDG nella placca. Riduzione volumetrica della placca.                                   |
| <i>su end point funzionali</i> |                             |  |                           |                                |  |
| dal-VESSEL                     | dalcetrapib                 | N.D.                                       | 31                        | 12 settimane                   | Nessuna variazione di pressione arteriosa o di vasodilatazione endotelio-mediata indotta da flusso rispetto al placebo |

*Legenda:* IM=infarto miocardico; CETP=cholesterol ester transfer protein; N.D.=dato non disponibile.

### **Altre terapie emergenti**

Tra gli altri farmaci mirati su C-HDL in via di sviluppo la maggior parte degli interessi è focalizzata sui peptidi apo A1- mimetici i quali, in modelli sperimentali di aterosclerosi, non solo hanno mostrato di attivare l'efflusso di colesterolo dalle cellule schiumose, ma parrebbero anche esercitare importanti effetti anti-infiammatori<sup>30</sup>. Un'ulteriore interessante promessa per i suoi effetti positivi sul rimodellamento e la stabilizzazione di placca è rappresentata dall'infusione di HDL di sintesi contenenti ApoA-1 Milano o ApoA-1 wild-type. In particolare, l'Apo-A1 Milano, una variante dell'Apo-A1 per mutazione con "acquisto di funzione"<sup>31</sup>, si è dimostrata essere associata ad una bassa incidenza di malattie cardiovascolari in soggetti con ipertrigliceridemia e livelli molto bassi di HDL. Diversi modelli sperimentali hanno mostrato la sua capacità di ridurre l'infiammazione e la disfunzione endoteliale, di inibire la progressione delle lesioni e di promuoverne la regressione. Questi risultati sono stati confermati anche da piccoli trial di fase II<sup>32</sup>, ma il farmaco ha difficoltà di produzione e problemi di somministrazione.

Deludenti sono stati invece i risultati relativi alla somministrazione di piccole molecole che stimolano la trascrizione del gene dell'apoA-1 e quelli relativi alla

re-infusione ex vivo di HDL endogene delipidate. Per le prime è emerso infatti uno scarso profilo di sicurezza (ipertransaminasemia)<sup>33</sup>, per le seconde invece non c'è stata evidenza di efficacia (nessun effetto sulla regressione di placca)<sup>34</sup>.

## Conclusioni

Nonostante negli ultimi anni numerose evidenze fisiopatologiche e cliniche abbiano supportato l'esistenza di una relazione inversa tra i livelli plasmatici di C-HDL e morbilità e mortalità cardiovascolari, in nessuna delle più recenti linee guida internazionali il C-HDL viene ad essere considerato obiettivo terapeutico primario per la prevenzione degli eventi cardiovascolari. Questo perché, a differenza degli approcci terapeutici che hanno avuto come target la riduzione dei livelli plasmatici di C-LDL, quelli che hanno mirato al semplice aumento delle HDL plasmatiche non hanno a tutt'oggi fornito dimostrazione di efficacia in termini di riduzione del rischio cardiovascolare.

Le più recenti linee guida delle Società Europea di Cardiologia/Società Europea Aterosclerosi (ESC/EAS) considerano il C-LDL bersaglio primario nel trattamento della dislipidemia come strategia di riduzione del rischio cardiovascolare (classe di raccomandazione I, livello di evidenza A). Il C-HDL non viene ad essere considerato bersaglio terapeutico (classe di raccomandazione III, livello di evidenza C), nonostante il C-HDL sia considerato marcatore primario importante del rischio cardiovascolare (classe di raccomandazione I, livello di evidenza A)<sup>35</sup>.

Anche l'ATP-III considera il C-LDL bersaglio primario del trattamento preventivo, secondariamente il C non-HDL, e solo successivamente il C-HDL<sup>36</sup>. Le linee guida dell'American Heart Association/National Heart Lung, and Blood Institute considerano il C-HDL obiettivo "terziario" dopo C-LDL e trigliceridi<sup>37</sup>. Per l'American Diabetes Association il C-HDL è invece un "obiettivo secondario" alla stessa stregua dei trigliceridi<sup>38</sup>.

## Commenti di chiusura

Il fallimento clinico dei più recenti farmaci che hanno avuto come obiettivo l'aumento dei livelli plasmatici di C-HDL, alla luce anche delle nuove acquisizioni fisiopatologiche, suggerisce la possibilità che un migliore obiettivo terapeutico debba essere il miglioramento della funzionalità di queste lipoproteine piuttosto che il loro mero incremento di concentrazione plasmatica<sup>17,39</sup>. In tal senso, non si deve assolutamente sottovalutare che siano proprio l'infiammazione sistemica e lo stress ossidativo, substrati dell'aterotrombosi, a rendere le HDL disfunzionali - e quindi paradossalmente pro-aterogene - in un circolo vizioso che si autoalimenta. Inoltre, le diverse sottopopolazioni di HDL (pre- $\beta$  HDL, HDL<sub>2</sub> e HDL<sub>3</sub>) sembrerebbero diversificarsi in quanto a proprietà funzionali. Nello specifico, le pre- $\beta$ -HDL sarebbero quelle maggiormente ateroprotettive<sup>40</sup>.

Poiché l'infiammazione è il determinante comune allo sviluppo sia di aterosclerosi che di HDL disfunzionali, approcci più propriamente anti-infiammatori potrebbero apportare un beneficio aggiuntivo. In tal senso, tenendo conto che diabete, ipertensione, obesità e sedentarietà favoriscono lo sviluppo del substrato infiammatorio, i cambiamenti nello stile di vita indurrebbero sul C-HDL modifiche che vanno al di là del semplice aumento dei valori plasmatici. Anche il trattamento

con statine, alla luce dei loro effetti pleiotropici, potrebbe modificare sostanzialmente la funzionalità delle HDL. I peptidi apo A-I mimetici si sono mostrati in grado di migliorare gli aspetti anti-infiammatori delle HDL senza alterarne sostanzialmente i livelli plasmatici. Si potrebbe inoltre anche pensare di privilegiare qualche approccio che aumenti le sottopopolazioni di HDL maggiormente ateroprotettive, e da questo punto di vista è possibile che farmaci che quantitativamente appaiono meno “potenti” sui livelli di C-HDL possano alla lunga risultare vincenti. Esiste dunque una necessità a rivisitare concettualmente l’approccio terapeutico nei confronti del C-HDL in modo tale da poterne probabilmente trarre un beneficio effettivo. In tal senso lo sviluppo dei saggi per la determinazione della funzionalità delle HDL, attualmente sperimentati in vitro, potrebbe supportare la possibilità di disegnare studi osservazionali e di intervento al fine di determinare l’effettiva correlazione tra HDL disfunzionali e morbilità e mortalità cardio e cerebrovascolare. Inoltre, così come di recente il trial JUPITER ha dimostrato un beneficio del trattamento con statine in soggetti con elevati livelli di CRP e normali livelli di C-LDL, così in futuro i livelli di HDL disfunzionali potranno forse essere usati come criterio di trattamento e prevenzione della malattia cardiovascolare. Nel frattempo, l’industria persegue con determinazione, con tre nuovi inibitori della CETP, l’obiettivo primario di un aumento della concentrazione plasmatica del C-HDL. Il tempo sarà giudice della razionalità o meno di un tale approccio al momento attuale da noi giudicato relativamente semplicistico.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-504
- 2) Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/Tex-CAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279:1615-22
- 3) LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1425-35
- 4) Genest JJ, McNamara JR, Salem DN, Schaefer EJ. Prevalence of risk factors in men with premature coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 67:1185-9
- 5) Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR Jr, Bangdiwala S, Tyroler HA. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79:8-15
- 6) 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
- 7) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143-421
- 8) Tall AR. Cholesterol efflux pathways and other potential mechanisms involved in the athero-protective effect of high density lipoproteins. *J Intern Med* 2008; 263:256-73
- 9) Feig JE, Shamir R, Fisher EA. Atheroprotective effects of HDL: beyond reverse cholesterol transport. *Curr Drug Targets* 2008; 9:196-203
- 10) Krause BR, Auerbach BJ. Reverse cholesterol transport and future pharmacological ap-

- proaches to the treatment of atherosclerosis. *Curr Opin Investig Drugs* 2001; 2:375-81
- 11) *Yin K, Liao DF, Tang CK*. ATP-binding membrane cassette transporter A1 (ABCA1): a possible link between inflammation and reverse cholesterol transport. *Mol Med* 2010; 16:438-49
  - 12) *Shah PK, Kaul S, Nilsson J, Cercek B*. Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming, part I. *Circulation* 2001; 104:2376-83
  - 13) *Shah PK, Kaul S, Nilsson J, Cercek B*. Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming, part II. *Circulation* 2001; 104:2498-502
  - 14) *O'Connell BJ, Genest J, Jr*. High-density lipoproteins and endothelial function. *Circulation* 2001; 104:1978-83
  - 15) *Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM, Navab M, Fonarow GC*. High-density lipoprotein function recent advances. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1792-8
  - 16) *Ansell BJ, Fonarow GC, Fogelman AM*. High-density lipoprotein: is it always atheroprotective? *Curr Atheroscler Rep* 2006; 8:405-11
  - 17) *Smith JD*. Dysfunctional HDL as a diagnostic and therapeutic target. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30:151-5
  - 18) *Navab M, Anantharamaiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ, Ansell BJ, Fogelman AM*. Mechanisms of disease: proatherogenic HDL-an evolving field. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2:504-11
  - 19) *Navab M, Anantharamaiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ, Ansell BJ, Hama S, Hough G, Bachini E, Grijalva VR, Wagner AC, Shaposhnik Z, Fogelman AM*. The double jeopardy of HDL. *Ann Med* 2005; 37:173-8
  - 20) *Ragbir S, Farmer JA*. Dysfunctional high-density lipoprotein and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2010; 12:343-8
  - 21) *Chapman MJ, Assmann G, Fruchart JC, Shepherd J, Sirtori C*. Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid—a position paper developed by the European Consensus Panel on HDL-C. *Curr Med Res Opin* 2004; 20:1253-68
  - 22) *Sanyal S, Kuvin JT, Karas RH*. Niacin and laropiprant. *Drugs Today (Barcelona)* 2010; 46:371-8
  - 23) The role of niacin in raising high-density lipoprotein cholesterol to reduce cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and optimally treated low-density lipoprotein cholesterol. Rationale and study design. The Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with low HDL/high triglycerides: Impact on Global Health outcomes (AIM-HIGH). *Am Heart J* 2011;161:471-477 e2
  - 24) *Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chalmers J, Perkovic V*. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:1875-84
  - 25) *Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B*. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357:2109-22
  - 26) *Schwartz GG, Olsson AG, Ballantyne CM, Barter PJ, Holme IM, Kallend D, Leiter LA, Leitersdorf E, McMurray JJ, Shah PK, Tardif JC, Chaitman BR, Duttlinger-Maddux R, Mathieson J*. Rationale and design of the dal-OUTCOMES trial: efficacy and safety of dalcetrapib in patients with recent acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2009; 158:896-901 e3
  - 27) *Fayad ZA, Mani V, Woodward M, Kallend D, Abt M, Burgess T, Fuster V, Ballantyne CM, Stein EA, Tardif JC, Rudd JH, Farkouh ME, Tawakol A*. Safety and efficacy of dalcetrapib on atherosclerotic disease using novel non-invasive multimodality imaging (dal-PLAQUE): a randomised clinical trial. *Lancet* 2011; 378:1547-59

- 28) Cannon CP, Shah S, Dansky HM, Davidson M, Brinton EA, Gotto AM, Stepanavage M, Liu SX, Gibbons P, Ashraf TB, Zafarino J, Mitchel Y, Barter P. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2010; 363:2406-15
- 29) Nicholls SJ, Brewer HB, Kastelein JJ, Krueger KA, Wang MD, Shao M, Hu B, McErlen E, Nissen SE. Effects of the CETP inhibitor evacetrapib administered as monotherapy or in combination with statins on HDL and LDL cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 306:2099-109
- 30) Sherman CB, Peterson SJ, Frishman WH. Apolipoprotein A-I mimetic peptides: a potential new therapy for the prevention of atherosclerosis. *Cardiol Rev* 2010; 18:141-7
- 31) Sirtori CR, Calabresi L, Franceschini G, Baldassarre D, Amato M, Johansson J, Salvetti M, Monteduro C, Zulli R, Muiesan ML, Agabiti-Rosei E. Cardiovascular status of carriers of the apolipoprotein A-I(Milano) mutant: the Limone sul Garda study. *Circulation* 2001; 103:1949-54
- 32) Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Cooper CJ, Yasin M, Eaton GM, Lauer MA, Sheldon WS, Grines CL, Halpern S, Crowe T, Blankenship JC, Kerensky R. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2292-300
- 33) Nicholls SJ, Gordon A, Johansson J, Wolski K, Ballantyne CM, Kastelein JJ, Taylor A, Borgman M, Nissen SE. Efficacy and safety of a novel oral inducer of apolipoprotein a-I synthesis in statin-treated patients with stable coronary artery disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1111-9
- 34) Waksman R, Torguson R, Kent KM, Pichard AD, Suddath WO, Satler LF, Martin BD, Perlman TJ, Maltais JA, Weissman NJ, Fitzgerald PJ, Brewer HB, Jr. A first-in-man, randomized, placebo-controlled study to evaluate the safety and feasibility of autologous delipidated high-density lipoprotein plasma infusions in patients with acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2727-35
- 35) Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, Bax J, Vahanian A, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hobbs R, Hoes A, Kearney P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vardas P, Widimsky P, Windecker S, Funck-Brentano C, Poldermans D, Berkenboom G, De Graaf J, Descamps O, Gotcheva N, Griffith K, Guida GF, Gulec S, Henkin Y, Huber K, Kesaniemi YA, Lekakis J, Manolis AJ, Marques-Vidal P, Masana L, McMurray J, Mendes M, Pagava Z, Pedersen T, Prescott E, Rato Q, Rosano G, Sans S, Stalenhoef A, Tokgozoglul L, Viigimaa M, Wittekoek ME, Zamorano JL. 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*; 32:1769-1818
- 36) Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97
- 37) Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Jr., Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112:2735-52
- 38) Haffner SM. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl 1:S68-71
- 39) Watson KE, Ansell BJ, Watson AD, Fonarow GC. HDL function as a target of lipid-modifying therapy. *Rev Cardiovasc Med* 2007; 8:1-8
- 40) Castro GR, Fielding CJ. Early incorporation of cell-derived cholesterol into pre-beta-migrating high-density lipoprotein. *Biochemistry* 1988; 27:25-9