

HDL e rischio cardiovascolare: mito o realtà?

Angela A. Rivellese, Anna Turco, Giuseppina Della Corte

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università Federico II, Napoli

Evidenze epidemiologiche

Come è noto, il rischio cardiovascolare è determinato dalla presenza e interazione di diversi fattori di rischio. Negli ultimi decenni, anche grazie all'ottima efficacia terapeutica delle statine, ci si è concentrati fortemente su di un'ipotesi LDL-centrica del rischio cardiovascolare. Trial clinici che hanno usato farmaci ipolipidemizzanti hanno stabilito che la diminuzione del colesterolo LDL (c-LDL) riduce del 25-45% gli eventi cardiovascolari (1-6). Tuttavia, nonostante la diminuzione dei livelli di c-LDL, molti pazienti continuano ad avere un rischio cardiovascolare elevato. Questo elevato rischio di malattia, il cosiddetto "rischio residuo", si osserva anche tra i soggetti trattati con dosi massimali di farmaci ipocolesterolemizzanti come le statine. Sembra quindi necessaria l'identificazione di nuove strategie aggiuntive per il trattamento delle malattie cardiovascolari e il colesterolo-HDL (c-HDL), in virtù della sua relazione inversa con il rischio cardiovascolare, appare essere un promettente target terapeutico.

La relazione inversa tra livelli di c-HDL e rischio cardiovascolare è nota da tempo. Già nel 1951 Barr et al. (7) riportano che i livelli plasmatici del c-HDL sono ridotti in pazienti con malattia coronarica. Nel 1977

il *Framingham Study* (8) ha messo in evidenza che in soggetti con livelli di c-LDL al di sotto di 100 mg/dL - e quindi ottimali - il rischio cardiovascolare era comunque elevato se i livelli di c-HDL erano inferiori a 35 mg/dL. Successivamente, sulla base di una metanalisi di 4 grandi studi, è stato stimato che l'aumento di 1 mg/dL del c-HDL è associato a una diminuzione del rischio cardiovascolare del 2-3% (9).

Una metanalisi più recente ha ulteriormente confermato che il c-HDL è un forte predittore di eventi cardiovascolari, anche dopo aggiustamento statistico per altre variabili (10). Infine è stato dimostrato che durante il trattamento con statine la relazione inversa tra c-HDL ed eventi cardiovascolari è presente anche per livelli ottimali di c-LDL (<70 mg/dL).

Queste evidenze hanno suggerito che un aumento dei livelli di c-HDL può essere efficace nella riduzione del rischio di malattia cardiovascolare, al di là dell'effetto importante dovuto alla diminuzione del c-LDL che deve rimanere il primo obiettivo terapeutico.

Naturalmente il riscontro di un'associazione in studi epidemiologici non significa necessariamente un rapporto di causa-effetto che deve essere dimostrato dalla presenza di una plausibilità biologica e in ultimo da studi di intervento.

FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (<http://sidfad.acccmed.org>).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line ai quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: <http://sidfad.acccmed.org>

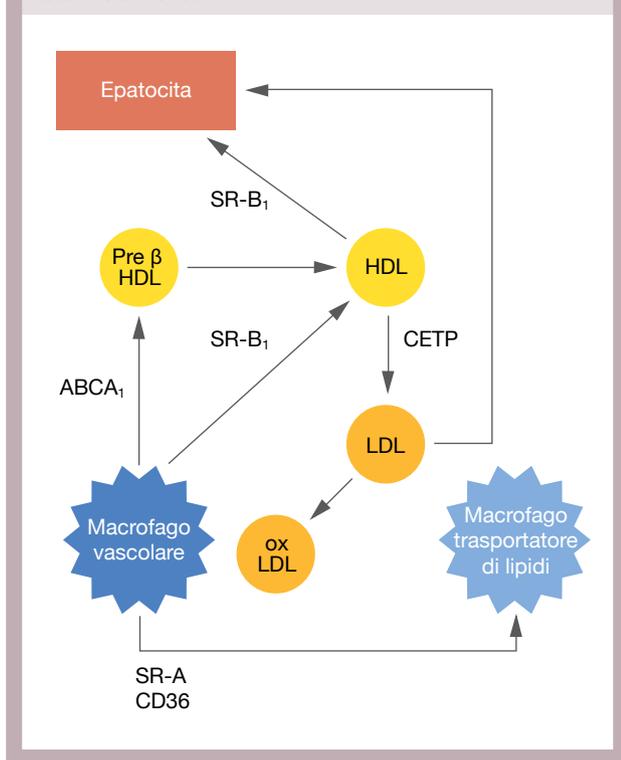
Funzioni anti-aterogene delle HDL

Trasporto inverso del colesterolo

Le HDL sono lipoproteine ad alta densità con una struttura relativamente complessa: la superficie esterna è formata da apolipoproteine, fosfolipidi e colesterolo libero, mentre il nucleo interno idrofobico consiste per lo più di trigliceridi ed esteri del colesterolo. Una delle funzioni principali delle HDL è il cosiddetto trasporto inverso del colesterolo (RCT) (Figura 1).

Nel classico concetto di trasporto inverso del colesterolo il ruolo delle HDL è quello di rimuovere l'eccesso di

Figura 1 **Schema semplificato del trasporto inverso del colesterolo**



colesterolo cellulare dai macrofagi vascolari carichi di colesterolo, le *foam cells* e di trasportarlo verso il fegato dove il colesterolo in eccesso viene eliminato mediante escrezione finale nelle feci come steroli neutri o sali biliari (11).

I precursori delle HDL, pre-βHDL, sono sintetizzati dal fegato e dall'intestino e si arricchiscono di prodotti provenienti dalla lipolisi di chilomicroni e VLDL. L'*uptake* di colesterolo è mediato dal trasportatore *ATP binding cassette* (ABCA₁) sia epatico sia intestinale e l'accettore preferenziale è l'ApoA₁. Il trasportatore ABCA₁ lega le pre-βHDL che, dopo l'efflusso di colesterolo, sono convertite in αHDL. Una volta in circolo le HDL sono rimodellate dalla lecitina-colesterolo aciltransferasi (LCAT) che esterifica il colesterolo estratto relegandolo nel *core* delle HDL che si trasformano quindi in αHDL sferiche e mature. Oltre al trasportatore ABCA₁, che lega le pre-βHDL, è stato identificato un secondo *pathway* che coinvolge le αHDL mature e che ha come ligando il trasportatore ABCG₁.

In realtà questo "trasporto inverso del colesterolo", che si ritiene essere uno dei principali meccanismi antiaterogeni delle HDL, avviene attraverso due modalità differenti. La prima via coinvolge lo scambio degli este-

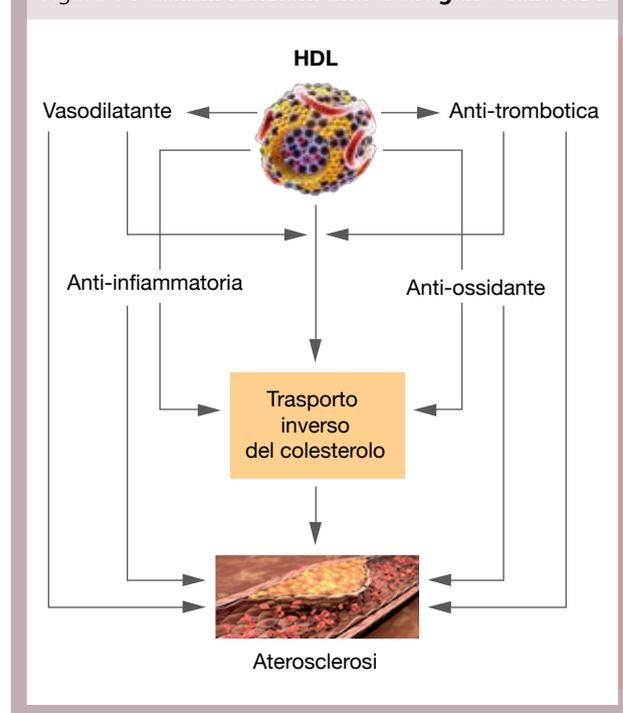
ri del colesterolo delle HDL con le lipoproteine VLDL, IDL e LDL che contengono apoB, processo mediato dalla proteina di trasporto degli esteri del colesterolo (CETP) e che, in base ad alcune evidenze, potrebbe essere addirittura proaterogeno.

La seconda via coinvolge la captazione diretta del c-HDL da parte del fegato attraverso l'interazione con il recettore specifico *scavenger B* tipo 1 (SR-B₁), facilitata dal trasportatore *ATP binding cassette* (ABC), sia ABCA₁, sia ABCG₁. Le HDL cedono selettivamente il colesterolo all'epatocita e vengono rimodellate generando HDL *remnants* povere di lipidi (pronte per un nuovo ciclo). Le pre-βHDL rigenerate possono ancora una volta legare il trasportatore ABCA₁, permettendo il ricircolo del colesterolo dalla periferia al fegato (Figura 1).

Altre proprietà anti-aterogene

Il perché le HDL esercitino un effetto opposto a quello delle altre lipoproteine circolanti è attribuibile non solo alla loro funzione biologica principale (e cioè il trasporto inverso del colesterolo), ma anche a una serie di proprietà accessorie, ma non per questo meno importanti (Figura 2). Le HDL veicolano circa 60 enzimi diversi che partecipano alle azioni anti-ossidante, anti-infiammatoria, anti-aggregante e di stimolo alla produzione di ossido nitrico (NO) (11-13).

Figura 1 **Possibili funzioni anti-aterogene delle HDL**



Nei macrofagi le HDL prevengono la conversione di progranulina in granuline pro-infiammatorie e nelle cellule endoteliali le HDL inibiscono l'espressione di molecole di adesione cellulare, VCAM₁, ICAM₁ ed E selettina. In modelli animali le HDL riducono la tras migrazione indotta dalle LDL dei leucociti e dei monociti verso l'endotelio arterioso e l'aumento dei livelli di HDL è stato associato a diminuzione della concentrazione di molecole pro-infiammatorie in modelli sia animali sia umani (12).

Le HDL sono anche capaci di inibire l'ossidazione delle LDL, evento chiave dell'aterogenesi, nonché di inibire la formazione di altre specie reattive. Le proprietà anti-ossidanti delle HDL sono attribuite non solo all'apoA₁, ma anche a diversi enzimi, inclusi paraoxonasi, PAF-AH e glutatione ossidasi. In studi su animali l'infusione di HDL o di basse dosi di apoA₁ può prevenire o ripristinare la risposta anti-infiammatoria (12).

Le HDL hanno altri numerosi effetti anti-aterogeni: proteggono le cellule endoteliali dall'apoptosi causata dalle LDL ossidate (LDL ox), riducono l'espressione del fattore tissutale indotto da trombina nelle cellule endoteliali, inibiscono l'adesione piastrinica e stimolano l'attivazione delle proteine C e S (13).

Inoltre, le HDL aumentano il rilascio di due molecole anti-aterogene/anti-trombotiche dalle cellule vascolari, quali NO e prostaciclina, prevengono l'inibizione della e-NOS da parte delle LDL ox e inducono esse stesse la e-NOS, determinando un incremento della produzione di NO dall'endotelio (13).

Evidenze da studi di intervento

Sulla base dei dati epidemiologici e delle diverse funzioni biologiche anti-aterogene delle HDL si è cercato di verificare con studi di intervento, con *endpoints* sia cardiovascolari sia surrogate, se un aumento del c-HDL si traducesse in una reale riduzione del rischio cardiovascolare. Prima di considerare gli studi più importanti a tal riguardo, c'è da sottolineare che in quasi tutti, oltre alle variazioni del c-HDL, si è avuta anche una diminuzione dei livelli plasmatici di trigliceridi che, naturalmente, potrebbe di per sé contribuire alla riduzione del rischio.

Endpoints cardiovascolari

Gli studi di intervento effettuati con fibrati hanno dato risultati non sempre consistenti. L'*Helsinki Heart Study* (14) e il VA-HIT (15) hanno dimostrato una diminuzione degli eventi cardiovascolari parallelamente a un aumen-

to dei livelli di c-HDL in prevenzione sia primaria sia secondaria. Invece lo studio FIELD, condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 (DMT2), non ha mostrato una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari (16).

Lo studio più recente eseguito in pazienti con DMT2 è l'ACCORD (17). In questo studio, il cui *endpoint* principale era la comparsa di eventi cardiovascolari (infarto del miocardio e *stroke* non fatali o morti per le suddette cause), 5518 pazienti con DMT2 in trattamento con simvastatina sono stati randomizzati all'aggiunta del fenofibrato o di placebo. Alla fine dello studio la differenza nel numero di eventi cardiovascolari nei due gruppi non era statisticamente significativa; tuttavia, nel gruppo di pazienti con trigliceridi >204 mg/dL e c-HDL <34 mg/dL il trattamento con fenofibrato ha determinato una riduzione significativa degli eventi, suggerendo che i benefici del trattamento con fibrati si hanno solo nei pazienti con dislipidemia aterogena. Inoltre, in tale popolazione il numero di pazienti da trattare con fenofibrato per 5 anni per prevenire un evento cardiovascolare maggiore è pari a 20 (*number needed to treat*, NNT=20) e ciò significa che tale trattamento è da ritenersi efficace anche in termini di costo-beneficio.

Gli altri studi di intervento che dobbiamo considerare sono quelli effettuati con la niacina, che è attualmente l'unico farmaco capace di agire favorevolmente e contemporaneamente sui livelli di trigliceridi, c-LDL e c-HDL. Il meccanismo di azione della niacina consiste essenzialmente in una riduzione della lipolisi a livello degli adipociti, con inibizione del rilascio di acidi grassi liberi e conseguente diminuzione della loro disponibilità epatica per la formazione di VLDL.

A tal proposito è stata recentemente pubblicata una metanalisi (18) che ha preso in esame 11 trial clinici. Dai dati di questa metanalisi emerge che la niacina è in grado di ridurre significativamente il numero di eventi coronarici maggiori del 25% (p <0,0001) e di eventi cardiovascolari del 27% (p <0,0001). Gli studi inclusi in questa metanalisi sono per lo più di piccole dimensioni tranne il *Coronary Drug Project*, in cui la niacina ha determinato, in pazienti con eventi cardiovascolari, una diminuzione del 27% dell'infarto miocardico ricorrente rispetto al placebo e ha ridotto il rischio di eventi cerebrovascolari del 24% (19). Questo studio influenza molto i risultati della metanalisi ma, anche dopo la sua esclusione, rimane una significativa diminuzione degli eventi con il trattamento con niacina.

Per verificare il possibile vantaggio della terapia con niacina rispetto a un trattamento ottimale con statine è

stato effettuato il trial AIM-HIGH (20). Lo studio ha incluso pazienti con coronaropatia stabile ma con un profilo lipidico aterogeno (bassi livelli di c-HDL, elevati livelli di trigliceridi o presenza di LDL piccole e dense). Dopo che tutti i pazienti avevano ricevuto simvastatina associata o meno a ezetimibe per ottenere valori di c-LDL compresi tra 40 e 80 mg/dL, essi venivano assegnati a terapia con niacina o placebo. Nonostante un effetto maggiore sull'aumento del c-HDL, sulla riduzione del c-LDL e dei trigliceridi plasmatici, il trattamento combinato (statina + niacina) non è risultato in grado di diminuire il numero di infarti miocardici totali, ictus, ricoveri per sindrome coronarica acuta o le procedure di rivascularizzazione coronarica e carotidea (*endpoint* primario).

Molto recentemente, infine, lo studio HPS2-THRIVE, condotto con l'associazione niacina a lento rilascio e laropiprant, utilizzato per ridurre il *flushing* associato all'uso della niacina, ha mostrato che tale associazione non ha effetti positivi sul rischio cardiovascolare ed è, addirittura, gravata da una maggiore frequenza di effetti collaterali non fatali ma seri. In seguito a tali risultati l'associazione niacina + laropiprant è stata ritirata dal commercio, mentre per la niacina da sola restano, almeno per adesso, le indicazioni precedenti.

Quindi, in definitiva, si può dire che i trial clinici eseguiti con fibrati e niacina non danno al momento indicazioni forti e consistenti, tranne che per i pazienti con

dislipidemia aterogena in cui sembra esserci una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari (Tabella 1).

Endpoints surrogati

Poiché la progressione della patologia aterosclerotica è lenta, i trial clinici volti a valutare l'effetto di interventi terapeutici sul rischio cardiovascolare richiedono lunghi periodi di follow-up e un numero elevato di partecipanti. Pertanto, alcuni studi si sono serviti di *markers* surrogati di patologia aterosclerotica come lo spessore medio intimale (IMT) misurato mediante ultrasonografia *B-mode* - che rispetto all'utilizzo diretto dell'*endpoint* clinico può fornire informazioni fisiopatologiche a uno stadio molto più precoce del processo patologico - o il volume dell'ateroma valutato con metodiche ultrasonografiche più complesse.

In quest'ambito lo studio ARBITER 6-HALTS (21) è stato disegnato per verificare se l'aggiunta di ezetimibe (per abbassare ulteriormente i livelli di c-LDL) o quella di niacina (per migliorare anche i livelli del c-HDL e dei trigliceridi) fosse più efficace nel ridurre la progressione dello spessore intima-media carotideo nei pazienti già in terapia con statine (22). I dati ottenuti da un campione di piccole dimensioni hanno mostrato una chiara superiorità della niacina rispetto all'ezetimibe nella diminuzione dell'IMT della carotide comune.

Il possibile effetto dell'aumento del c-HDL sulla regressione della placca aterosclerotica è stato preso in

Tabella 1 Principali studi di intervento che hanno valutato il possibile effetto dell'aumento del c-HDL sul rischio CV

Studi	Partecipanti	Intervento	Endpoint principale	Risultati
Helsinki Heart Study (14)	4081 uomini con dislipidemia	Gemfibrozil vs placebo	Stroke e IMA fatali e non fatali	↓ Eventi CV
VA-HIT (15)	2531 uomini con CHD	Gemfibrozil vs placebo	IMA fatale e non fatale	↓ Eventi CV
FIELD (16)	9795 pazienti con DMT2	Fenofibrato vs placebo	Eventi coronarici	Nessuna differenza su eventi
ACCORD (17)	5518 pazienti con DMT2	Statina+fenofibrato vs statina+placebo	Stroke e IMA fatali e non fatali	↓ Eventi CV (solo pz con dislipidemia aterogena)
Coronary Drug Project (18)	1119 uomini con CHD	Niacina vs placebo	IMA non fatale	↓ Eventi CV
Trial AIM-HIGH (20)	3414 pazienti dislipidemicici con CHD	Niacina/simvastatina vs simvastatina	IMA fatale e non fatale	Nessuna differenza su eventi CV
ARBITER 6-HALTS (21)	315 pazienti con CHD	Statina+niacina vs statina+ezetimibe	Cambiamenti nello spessore medio intimale	↓ Spessore medio intimale (niacina vs ezetimibe)
SATURN (22)	1039 pazienti con CHD	Rosuvastatina vs atorvastatina	Regressione ateroma coronarico	Nessuna differenza

CV: cardiovascolare; CHD: coronary heart disease; IMA: infarto del miocardio

esame nello studio SATURN (21) con un approccio diverso. Infatti in questo trial è stato studiato l'effetto di due statine (atorvastatina e rosuvastatina) al massimo dosaggio (80 mg vs 40 mg/die) sulla progressione dell'aterosclerosi coronarica, valutata tramite ultrasonografia intravascolare, ipotizzando uno stesso effetto delle due statine sul c-LDL e un maggiore effetto della rosuvastatina sul c-HDL. Entrambi i trattamenti hanno determinato una significativa regressione dell'aterosclerosi coronarica; quello con rosuvastatina, associato a una maggiore riduzione del c-LDL e a un maggiore, anche se lieve, aumento del c-HDL, ha causato una diminuzione più evidente solo a livello del volume totale dell'ateroma (*endpoint* secondario), ma non una chiara maggiore regressione dell'ateroma coronarico nei confronti dell'atorvastatina. Quindi, anche per quanto riguarda questi studi (Tabella 1), i risultati non sono completamente conclusivi.

Possibili ragioni delle discrepanze tra evidenze epidemiologiche e studi di intervento

Nonostante la forte relazione inversa tra c-HDL e rischio cardiovascolare, interventi terapeutici mirati all'incremento dei livelli di c-HDL non si traducono sempre in una riduzione degli eventi. Tale divergenza può essere dovuta a vari fattori:

1. bassi livelli di c-HDL sono solo un *marker* di aumentato rischio cardiovascolare ma non ne rappresentano la causa;
2. la semplice valutazione dei livelli di c-HDL non è in grado di dirci niente sul numero delle particelle HDL e - ancora più importante - sulle diverse subfrazioni delle HDL;
3. modifiche qualitative delle HDL potrebbero avere più rilevanza delle variazioni quantitative delle stesse.

Per quanto riguarda il primo punto, sicuramente bassi livelli di c-HDL si associano a numerose situazioni patologiche caratterizzate dalla presenza di insulino-resistenza, quali obesità, DMT2, sindrome metabolica, tutte patologie che sono di per sé associate ad aumentato rischio cardiovascolare. Essi, inoltre, si associano ad altre alterazioni del metabolismo lipidico, anch'esse possibili cause di un maggiore rischio cardiovascolare. L'ipotesi che il c-HDL costituisca solo un *marker* sembra essere avvalorata da un recentissimo studio pubblicato su *Lancet* in cui mutazioni genetiche della lipasi lipo-

proteica che determinano un incremento dei livelli di c-HDL non si associano a una riduzione del rischio cardiovascolare (23).

In relazione al secondo punto, è importante considerare che le HDL sono una popolazione estremamente eterogenea di particelle, diverse per forma, composizione e dimensioni (24). Tale eterogeneità implica differenze nel loro destino metabolico ma anche nel loro impatto anti-aterogeno. Infatti, è stato visto che tra le diverse subfrazioni di HDL sono quelle più grandi ad avere un ruolo antiaterogeno più rilevante. In studi prospettici, come il *Women Health Study*, all'aumentare delle HDL più grandi si associa una riduzione degli eventi cardiovascolari, mentre questo non avviene per le HDL di dimensioni più piccole e intermedie (25). Questo significherebbe che gli interventi terapeutici, sia non farmacologici sia farmacologici, dovrebbero tener conto non solo dell'effetto sul c-HDL ma anche - e forse di più - di quelli sulle diverse subfrazioni, preferendo gli interventi che agiscono aumentando prevalentemente le subfrazioni più anti-aterogene. A tal riguardo, sembra che, tra i farmaci, la niacina e gli inibitori del CETP siano quelli più efficaci nell'aumentare le particelle più grandi e più anti-aterogene che, d'altra parte, sono aumentate sia da alcune caratteristiche della dieta (aumento degli acidi grassi ω -3 e riduzione degli zuccheri semplici) (26) sia dall'incremento dell'attività fisica.

Un terzo aspetto da prendere in considerazione è quello relativo alle modifiche qualitative delle HDL e delle loro subfrazioni che hanno un impatto notevole sulle loro proprietà anti-aterogene. Molti studi hanno evidenziato che in diverse condizioni patologiche le HDL mostrano non solo alterazioni quantitative ma anche qualitative. Questo è particolarmente vero per il DMT2 dove sono state riportate varie anomalie qualitative (Tabella 2) che potrebbero comportare una notevole diminuzione delle capacità anti-infiammatorie e anti-ossidanti delle HDL.

Tabella 2 **Anomalie qualitative delle HDL nel diabete**

- HDL ricche in trigliceridi
- Glicosilazione dell'apoA1
- Ridotti livelli di LCAT
- Ridotti livelli di *para*oxonase 1 (PON1)
- Aumentati livelli di amiloide

Quindi, ancora una volta, affinché gli interventi terapeutici possano essere realmente efficaci nel ridurre il rischio cardiovascolare, essi dovrebbero essere mirati non solo e non tanto ad aumentare le concentrazioni di colesterolo HDL, ma anche a migliorare le loro funzioni. La ricerca farmacologica si sta indirizzando in tal senso e, in questo ambito, vanno inseriti anche gli inibitori del CETP. Questi sono una classe di farmaci, ancora in fase di sperimentazione, che inibisce la proteina che trasporta gli esteri del colesterolo, impedendo il passaggio (proaterogeno) di colesterolo dalle HDL alle LDL. Purtroppo, almeno per il momento, i risultati ottenuti con due di questi farmaci (il torcetrapib e il dalcetrapib) non sono affatto incoraggianti. Infatti, con il primo si è avuto un incremento della mortalità (probabilmente legato a un aumento della pressione arteriosa) ed è stato per questo motivo ritirato dal commercio. Per quanto riguarda il secondo, gli studi sono stati interrotti in fase III per mancanza di una reale efficacia clinica nel ridurre gli eventi cardiovascolari. L'ultimo nato della famiglia dei CEPT-inibitori è l'anacetrapib: sembra che la sua capacità di aumentare i livelli di HDL sia superiore agli altri finora menzionati, anche se la sua sperimentazione è ancora in fase iniziale (27).

Conclusioni e prospettive

La relazione inversa tra livelli di colesterolo HDL e rischio cardiovascolare è forte e consistente in tutti gli studi effettuati per cui, senz'altro, si può affermare che bassi livelli di colesterolo HDL sono dei forti predittori del rischio cardiovascolare. Tuttavia, gli studi di intervento fin qui effettuati dimostrano che il loro aumento non sempre riduce il rischio di eventi cardiovascolari, tanto che, molto recentemente, il c-HDL è stato etichettato come un "angelo caduto" a cui non dare più tanta importanza. Questa conclusione è sicuramente non vera. Se da una parte è necessario che la ricerca scientifica tenti di individuare dei *markers* più appropriati delle funzioni delle HDL e delle sue subfrazioni con l'intento di trovare nuove strategie terapeutiche atte a migliorarne le funzioni anti-aterogene, è altresì imperativo che, nel frattempo, il riscontro di bassi livelli di c-HDL ci spinga a implementare interventi multifattoriali, sia non farmacologici sia farmacologici, tesi a correggere le complesse anomalie metaboliche a cui essi sono strettamente connessi (Tabella 3).

Tabella 3 **Conclusioni e prospettive**

- Bassi livelli di c-HDL sono fortemente predittivi di rischio cardiovascolare. Tuttavia il loro aumento non riduce questo rischio
- Bisogna individuare appropriati marker di funzione e ricercare interventi tesi a migliorare le funzioni antiaterogene delle HDL
- È necessario implementare interventi multifattoriali tesi a correggere le complesse anomalie metaboliche connesse a bassi livelli di c-HDL

Bibliografia

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344: 1383–1389, 1994.
2. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 335: 1001–1009, 1996.
3. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 360: 7–22, 2002.
4. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 352: 1425–1435, 2005.
5. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective metaanalysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366: 1267–1278, 2005.
6. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. (JUPITER study group). Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 359: 2195–2207, 2008.
7. Barr DP, Russ EM, Eder HA. Protein-lipid relationships in human plasma. II. In atherosclerosis and related conditions. *Am J Med* 11: 480–493, 1951.
8. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham study. *Am J Med* 62: 707–714, 1977.
9. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 79: 8–15, 1989.
10. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. (Emerging Risk Factors Collaboration). Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 302: 1993–2000, 2009.
11. Vergeer M, Holleboom AG, Kastelein JJP, et al. The HDL hypothesis: Does high-density lipoprotein protect from atherosclerosis? *J Lipid Res* 51: 2058–2073, 2010.
12. Tabet F, Rye KA. High density lipoprotein, inflammation and oxidative stress. *Clin Sci* 116: 87–98, 2009.
13. Podrez EA. Anti-oxidant properties of high-density lipoprotein and atherosclerosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 37: 719–725, 2010.

14. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 317: 1237–1245, 1987.
15. Rubins HD, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 341: 410–418, 1999.
16. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. 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* 366: 1849–1861, 2005.
17. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 362: 1563–1574, 2010.
18. 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: 353–361, 2010.
19. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen-years mortality in Coronary Drugs Project Patients: Long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 8: 1245–1255, 1986.
20. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 365: 2255–2267, 2011.
21. Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, et al. 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). *J Am Coll Cardiol* 55: 2721–2726, 2010.
22. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 365: 2078–2087, 2011.
23. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: A mendelian randomisation study. *Lancet* 380: 572–580, 2012.
24. El Harchaoui K, Arsenault BJ, Franssen R, et al. High-density lipoprotein particle size and concentration and coronary risk. *Ann Int Med* 150: 84–93, 2009.
25. Mora S, Otvos JD, Nader R, et al. Lipoprotein particle profiles by nuclear magnetic resonance compared with standard lipids and apolipoproteins in predicting incident cardiovascular disease in women. *Circulation* 119: 931–939 2009.
26. Rivellese AA, Patti L, Kaufman D, et al. Lipoprotein particle distribution and size, insulin resistance and metabolic syndrome in Alaska Eskimos: The GOCADAN study. *Atherosclerosis* 200: 350–358, 2008.
27. Redondo S, Martinez-Gonzalez J, Urraca C, et al. Emerging therapeutic strategies to enhance HDL function. *Lipids Health Dis* 10: 175–182, 2011.

