

# Approcci terapeutici: passato e futuro

La valutazione del rischio cardiovascolare globale ed il ruolo delle dislipidemie nella sua gestione ha modificato profondamente l'atteggiamento clinico nell'ambito della prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari. In tale ambito è stato ampiamente valutato e dimostrato, tramite studi epidemiologici e studi di intervento farmacologico, il ruolo patogenetico delle LDL, così come i benefici derivanti da un approccio farmacologico "aggressivo" in grado di porare a target terapeutico i livelli plasmatici di tale classe di lipoproteine plasmatiche.

D'altra parte una marcata riduzione dei livelli circolanti di LDL non porta all'azzeramento del rischio cardiovascolare (ed in alcuni casi esso rimane considerevolmente alto) così che si rende necessario l'impostazione di strategie terapeutiche aggiuntive. L'epidemiologia fornisce evidenze convincenti del ruolo protettivo che elevati livelli di colesterolemia HDL fornisce nei confronti della malattia aterosclerotica, ma ad oggi i meccanismi alla base di questa forte relazione non sono stati del tutto chiariti e le armi farmacologiche a disposizione non sono così numerose ed efficaci come quelle che vanno ad agire sulle lipoproteine a bassa densità in termini di riduzione degli eventi.

A sostegno dei precedenti concetti interviene, ad esempio, l'analisi dei dati raccolti nel corso dello studio PROVE-IT; la riduzione dei livelli di colesterolemia LDL a circa 60 mg/dl ottenuta con la somministrazione di atorvastatina 80 mg/die ha condotto ad una riduzione di morte o eventi cardiovascolari rispetto a pravastatina 40 mg/die (che ha permesso di raggiungere una colesterolemia LDL media di 95 mg/dl) significativa ma che lascia ancora un numero cospicuo di pazienti a rischio. Indicazioni analoghe provengono dallo studio HPS, che ha evidenziato un rischio cardiovascolare residuo a 10 anni superiore al 30% nonostante il raggiungimento di valori di LDL di circa 70 mg/dl mediante terapia con simvastatina. Da qui il concetto di rischio residuo (*Figura 1*).

È interessante osservare come gli inibitori dell'HMG CoA-reduttasi siano attualmente i farmaci più efficaci e maggiormente prescritti in ambito di prevenzione cardiovascolare, ma le precedenti osservazioni devono sicuramente far pensare

che un approccio basato esclusivamente sulla riduzione della colesterolemia LDL, per quanto importante, cominci a mostrare i propri limiti e che si renda necessario pensare ed utilizzare approcci diversi o integrati in modo da massimizzare l'efficacia della terapia anti dislipidemica.

In tale ambito, oltre alla recente commercializzazione di ezetimibe, i farmaci attivi sul metabolismo del colesterolo HDL ricoprono senz'altro un ruolo di primo piano.

Senza entrare nel dettaglio del metabolismo delle HDL (*vedi allegato 2*), ricorderemo alcune delle funzioni fisiologiche svolte da questa classe di lipoproteine plasmatiche:

- Rimozione del colesterolo in eccesso dai vasi e dai tessuti periferici e suo trasporto al fegato come componente fondamentale del processo antiaterogeno di "trasporto inverso del colesterolo".
- Preservazione dell'endotelio, promozione della vasodilatazione NO mediata e della produzione di prostaciclina. Inibizione dell'apoptosi delle cellule endoteliali.
- Riduzione dell'espressione di molecole di adesione che, probabilmente, porta ad effetti anti-infiammatori utili alla stabilizzazione delle placche aterosclerotiche ricche di lipidi.
- Ridotta espressione del fattore attivante le piastrine ed incremento dell'espressione della proteina C attivata che, nel loro complesso, portano ad uno spostamento dell'equilibrio verso il sistema fibrinolitico.
- Effetti antiossidanti, in particolare a livello delle LDL, mediati da ApoA-I e da enzimi associati alle HDL quali paroxonasi e glutatione-perossidasi.

Ridotti livelli di colesterolo HDL si associano ad un incremento del rischio di sviluppare malattie cardiovascolari; andando ad analizzare le funzioni delle HDL sopra esposte si possono facilmente individuare le basi biologiche di tale relazione inversa.

I primi ma già chiari dati epidemiologici a tale riguardo risalgono al Framingham Heart Study, nel quale è stato osservato che i soggetti nel quintile più basso di colesterolemia HDL (<35 mg/dl) presentavano un rischio di morte cardiovascolare e morte coronarica superiore di tre e quattro volte rispettivamente se paragonati ai soggetti nel quintile superiore (>54 mg/dl), ed indipendentemente da altre condizioni quali fumo di sigaretta, pressione arteriosa, peso corporeo, glicemia, colesterolemia totale e consumo di alcolici.

Partendo da questa e successive osservazioni epidemiologiche è stato valutato che, approssimativamente, la riduzione di colesterolemia HDL pari a 1 mg/dl porta ad un aumento del rischio relativo, a parità delle altre condizioni, stimabile nel 2-3%.

Una recentissima metanalisi effettuata su di un elevato numero di studi ha confermato i dati precedentemente riportati, evidenziando una riduzione del 30% circa della mortalità cardiovascolare per incrementi delle HDL di circa 13 mg/dl (*Figure 2 e 3*).

È inoltre interessante osservare che l'influenza della colesterolemia HDL non è

caratteristica della sola popolazione caucasica; analisi dei dati provenienti da una metanalisi di studi effettuati in regioni asiatiche e del Pacifico hanno fornito evidenze sovrapponibili alle precedenti.

È opportuno ricordare che il ruolo protettivo delle HDL (e conseguentemente l'eccesso di rischio in caso di ridotti livelli) permane anche in caso di valori di LDL “nella norma” o, meglio, entro il target terapeutico suggerito per la tipologia di paziente; questa evidenza è stata confermata dal recente studio TNT, nel quale il legame fra colesterolemia HDL e rischio cardiovascolare è rimasto evidente anche in quei soggetti che avevano raggiunto valori di colesterolemia LDL al di sotto dei 70 mg/dl.

Anche modificazioni di tipo qualitativo, oltre che quantitativo, possono condurre ad alterata funzionalità dei processi fisiologici mediati dalle HDL e, di conseguenza, ad aumento del rischio cardiovascolare. Ad esempio l'analisi dei dati provenienti dal “Framingham Offspring Study” ha evidenziato che i soggetti affetti da cardiopatia ischemica presentavano livelli significativamente inferiori di HDL grandi, ricche di colesterolo ed ApoA-I e valori maggiori di HDL piccole e povere in lipidi.

Anche i dati provenienti dallo studio VA-HIT hanno confermato che esiste una correlazione inversa tra i livelli di HDL ricche in colesterolo ed ApoA-I ed eventi coronarici; in particolare è stato evidenziato che la riduzione di 1 mg/dl di HDL grandi e ricche in colesterolo si associava ad un incremento del rischio relativo cardiovascolare di circa il 13%, dopo aggiustamento per i concomitanti fattori di rischio.

In condizioni fisiologiche le HDL sono dotate di attività antinfiammatoria ed antiossidante che va a contrastare l'attività pro-aterogena delle LDL; nello specifico sembra che il ruolo delle HDL sia quello di inibire l'ossidazione delle LDL, modificazione attraverso cui questa ultima classe di lipoproteine vede grandemente aumentato il proprio potenziale aterogenico. Quei meccanismi (enzimatici e non enzimatici) che alterano, quindi, la funzionalità delle HDL possono condurre a stati pro-aterogeni.

Fonti non-enzimatiche di alterazione delle HDL possono provenire da ioni metallici situati a livello della placca aterosclerotica; numerosi enzimi sono inoltre in grado di modificare la struttura e/o la funzionalità delle HDL, tra cui mieloperossidasi secrete dai fagociti, metallo-proteinasi che si ritrovano a livello della placca ateromatosa, chimasi prodotte dalle mast-cellule, e lipasi.

Si può, a titolo di esempio, ricordare che le mieloperossidasi conducono a precoce ossidazione delle HDL, che, di conseguenza, perdono la capacità di recepire colesterolo dalla placca ateromatosa.

Altra osservazione interessante è che i processi di glicazione (non enzimatici) sono i più importanti meccanismi di alterazione funzionale delle HDL nei soggetti diabetici (ricordiamo che le HDL glicate vanno più facilmente incontro a meccanismi di ossidazione), e potrebbero in parte spiegare l'elevato rischio cardiovascolare di tali pazienti anche in occasione di livelli normali di lipidi plasmatici.

Alcuni dati osservazionali su soggetti affetti da sindrome metabolica hanno evidenziato che le HDL di tali soggetti presenterebbero una ridotta attività antiossi-

dante rispetto ad HDL “normali”, oltre che ad un eccesso di trigliceridi e deplezione di esteri del colesterolo.

Addirittura alcune osservazioni (da confermare) farebbero supporre che, in alcune circostanze, le HDL, oltre a perdere il proprio ruolo protettivo nei confronti della malattia aterosclerotica, acquisirebbero caratteristiche e potenzialità pro-aterogene.

Un paradigma dell'importanza delle HDL e delle loro alterazioni qualitative e quantitative proviene dallo studio di Tromso, nell'ambito del quale è stata valutata la progressione della malattia aterosclerotica a livello carotideo, a distanza di anni, in relazione alla presenza o variazione di un elevato numero di fattori di rischio cardiovascolare, tra cui anche la colesterolemia HDL, che è risultata essere uno dei parametri correlati alla dimensione e composizione della placca (valutata indirettamente attraverso la sua ecogenicità), indipendentemente da altri fattori di rischio o condizioni confondenti.

Nel complesso è stato stimato che un incremento di colesterolemia HDL pari ad una deviazione standard (circa 16 mg/dl) è risultata associata ad una riduzione media della superficie della placca aterosclerotica di 0,93 mm<sup>2</sup>.

Una recente metanalisi ha valutato la relazione esistente tra le modificazioni dei livelli di LDL e HDL durante la terapia con statine e le dimensioni della placca aterosclerotica; lo studio ha riguardato circa 1.500 soggetti affetti da coronaropatia documentata arruolati nell'ambito degli studi: *ACTIVATE* (nel qual è stato utilizzato un farmaco sperimentale, inibitore dell'Acyl-CoA, pactimibe, ma che vedeva la grande maggioranza dei soggetti assumere anche una statina), *ASTEROID* (con rosuvastatina 40 mg/die), *CAMELOT* (studio condotto su farmaci antipertensivi ma nell'ambito del quale circa il 50% dei soggetti assumeva una statina) e *REVERSAL* (atorvastatina 80 mg/die o pravastatina 40 mg/die) i risultati hanno evidenziato che la maggiore regressione percentuale della placca aterosclerotica è avvenuta in quei soggetti con maggiore riduzione dei livelli di colesterolemia LDL e maggiore incremento dei valori di HDL (*Figura 4*).

Un'altra importante metanalisi che ha preso in considerazione il ruolo della colesterolemia HDL nello sviluppo della malattia aterosclerotica, ha coinvolto più di 20 studi clinici randomizzati, fra i quali 11 sono studi che hanno previsto valutazioni angiografiche, mentre i rimanenti hanno valutato end-point clinici.

In estrema sintesi dunque i risultati hanno evidenziato che la valutazione combinata del decremento delle LDL e dell'incremento della HDL fornisce la migliore correlazione con gli end-point sia angiografici che clinici e, conseguentemente, i trattamenti più efficaci sono risultati quelli comprensivi di un approccio mirato ad entrambe le classi di lipoproteine (*Figure 5 e 6*).

Nonostante questa mole di osservazioni attualmente nessuna linea guida ha indicato un valore di colesterolemia HDL quale target terapeutico nell'ambito di interventi farmacologici in prevenzione primaria o secondaria, nonostante esista consenso sul fatto che valori di HDL inferiori ad una determinata soglia conferiscano un rischio cardiovascolare aggiuntivo.

Oltre a LDL e HDL, numerose pubblicazioni scientifiche evidenziano il ruolo pro-aterogenico di elevati valori di trigliceridemia, anche se, analogamente alle

HDL, anche per questa frazione dei lipidi plasmatici non sono stati definiti valori “ottimali” in relazione al rischio cardiovascolare globale del soggetto. Rimane comunque evidente, soprattutto nella letteratura più recente il ruolo dei livelli plasmatici di trigliceridi quali fattori di rischio indipendente per malattie cardiovascolari (*Figure 7 e 8*).

Il miglior approccio farmacologico al paziente dislipidemico risulterebbe essere, quindi, quello che permette di ottenere benefici su tutti e tre i precedenti parametri lipidici; osservando l'efficacia delle terapie ipolipemizzanti attualmente disponibili risulta che, al fine di ottenere risultati significativi, si renda necessario, a volte, impostare una terapia di associazione.

Nel corso degli anni passati la terapia di associazione fra statine e derivati dell'acido fibrico erano molto frequentemente utilizzate, con buoni risultati terapeutici; tuttavia al giorno d'oggi, in seguito ad una serie di eventi avversi, viene prescritta sostanzialmente sotto controllo specialistico. Analizzando i dati disponibili in letteratura, si evidenzia che anche l'associazione statina + acido nicotinico possa offrire buoni risultati in termini di riduzione di LDL e trigliceridi ed incremento delle HDL.

### **Farmaci che influenzano le HDL statine, fibrati, acido nicotinico, inibitori CETP**

#### **STATINE**

Le statine conducono ad un incremento modesto dei valori di HDL, che, in rare circostanze, può raggiungere il 16%, come nello studio ASAP. Nella recente metanalisi “Voyager” effettuata su numerosi studi di intervento con rosuvastina, simvastatina o pravastatina l'incremento di HDL è stato progressivo all'aumentare della dose, con rosuvastatina dimostratasi la più efficace; tuttavia tali incrementi sono stati limitati a valori inferiori al 10%.

Questi risultati sono in linea con quanto osservato nella recente review da parte di McTaggart e Jones.

I meccanismi alla base dell'effetto delle statine sulle HDL non sono del tutto chiari. Tuttavia, fin dalle prime osservazioni che hanno utilizzato una determinazione dell'attività endogena di CETP è chiaro che le statine attenuano il trasferimento CETP mediato di esteri del colesterolo alle lipoproteine contenenti ApoB, in parte attraverso riduzione della massa plasmatica di CETP ed in parte riducendo il numero di lipoproteine contenenti ApoB (VLDL e LDL). Le statine inoltre sembrano aumentare la produzione epatica di Apo A-I in una misura inferiore al 10% e sembrano ridurre l'attività della lipasi epatica. Nel complesso tali modificazioni inducono l'incremento di HDL<sub>2</sub>, che migrano in zona alfa, ricche in esteri del colesterolo; da notare che il deficit di tali lipoproteine costituisce la principale alterazione delle HDL osservata in soggetti con coronaropatia che presentano ridotti livelli di HDL.

A causa della significativa riduzione di tutta la cascata delle lipoproteine contenenti Apo-B è difficile valutare l'entità dell'effetto dell'incremento delle HDL sulla riduzione del rischio cardiovascolare in soggetti trattati con statine. Tuttavia

la riduzione della colesterolemia LDL in soggetti con ridotti valori di HDL riduce significativamente il rischio cardiovascolare.

Ad esempio negli studi 4S, CARE e LIPID la riduzione del rischio con statine in soggetti con bassi livelli di colesterolo HDL è risultata simile a pazienti con valori normali di HDL; inoltre soggetti, nello studio 4S, con elevate LDL, basse HDL ed elevati trigliceridi presentavano un aumentato rischio di eventi cardiovascolari ed hanno avuto un maggiore beneficio dalla terapia statinica rispetto a coloro con solo incremento delle LDL.

Lo studio AFCAPS/TexCAPS ha specificamente arruolato soggetti con basse HDL e/o LDL aumentate. Nel corso di questo studio lovastatina ha aumentato i livelli di HDL del 6%. In soggetti con valori basali di HDL inferiori a 40 mg/dl si è osservata una riduzione del rischio cardiovascolare pari a 3 volte rispetto a coloro con HDL superiori a 40 mg/dl. In uno studio angiografico con fluvastatina si è osservata, inoltre, una riduzione della progressione delle lesioni aterosclerotiche in soggetti con basse HDL. Nel complesso questi dati suggeriscono che:

- 1) L'aumento delle HDL mediato dalla terapia con statine implica modificazioni metaboliche che favoriscono la normalizzazione delle HDL attraverso l'incremento di HDL2 grandi e ricche di ApoAI.
- 2) Il grado di incremento delle HDL dipende da molte variabili, tra cui la statina utilizzata, la dose utilizzata, i livelli basali di trigliceridi.
- 3) Questi cambiamenti biochimici portano a benefici clinici.

Infine sono disponibili alcune iniziali evidenze che le statine possano correggere in parte l'alterata funzionalità di quelle HDL che possono essere isolate in corso di dislipidemia associata a condizioni pro-infiammatorie.

#### AGONISTI PPAR $\alpha$ : FIBRATI

I fibrati, ligandi dei PPAR $\alpha$  con moderata affinità di legame, differiscono significativamente nella loro affinità relativa per ogni isoforma di PPAR e, allo stesso modo, differiscono nel loro potenziale di modulare il profilo lipidico pro-aterogeno riducendo la trigliceridemia (fino al 50%) e incrementando i livelli di HDL (tipicamente del 10%).

Molti meccanismi sembrano coinvolti in tali processi, tra cui la stimolazione della produzione di ApoAI e ApoAII, anche se questo meccanismo sembra essere compensato in larga parte da un aumentato catabolismo. Un ulteriore effetto attraverso il quale i fibrati possono incrementare le HDL è un aumento dell'efflusso di colesterolo dai macrofagi regolando verso l'alto l'espressione di ABCA1 e SR-B1.

Infine essi inducono l'espressione di LPL, che aumenta la lipolisi delle VLDL, le quali rilasciano frammenti di superficie alle HDL, processo che può essere ulteriormente promosso dalla riduzione della produzione epatica di ApoC-III mediata dai fibrati.

Quindi a differenza delle statine, l'incremento di HDL mediato dai fibrati si manifesta preferenzialmente con un incremento di HDL contenenti sia ApoAI che ApoAII.

In corso di terapia con fibrati è osservabile, inoltre, una modesta riduzione di co-

lesterolo LDL ed ApoB, ma l'entità di tale effetto varia da molecola a molecola ed è in gran parte dipendente dalla trigliceridemia basale.

I benefici della terapia con fibrati sono illustrati da 4 studi prospettici, randomizzati, controllati vs placebo (*Figura 9*). Nel "Diabetes Atherosclerosis Intervention Study" (DAIS) 418 soggetti con diabete tipo 2, alterazioni lipidiche lievi e almeno una lesione coronarica visibile sono stati randomizzati ad assumere fenofibrato micronizzato o placebo. I soggetti randomizzati a fenofibrato hanno dimostrato cambiamenti significativi del profilo lipidico, se comparati ai soggetti assegnati a placebo ( $p < 0,001$ ). Il gruppo assegnato a fenofibrato ha evidenziato inoltre un ridotto incremento percentuale della stenosi, una minore riduzione del lume vasale ed una più piccola riduzione del lume medio segmentario (non significativa) se comparata al placebo. Queste evidenze hanno indicato che il fenofibrato riduce la progressione dell'aterosclerosi coronarica in soggetti con cardiopatia ischemica e diabete tipo 2.

Nell'ambito dello studio DAIS il passaggio da LDL piccole e dense a LDL più grandi osservato con l'utilizzo di fenofibrato sembra aver apportato un significativo contributo in termini di risposta clinica.

Nell'"Helsinki Heart Study" effettuato su 4.081 soggetti con colesterolo non HDL  $> 200$  mg/dl senza storia di coronaropatia, gemfibrozil (1.200 mg/die) ha portato ad un incremento delle HDL dell'11%, ha ridotto la trigliceridemia del 35% e ha ridotto la colesterolemia LDL dell'11%, rispetto al placebo, dopo 5 anni. Gli eventi coronarici maggiori sono stati ridotti del 34% e questi benefici clinici sono stati in parte attribuiti al rialzo della colesterolemia HDL.

Nello studio VA-HIT condotto su 2.531 soggetti con coronaropatia nota, basse HDL (32 mg/dl in media), trigliceridi lievemente aumentati (161 mg/dl in media) e valori intermedi di colesterolemia LDL (111 mg/dl in media), gemfibrozil alla dose di 1.200 mg/die hanno condotto ad un incremento delle HDL del 6%, hanno ridotto la trigliceridemia del 31% e non hanno prodotto effetti avvertibili sulle LDL. Gli eventi coronarici maggiori sono stati ridotti del 22% rispetto al placebo. Le modificazioni delle HDL, ed in particolare a carico delle HDL<sub>3</sub>, si sono dimostrate associate alla riduzione di eventi coronarici, mentre la riduzione di trigliceridi e LDL non lo sono state.

Ad ulteriore supporto del benefico clinico prodotto dalla terapia con fibrati i dati di una recente metanalisi di 53 studi hanno dimostrato una riduzione del rischio di eventi coronarici del 25%. Infine nel recente studio "Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes" (FIELD) l'effetto di fenofibrato (200 mg/die) sugli eventi cardiovascolari in 2.131 soggetti con storia di malattia cardiovascolare ed in 7.664 senza storia di malattia coronarica è stato valutato in un periodo di 5 anni. Il fenofibrato non ha ridotto significativamente l'end-point primario composito (coronaropatia, morte e IMA non fatale); tuttavia è stata osservata una riduzione dell'11% del rischio relativo dell'endpoint primario, che ha compreso una riduzione del 24% di IMA non fatale. Inoltre è stata osservata una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari dell'11%. Una più alta percentuale di terapia statinica all'attacco nei soggetti assegnati a placebo potrebbe aver mascherato un ulteriore beneficio della terapia con fibrati. È da ricordare che si è assistito ad un



aumentato numero di eventi avversi, tra cui neoplasie e pancreatiti, nel braccio assegnato a fenofibrato.

I dati disponibili sull'incremento delle HDL mediante l'utilizzo di fibrati possono essere riassunti come segue:

- 1) come classe di farmaci i fibrati inducono incremento delle HDL in misura variabile da individuo a individuo e da molecola a molecola, ma che tipicamente si assesta fra il 5 ed il 10%;
- 2) i fibrati inducono sia un incremento della produzione che del catabolismo di ApoAI e ApoAII, con un risultato netto di minime modificazioni delle concentrazioni plasmatiche;
- 3) i fibrati portano ad un incremento preferenziale delle HDL contenenti sia ApoAI che ApoAII;
- 4) l'effetto sull'incremento del colesterolo HDL riflette in gran parte l'effetto ipotrigliceridemizzante in fase pre e postprandiale.

Infine non si può escludere la possibilità che gli effetti antinfiammatori dei fibrati possano favorire effetti benefici a livello del metabolismo delle HDL in soggetti dislipidemici con attivazione di processi infiammatori sistemici.

#### ACIDO NICOTINICO

Fra i farmaci attualmente disponibili con efficacia sulle HDL l'acido nicotinic (Acido nicotinic, vitamina B3) è il più efficace, portando ad un incremento della colesterolemia HDL fino al 30%. L'acido nicotinic è un farmaco che agisce ad ampio spettro sul metabolismo lipidico, dal momento che riduce anche i livelli di colesterolo LDL ed Lp(a) (fino al 25%) ed in egual misura delle lipoproteine ricche in trigliceridi (VLDL e chilomicroni).

La tollerabilità può rappresentare un problema nell'utilizzo clinico dell'acido nicotinic; infatti effetti collaterali importanti sono frequenti con l'utilizzo di formulazioni a rilascio immediato, tra cui alterazioni del metabolismo glucidico e tossicità epatica.

Questi effetti collaterali possono essere superati con l'utilizzo di formulazioni a rilascio controllato e le formulazioni a rilascio immediato dovrebbero essere evitate. Il flushing è un ulteriore effetto avverso e probabilmente quello di maggior impatto per il paziente, si evidenzia in un elevato numero di soggetti (fino al 70-80%), ma anche questo può essere attenuato dall'utilizzo di formulazioni a lento rilascio.

Sono attualmente in sviluppo analoghi dell'acido nicotinic con una elevata affinità per il recettore nicotinic e con un ridotto profilo vasodilatatore, così come l'associazione di acido nicotinic con specifici inibitori dei meccanismi di vasodilatazione mediati dalla acido nicotinic.

Di recente è stato introdotto in terapia l'associazione tra acido nicotinic e laropiprant.

Questa associazione si pone l'obiettivo di ridurre in modo marcato il flushing da acido nicotinic permettendo il raggiungimento delle dosi terapeuticamente efficaci (2 grammi die) dello stesso senza ridurne l'effetto sui lipidi.



Laropiprant blocca l'azione di flushing in modo selettivo interferendo con il recettore per la prostaglandina a livello vascolare, il meccanismo attraverso il quale viene mediato il flushing da acido nicotinic. I primi risultati clinici sono incoraggianti e gli studi HPS Thrive e HIGH AIM forniranno indicazioni definitive sull'efficacia nella riduzione degli eventi cardiovascolari.

Tre meccanismi sembrano contribuire all'effetto della acido nicotinic sulla colesterolemia HDL. Il primo meccanismo verte sulla capacità della acido nicotinic di inibire la lipolisi nel tessuto adiposo mediante inibizione di una lipasi. Questo effetto antilipolitico coinvolge la riduzione del cAMP nel tessuto adiposo attraverso recettori accoppiati alle proteine G che mediano l'inibizione dell'adenilato ciclasi. Nell'uomo il recettore HM74 è stato identificato quale recettore dell'acido nicotinic. La modulazione della cascata di segnalazione intracellulare successiva al legame al recettore dell'acido nicotinic porta ad una ridotta lipolisi e, quindi, ad una riduzione dei livelli circolanti di acidi grassi non esterificati, il principale substrato epatico per la sintesi di trigliceridi.

Considerato che i trigliceridi sono immessi nelle VLDL nascenti e secreti in circolo, acido nicotinic porta alla riduzione dei trigliceridi contenuti nelle VLDL; come immediata conseguenza la deplezione di esteri del colesterolo dalle HDL mediata dalla CETP risulta attenuata, riflettendo una marcata riduzione di numero di particelle ad alta affinità accettrici di esteri del colesterolo dalle HDL. In soggetti con ridotti livelli di HDL e ipertrigliceridemia moderata o grave, l'azione ipotrigliceridemizzante dell'acido nicotinic favorisce la ritenzione di esteri del colesterolo a livello delle HDL con normalizzazione del contenuto in lipidi neutri, e porta all'ingrandimento delle HDL con uno spostamento verso HDL<sub>2</sub> ricche di ApoAI, ricche in esteri del colesterolo; questo incremento di apporto di lipidi verso ApoAI favorisce la permanenza in circolo delle HDL, incrementandone in effetti i livelli plasmatici.

Un secondo meccanismo che può contribuire, in misura minore, all'effetto dell'acido nicotinic sui livelli di colesterolo HDL implica l'aumento dell'efflusso di colesterolo dai macrofagi alle HDL attraverso i trasportatori di membrana ABCA1. Se questo meccanismo possa contribuire alla deplezione di colesterolo dalla placca aterosclerotica rimane puramente speculativo. Il terzo meccanismo sembra essere correlato alla capacità dell'acido nicotinic di ridurre l'uptake di HDL da parte del fegato, che favorisce l'ulteriore lipidazione di ApoAI.

Molti studi clinici hanno dimostrato i benefici dell'acido nicotinic in termini di riduzione del rischio cardiovascolare. Per esempio il "Coronary Drug Project" ha valutato l'effetto di 5 terapie ipolipemizzanti sulla mortalità totale in 8.341 soggetti con pregresso infarto. Il follow-up a lungo termine ha dimostrato che la monoterapia con acido nicotinic ha ridotto la mortalità totale dell'11% rispetto al placebo. Altri studi hanno valutato i benefici di acido nicotinic combinata con altre terapie ipolipemizzanti. I benefici clinici della combinazione di acido nicotinic con una statina sono stati dimostrati al meglio dai risultati dello studio "HDL-Atherosclerosis Treatment Study" (HATS) e dallo studio "Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 2" (ARBITER).

Nello studio HATS la frequenza di un primo evento cardiovascolare fra soggetti

con storia di coronaropatia dopo 3 anni di trattamento è stata pari al 3% nel gruppo acido nicotinico+simvastatina contro il 24% del gruppo placebo. Nello studio ARBITER2 l'aggiunta di acido nicotinico ad una preesistente terapia con statina in soggetti con coronaropatia e HDL basse ha portato al rallentamento della progressione dello spessore medio-intimale carotideo.

Una meta analisi di questi dati in forma combinata (effetto su LDL aggiunto all'effetto sulle HDL) appare indicare come il beneficio che si ottiene sia additivo, quantomeno a livello della stenosi coronarica (*Figure 5 e 6*).

La combinazione tra acido nicotinico e fibrati ha condotto ad effetti positivi, come dimostrato da uno studio randomizzato (Armed Forces Regression Study [AFREGS]) in cui soggetti con coronaropatia e basse HDL hanno ricevuto una terapia associata con gemfibrozil, acido nicotinico e colestiramina, o placebo. Dopo 30 mesi l'endpoint composito cardiovascolare ha raggiunto il 26% nel gruppo placebo ed il 23% nel gruppo in trattamento.

Per riassumere, acido nicotinico in formulazione a rilascio prolungato mostra un soddisfacente profilo di sicurezza ed esplica azioni benefiche ad ampio spettro sul profilo lipidico, riducendo i trigliceridi, LDL e Lp(a), e contemporaneamente incrementando i livelli di HDL e ApoAI.

I principali meccanismi prevedono l'incremento della produzione di ApoAI, riduzione dell'attività di CETP con ritenzione di esteri del colesterolo nelle HDL (dovuta in parte alla riduzione della produzione di VLDL da parte del fegato), modifica del profilo delle HDL in circolo verso particelle più grandi, ricche in lipidi, e parziale normalizzazione delle alterazioni del contenuto lipidico e proteico della HDL osservabile nei soggetti dislipidemici.

Nell'insieme queste modificazioni esercitano un effetto benefico in soggetti ad alto rischio in termini di modificazione della placca aterosclerotica e di eventi clinici.

#### INIBITORI CETP (*Figura 10*)

Nel corso degli ultimi anni sono stati presi in considerazione una serie di interventi farmacologici atti ad incrementare i valori plasmatici di HDL, il più interessante sembrava essere quello basato sull'utilizzo degli inibitori della cholesterol ester transfer protein (CETP) in particolare il torcetrapib, tuttavia, a fronte di un incremento sostanziale dei valori di colesterolemia HDL si è osservato anche un incremento della mortalità totale e cardiovascolare, tanto da rendere necessaria la sospensione dello studio; altri risultati, coerentemente con la precedente osservazione, hanno evidenziato un incremento dello spessore medio-intimale in corso di terapia con torcetrapib.

Nonostante il meccanismo di tale effetto avverso osservato in seguito al trattamento con torcetrapib non sia ancora stato del tutto chiarito, è probabile che esso sia legato a caratteristiche specifiche di questa molecola e non all'inibizione della CETP o all'aumento delle HDL. È opportuno sottolineare che ulteriori molecole sviluppate quali anacetrapib e JTT-705 non sembrano mostrare alcuni degli effetti indesiderati mostrati da torcetrapib (in particolare l'incremento pressorio), è quindi opportuno verificare con attenzione gli sviluppi delle indagini cliniche in questa area.

## Terapie future basate sulle HDL (Figura 11)

### FOSFOLIPIDI

I liposomi costituiti da fosfolipidi possono aumentare il flusso inverso del colesterolo accogliendo dalle membrane cellulari.

L'interazione dei liposomi con le HDL crea una particella povera in colesterolo, ricca in fosfolipidi che si ritiene abbia una grande capacità di far effluire il colesterolo. In modelli animali questi liposomi aumentano la trascrizione della APOAI e producono una serie di eventi antinfiammatori quali l'inibizione della migrazione dei monociti. Nell'uomo la somministrazione di fosfolipidi aumenta i livelli di colesterolo HDL e di APO AI sino al 10-18% in due settimane.

È comunque da valutare con attenzione in ulteriori studi la possibile utilità di questo approccio con particolare attenzione al tipo di paziente che ne può beneficiare.

### HDL RICOSTITUITE

Le HDL ricostituite non solo inducono un trasporto inverso del colesterolo attraverso dell'efflusso ma inibiscono anche modificazioni pro infiammatorie quali ad esempio l'espressione di proteine di adesione a livello endoteliale ed inibiscono inoltre l'aggregazione piastrinica. L'infusione di HDL ricostituite in modelli animali riduce la dimensione dell'ateroma in modo marcato, le dimensioni delle particelle paiono di grande rilevanza per indurre questo effetto. In pazienti trattati con una infusione intravenosa di HDL ricostituite si è evidenziato un aumento significativo di HDL compreso tra il 70 e 220% con una normalizzazione della vasodilatazione endotelio-mediata dovuta ad un aumento della disponibilità di NO. Dal punto di vista teorico dunque queste attività rendono le HDL ricostituite un agente ideale per la terapia nei pazienti con sindrome coronaria acuta. Infatti la infusione di HDL ricostituite in pazienti con sindrome coronaria acuta è stata associata con una riduzione del volume dell'ateroma e ad un miglioramento della qualità della placca che appare essere meno prona a fissurazioni. Un trial con end point hard è necessario per poter concludere positivamente questa esperienza.

### PEPTIDI APO AI MIMETICI

Come detto in precedenza l'APO AI si trova essenzialmente in tutte le particelle HDL e rappresenta dunque una grande parte della porzione proteica delle lipoproteine stesse.

In modelli *in vitro* ed *in vivo* nell'animale, un peptide mimetico stabile per somministrazione orale, D4F, ha ridotto la dimensione della placca del 40% e il contenuto della stessa al 70% in placche in rapida evoluzione ma non su placche già stabilizzate. Quindi malgrado il D4F abbia dei benefici potenziali riduzioni consistenti nelle placche non sono state ancora evidenziate.

### APO AI MILANO

Soggetti portatori dell'APO1 Milano sono caratterizzati da bassi livelli di HDL e da un rischio di malattia cardiovascolare non aumentato. La somministrazione di APO1 Milano ricombinante nell'animale, topo o coniglio, ha portato a risultati

molto favorevoli con una riduzione molto marcata delle placche e modificazioni favorevoli delle loro composizioni con riduzione dei lipidi e dei macrofagi. I meccanismi specifici attraverso i quali l'APO AI Milano svolge questi effetti non sono del tutto chiari e rimane ancora da verificare se la APO AI Milano di per sé sia meglio della APO A1; pur tuttavia rimane il fatto che i sieri di soggetti portatori dell'APO AI Milano hanno un'efficacia di efflusso cellulare dalle cellule superiore a quello di controlli.

Infine in uno studio clinico randomizzato l'infusione di APO AI Milano complessata a fosfolipidi in individui con sindrome coronaria acuta ha dimostrato una regressione significativa della arteriosclerosi coronarica valutata all'IVUS.

Ovviamente l'infusione limita molto l'applicabilità generale di questo approccio pur tuttavia rimane di grande interesse la dimostrazione di una rapida regressione delle lesioni e loro stabilizzazione.

Studi ulteriori sono ovviamente necessari per potere comprendere al meglio la potenzialità clinica di questa apolipoproteina.

### **Altri potenziali approcci terapeutici**

Molti approcci terapeutici sono stati valutati, tra questi basta citarne alcuni quali ad esempio agonisti PPAR alfa e gamma che non solo aumentano le HDL ma anche potrebbero portare benefici da un punto di vista cardiovascolare.

Il primo di questa classe è stato Muraglitazar, che aumentava le HDL sino al 20% circa, tuttavia nel 2005 questo composto è stato ritirato a causa di un aumento della mortalità per eccessi di eventi cardiovascolari nel gruppo trattato; nel 2006 lo sviluppo di un altro composto tesaglitazar è stato interrotto ancora per un rapporto beneficio/rischio non accettabile. Ulteriori potenziali terapie per ridurre le HDL riguardano l'inibizione della lipasi epatica, endoteliale o del recettore SRB1.

Per tutti questi target esiste un razionale teorico molto rilevante e pur tuttavia non esistono al momento evidenze chiare che possano portare a breve termine ad un beneficio.

Anche la modulazione delle proteine ABCA1 e ABCG1 che sono trasportatori del colesterolo che rientrano nelle prime fasi del trasporto inverso dello stesso. Queste proteine sono regolate primariamente dai recettori X del fegato LXR che sono dei fattori di trascrizione nucleare e che sono coinvolti in una serie di altri passaggi correlati con i lipidi quali per esempio l'assorbimento del colesterolo a livello intestinale, la lipogenesi e la sintesi degli acidi biliari.

In particolare trattamenti con agonisti selettivi delle LXR hanno mostrato un aumento fino al 50% circa delle HDL senza effetti sui trigliceridi e una riduzione dell'aterosclerosi in modelli animali.

Infine il sistema degli endocannabinoidi ha mostrato interessanti risultati per quanto riguarda la resistenza all'insulina e alla dislipidemia. Rimonabant infatti aumenta i livelli di HDL sino all'8% e riduce i trigliceridi del 13%. Come tutti sappiamo rimonabant è stato bloccato nella sua commercializzazione ed al momento non sono disponibili altre molecole in questa classe. Rimane interessante ipotizzare lo sviluppo di agonisti selettivi a livello epatico che non abbiano affinità per il

sistema nervoso centrale per evitare gli effetti avversi che hanno bloccato la commercializzazione di rimonabant.

In conclusione, nonostante le evidenze cliniche a favore di una terapia delle HDL non abbiano ancora raggiunto la significatività osservata per le LDL, i risultati osservazionali e degli studi di intervento ad oggi disponibili suggeriscono che questa strategia terapeutica possa essere intrapresa sia con i farmaci oggi disponibili, anche se di efficacia limitata, sia, auspicabilmente in tempi brevi, con nuovi farmaci la cui efficacia possa permettere di beneficiare appieno delle proprietà protettive e antiaterosclerotiche delle HDL.

### Bibliografia consigliata

- Alaupovic P, Heinonen T, Shurzinske L and Black DM. Effect of a new HMGCoA reductase inhibitor, atorvastatin, on lipids, apolipoproteins and lipoprotein particles in patients with elevated serum cholesterol and triglyceride levels, *Atherosclerosis*. 1997; 133: 123-133. Article | PDF (335 K) | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (37).
- Alsheikh-Ali AA, Kuvin JT and Karas RH. Risk of adverse events with fibrates, *Am J Cardiol*. 2004; 94: 935-938.
- Ansell BJ, Fonarow GC, Fogelman AM. The paradox of dysfunctional high-density lipoprotein. *Curr Opin Lipidol*. 2007; 18: 427-434.
- Assmann G, Schulte H, Cullen P. and Seedorf U. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study, *Eur J Clin Invest*. 2007; 37: 925-932.
- Assmann G, Schulte H. The importance of triglycerides: Results from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Eur J Epidemiol*. 1992; 8(Suppl 1): 99-103.
- Asztalos BF, Collins A, Cupples LA, et al. Value of high-density lipoprotein (HDL) subpopulations in predicting recurrent cardiovascular events in the Veterans Affairs HDL intervention trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 2185-2191.
- Asztalos BF, Collins D, Horvarth KV, Bloomfield HE, Robins SJ and Schaefer EJ. Relation of gemfibrozil treatment and high-density lipoprotein subpopulation profile with cardiovascular events in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial, *Metabolism*. 2008; 57: 77-83.
- Asztalos BF, Cupples LA, Demissie S, et al. High-density lipoprotein subpopulation profile and coronary heart disease prevalence in male participants of the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24: 2181-2187.
- Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, Demitriadis DS and Kontopoulos AG. Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia, *Diabetes Care*. 2002; 25: 1198-1202. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (129).
- Austin MA, King MC, Vranizan KM and Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype: a proposed genetic marker for coronary heart disease risk, *Circulation*. 1990; 82: 495-506.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R and 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: 1267-1278.
- Ballantyne CM, Herd JA, Ferlic LL, Dunn JK, Farmer JA, Jones PH, Schein JR and Gotto AM. Influence of low HDL on progression of coronary artery disease and response to fluvastatin therapy, *Circulation*. 1999; 99: 736-743.
- Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri MF, Pedersen TR and Kjekshus J. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart

- disease events and response to simvastatin therapy in 4S, *Circulation*. 2001; 104: 3046-3051.
- Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM and Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women, *JAMA*. 2007; 298: 309-316.
- Barter P, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komadja M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD and ILLUMINATE Investigators, Effects of torcetrapib on morbidity and mortality in patients at high risk for coronary events, *N Engl J Med*. 2007; 357: 2109-2122.
- Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. For the Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1301-1310.
- Barter PJ, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC. and Treating to New Targets Investigators, HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events, *N Engl J Med*. 2007; 357: 1301-1310.
- Bonaa KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K and NORVIT Trial Investigators, Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction, *N Engl J Med*. 2006; 354: 1578-1588.
- Bots ML, Visseren FL, Evans GW, Riley WA, Revkin JH, Tegeler CH, Shear CL, Duggan TW, Vicari RM, Grobbee DE, Kastelein JJ and RADIANCE 2 Investigators, Torcetrapib and carotid intima-media thickness in mixed dyslipidaemia (RADIANCE 2 study): a randomised, double-blind trial, *Lancet*. 2007; 370: 153-160.
- Brousseau ME, O'Connor JJ Jr, Ordovas JM, Collins D, Otvos JD, Massov T, McNamara JR, Rubins HB, Robins SJ and Schaefer EJ. Cholesteryl ester transfer protein TaqI B2B2 genotype is associated with higher HDL cholesterol levels and lower risk of coronary heart disease end points in men with HDL deficiency: Veterans Affairs HDL Cholesterol Intervention Trial, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22: 1148-1154.
- Brown BG, Stukovsky KH, Zhao XQ. Simultaneous low-density lipoprotein-C lowering and high-density lipoprotein-C elevation with optimum cardiovascular disease prevention with various drug classes, and their combinations: a meta-analysis of 23 randomized lipid trials. *Curr Opin Lipidol*. 2006; 17: 631-636.
- Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, Dowdy AA, Marino EK, Bolson EL, Alaupovic P, Frohlich J and Albers JJ. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease, *N Engl J Med*. 2001; 345: 1583-1592.
- Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, Zhao XQ, Bisson BD, Fitzpatrick VF and Dodge HT. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B, *N Engl J Med*. 1990; 323: 1289-1298.
- Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH and Witzum JL. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation, *Diabetes Care*. 2008; 31: 811-822.
- Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, Fonseca V, Gerstein HC, Grundy S, Nesto RW et al. and American Diabetes Association, Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a Scientific Statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association, *Circulation*. 2007; 115: 114-126.
- Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ and Friedewald W. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin, *J Am Coll Cardiol*. 1986; 8: 1245-1255.
- Canner PL, Furberg CD, Terrin ML and McGovern ME. Benefits of niacin by glycemic status



- in patients with healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project), *Am J Cardiol.* 2005; 95: 254-257.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM and Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction-22 Investigators, Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes, *N Engl J MeD.* 2004; 350: 1495-1504.
- Canon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *New Engl J Med.* 2004; 350: 1495-1504. Erratum in: *N Engl J Med.* 2006; 354(7): 778.
- Chapman J. Beyond LDL-cholesterol reduction: the way ahead in managing dyslipidaemia. *Eur Heart J* 2005; 7 (Suppl F): F56–F62.
- Chapman J. Beyond LDL-cholesterol reduction: the way ahead in managing dyslipidaemia. *Eur Heart Suppl.* 2005; 7(Suppl F): F56-F62.
- Clinical Trial Treatment of HDL to reduce the incidence of vascular events: HPS2-THRIVE Accessed 5 June 2008. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00461630?term=HPS2-THRIVE&rank=1>.
- Clinical Trial, AIM HIGH: Niacin plus statin to prevent vascular events Accessed June 5, 2008.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH and CARDS Investigators, Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial, *Lancet.* 2004; 364: 685-696.
- Coronary Drug Project Research Group, Clofibrate and niacin in coronary heart disease, *JAMA.* 1975; 231: 360-381.
- Davidson MH, Stein EA, Bays HE, Maki KC, Doyle RT, Shalwitz RA, Ballantyne CM, Ginsberg HN and COMBination of prescription Omega-3 with Simvastatin (COMBOS) Investigators, Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Clin Ther.* 2007; 29: 1354-1367.
- De Souza JA, Vindis C, Hansel B, Negre-Salvayre A, Therond P, Cerrano CV Jr, Chantepie S, Salvayre S, Bruckert E, Chapman MJ and Kontush A. Metabolic syndrome features small, apolipoprotein A-I-poor, triglyceride-rich HDL3 particles with defective anti-apoptotic activity, *Atherosclerosis.* (2008; 197: 84-94. Article | PDF (194 K) | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (8).
- Despres JP, Golay A, Sjostrom L and Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group, Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia, *N Engl J Med.* 2005; 353: 2121-2134.
- Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators, Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes; the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study, *Lancet.* 2001; 357: 905-910.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E. et al. and PROactive Investigators, Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial, *Lancet.* 2005; 366: 1279-1289.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr and AFCAPS/TexCAPS Research Group, Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS, *JAMA* (1998; 279: 1615-1622. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (3197).



- Duez H, Lefebvre B, Poulain P, Torra IP, Percevault F, Luc G, Peters JM, Gonzalez FJ, Gineste R and Helleboid S et al. Regulation of human apo A-I by gemfibrozil and fenofibrate through selective PPAR $\alpha$  modulation, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 585-589.
- Durrington PN, Bhatnagar D, Mackness MI, Morgan J, Julier K, Khan MA and France M. An omega-3-polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridaemia, *Heart.* 2001; 85: 544-548.
- Ford ES, Smith SJ, Stroup KK, Steinberg KK, Mueller PW and Thacker S.B. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a systematic review of the evidence with special emphasis on case-control studies and nested case-control studies, *Int J Epidemiol.* 2002; 31: 59-70.
- Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P and Manninen V. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia, *N Engl J Med.* 1987; 317: 1237-1245. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (1579).
- Frick MH, Syvanne M, Nieminen MS, Kauma H, Majahalme S, Virtanen V, Kesaniemi YA, Pasternack A, Taskinen MR and Lipid Coronary Angiography Trial (LOCAT) Study Group, Prevention of the angiographic progression of coronary and vein graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL cholesterol, *Circulation.* 1997; 96: 2137-2143.
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH and Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes, *N Engl J Med.* (2008; 358: 580-591.
- Ginsberg HN. Niacin in the metabolic syndrome: more risk than benefit?, *Nature Clin Pract Endo Metab.* 2006; 2: 2-3.
- GISSI-HF Investigators, Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* (2008) published online on 29 August. Doi: 10.1016/S0140-6736(08)61239-8.
- Goldberg A, Alagona P Jr, Capuzzi DM, Guyton J, Morgan JM, Rodgers J, Sachson R and Samuel P. Multiple-dose efficacy and safety of an extended-release form of nicotinic acid in the management of hyperlipidemia, *Am J Cardiol.* 2000; 85: 1100-1105.
- Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation.* 1989; 79: 8-15.
- Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, et al. Lipoproteins, cardiovascular disease, and death. The Framingham study. *Arch Intern Med.* 1981; 141: 1128-1131.
- Gotto AM Jr, Whitney E, Stein EA, Shapiro DR, Clearfield M, Weis S, Jou JY, Langendorfer A, Beere PA, Watson DJ, Downs JR. and de Cani JS. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS), *Circulation.* 2000; 101: 477-484.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B et al. and Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts), European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary, *Eur Heart J.* 2007; 28.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ and National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines, *Circulation* 110 (2004), pp. 227-239 Erratum in: *Circulation.* 2004; 110: 763.
- Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, Tulloch BP, Kendall DM, Fitz-Patrick D, Ganda OP, Rosenson RS, Buse JB, Robertson DD, Sheehan JP and Diabetes Multicenter Research

- Group, Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the Assessment of Diabetes Control and Evaluation of the Efficacy of Niaspan Trial, *Arch Intern Med.* 2002; 162: 1568-1576.
- Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE and Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial), *Am J Cardiol.* 2005; 95: 462-468.
- Hadjadj S, Duly-Bouhanick B, Bekherras A, Bridoux F, Gallois Y, Mauco G, Ebran J and Marre M. Serum triglycerides are a predictive factor for the development and the progression of renal and retinal complications in patients with type 1 diabetes, *Diabetes Metab.* 2004; 30: 43-51.
- Hansel B, Giral P, Nobecourt E, et al. Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 4963-4971.
- Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, Schachter NS, Windsor SL, Adams M, Berglund O and Osmundsen K. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia, *J Cardiovasc Risk.* 1997; 4: 385-391.
- Heart Protection Study Collaborative Group, MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial, *Lancet.* 2002; 360: 7-22.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002; 360: 7-22.
- Hernandez M, Wright SD. and Cai TQ. Critical role of cholesterol ester transfer protein in nicotinic acid-mediated HDL elevation in mice, *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 355: 1075-1080.
- Hiukka A, Leinonen E, Jauhiainen M, Sundvall J, Ehnholm C, Keech AC and Taskinen MR. Long-term effects of fenofibrate on VLDL and HDL subspecies in participants with type 2 diabetes, *Diabetologia.* 2007; 50: 2067-2075.
- Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk.* 1996; 3: 213-219-<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00120289?term=NCT00120289&rank=>.
- Johnsen SH, Mathieson EB, Fosse E, et al. Elevated high density lipoprotein cholesterol levels are protective against plaque progression: a follow-up study of 1952 persons with carotid atherosclerosis the Tromsø study. *Circulation.* 2005; 112: 498-504.
- Jones PH and Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin, *Am J Cardiol.* 2005; 95: 120-122.
- Kamanna VS and M.L. Kashyap, Mechanism of action of niacin on lipoprotein metabolism, *Curr Atheroscler Rep.* 2000; 2: 36-46.
- Karpe F and Frayn KN. The nicotinic acid receptor – a new mechanism for an old drug, *Lancet.* 2004; 363: 1892-1894.
- Kastelein JJP, van Leuven SI, Burgess L, Evans GW, Kuivenhoven JA, Barter PJ, Revkin JH, Grobbee DE, Riley WA, Shear CL, Duggan WT, Bots ML and RADIANCE Investigators, Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia, *N Engl J Med.* 2007; 356: 1620-1630.
- Kathiresan S, Otvos JD, Sullivan LM, Keyes MJ, Schaefer EJ, Wilson PW, D'Agostino RB, Vasan RS and Robins SJ. Increased small low-density lipoprotein particle number: a prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study, *Circulation.* 2006; 113: 20-29.
- Kearney PM, Blackwell PM, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C and Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis, *Lancet.* 2008; 371: 117-125.

- Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott J, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P et al. and FIELD study investigators, Effect of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial, *Lancet*. 2005; 366: 1849-1861.
- Knopp RH, D'Emden M, Smilde JG and Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular endpoints in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN), *Diabetes Care*. 2006; 29: 1478-1485.
- Kontush A and Chapman MJ. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidaemia, inflammation, and atherosclerosis, *Pharmacol Rev*. 2006; 58: 342-374.
- Krishna R, Anderson MS, Bergman AJ, Jin B, Fallon M, Cote J, Rosko K, Chavez-Eng C, Lutz R and Bloomfield et al. Effect of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor, anacetrapib, on lipoproteins in patients with dyslipidaemia and on 24-h ambulatory blood pressure in healthy individuals: two double-blind, randomised placebo-controlled phase I studies, *Lancet*. 2007; 370: 1907-1914.
- Kuvin JT, Rämetsä ME, Patel AR, et al. A novel mechanism for the beneficial vascular effects of high-density lipoprotein cholesterol: enhanced vasorelaxation and increased endothelial nitric oxide synthase expression. *Am Heart J*. 2002; 144: 165-172.
- Lai E, De Lepeleire I, Crumley TM, Liu F, Wenning LA, Michiels N, Vets E, O'Neill G, Wagner JA and Gottesdiener K. Suppression of niacin-induced vasodilation with an antagonist to prostaglandin D2 receptor subtype1, *Clin Pharmacol Ther*. 2007; 81: 849-857.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK and Treating to New Targets (TNT) Investigators, Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease, *N Engl J Med*. 2005; 352: 1425-1435.
- Leaf A, Kang JX and Xiao YF, Omega-3 fatty acids and ventricular arrhythmias, *World Rev Nutr Diet*. 2005; 94: 129-138. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (4).
- Leaf A, Omega-3 fatty acids and prevention of arrhythmias, *Curr Opin Lipidol*. 2007; 18: 31-34. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (14).
- Maccubbin D, Sirah W and Betteridge A. Lipid-altering efficacy and tolerability profile of extended release niacin/laropiprant in patients with primary hypercholesterolemia or mixed hyperlipidemia, *Eur Heart J*. 2007; 28 (Suppl): 108 Abstract P715.
- Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Manttarri M, Heinonen OP and Frick MH. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study: implications for treatment, *Circulation*. 1992; 85: 37-45.
- Marx N, Duez H, Fruchart JC and Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors and atherogenesis: regulators of gene expression in vascular cells, *Circ Res*. 2004; 94: 1168-1178. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (208).
- May HT, Anderson JL, Pearson RR, Jensen JR, Horne BD, Lavasani F, Yannicelli HD and Muhlestein JB. Comparison of effects of simvastatin alone versus fenofibrate alone versus simvastatin plus fenofibrate on lipoprotein subparticle profiles in diabetic patients with mixed dyslipidemia (from the Diabetes and Combined Lipid Therapy Regimen Study), *Am J Cardiol*. 2008; 101: 486-489.
- McCormack PL and Keating GM, Prolonged-release nicotinic acid: a review of its use in the treatment of dyslipidaemia, *Drugs*. 2005; 65: 2719-2740.
- McKenney JM, Jones PH, Bays HE, Knopp RH, Kashyap ML, Ruoff GE and McGovern ME. Comparative effects on lipid levels of combination therapy with a statin and extended-release niacin or ezetimibe versus a statin alone (the COMPELL study), *Atherosclerosis*. 2007; 192: 432-437.
- Miller M, Cannon CP, Murphy SA, et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density

- lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE-IT TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 724-730.
- Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E. and PROVE-IT TIMI 22 Investigators, Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE-IT TIMI 22 trial, *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 724-730.
- Morgan JM, Capuzzi DM, Baksh RI, Intenzo C, Carey CM, Reese D and Walker K. Effects of extended-release niacin on lipoprotein subclass distribution, *Am J Cardiol.* 2003; 91: 1432-1436.
- Morgan JM, Capuzzi DM, Guyton JR, Centor RM, Goldberg R, Robbins DC, Di Pette DC, Jenkins S and Marcovina S. Treatment effect of NIASPAN, a controlled-release niacin, in patients with hypercholesterolemia: a placebo-controlled trial, *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 1996; 1: 195-202.
- Muhlestein JB, May HT, Jensen JR, Horne BD, Lanman RB, Lavasani F, Wolfert RL, Pearson RR, Yannicelli HD and Anderson JL. The reduction of inflammatory biomarkers by statin, fibrate, and combination therapy among diabetic patients with mixed dyslipidemia: the DIACOR (Diabetes and Combined Lipid Therapy Regimen) study, *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 396-401.
- Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA.* 2007; 297: 499-508.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, Jure H, De Laroche R, Staniloae CS, Mavromatis K et al. and PERISCOPE Investigators, Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial, *JAMA.* 2008; 299: 1561-1573.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Rodes-Cabau J, Cannon CP, Deanfield JE, Despres JP, Kastelein JJ, Steinhubl SR, Kapadia S. et al. and STRADIVARIUS Investigators, Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease: the STRADIVARIUS randomized controlled trial, *JAMA.* 2008; 299: 1547-1560.
- Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, Revkin JH, Shear CL, Duggan WT, Ruzyllo W, Bachinsky WB, Lasala GP, Tuzcu EM and ILLUSTRATE Investigators, Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis, *N Engl J Med.* 2007; 356: 1304-1316.
- Norata GD, Pirillo A, Catapano AL, Modii HDL. Biological and physiological consequences. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006; 16: 371-386.
- Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P and Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women, *JAMA.* 2007; 297: 299-308.
- Ooi TC, Cousins M, Ooi DS, Nakajima K and Edwards AL. Effect of fibrates on postprandial remnant-like particles in patients with combined hyperlipidemia, *Atherosclerosis.* 2004; 172: 375-382. Article | PDF (204 K) | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (10).
- Ooi TC, Heinonen T, Alaupovic P, Davignon J, Leiter L, Lupien PJ, Sniderman AD, Tan MH, Tremblay G, Sorisky A, Shurzinske L and Black DM. Efficacy and safety of a new HMG CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with combined hyperlipidemia: comparison with fenofibrate, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17: 1793-1799.
- Orasanu G, Ziouzenkova O, Devchand PR, Nehra V, Hamdy O, Horton ES. and Plutzky J. The peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  agonist pioglitazone represses inflammation in a peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$ -dependent manner in vitro and in vivo in mice, *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 869-881.
- Pan J, Lin M, Kesala RL, Van J and Charles MA. Niacin treatment of the atherogenic lipid profile and Lp(a) in diabetes, *Diabetes Obes Metab.* 2002; 4: 255-261.
- Paolini JF, Mitchel YB, Reyes R, Kher U, Lai E, Watson DJ, Norquist JM, Meehan AG, Bays HE, Davidson M and Ballantyne CM. Effects of laropiprant on nicotinic acid-induced flushing in patients with dyslipidemia, *Am J Cardiol.* 2008; 101: 625-630.

- Prospective Studies Colloration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: A meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007; 370: 1829-1839.
- Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR and UKPDS Study Group, Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74, *Diabetes*. 2006; 55: 1832-1839.
- Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ, McNamara JR, Kashyap ML, Hershman JM, Wexler LF, Rubins HB and VA-HIT Study Group, Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial: Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events. VA-HIT: a randomized controlled trial, *JAMA*. 2001; 285: 1585-1591.
- Robins SJ, Rubins HB, Faas FH, Schaefer EJ, Elam MB, Anderson JW, Collins D and Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT), Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol: the Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT), *Diabetes Care*. 2003; 26: 1513-1517. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (143).
- Rosenson RS, Wolff DA, Huskin AL, Helenowski IB and Rademaker RW, Fenofibrate therapy ameliorates fasting and postprandial lipoproteinemia, oxidative stress, and the inflammatory response in subjects with hypertriglyceridemia and the metabolic syndrome, *Diabetes Care*. 2007; 30: 1945-1951.
- Rosenson RS. Antiatherothrombotic effects of nicotinic acid, *Atherosclerosis*: 2003; 171: 87-96.
- Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy, *Am J Med*. 2004; 116: 408-416.
- Rubens M and Impact of Medical Subspecialty on Patient Compliance to Treatment Study Group, Safety and compliance with once-daily niacin extended-release/lovastatin as initial therapy in the Impact of Medical Subspecialty on Patient Compliance to Treatment (IMPACT) study, *Am J Cardiol*. 2004; 94: 306-311.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ and Wittes J, Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol, *N Engl J Med*. 1999; 341: 410-418.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, Elam MB, Schaefer EJ, Faas FH and Anderson JW. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT), *Arch Intern Med*. 2002; 162: 2597-2604.
- Ruotolo G, Ericsson CG, Tettamanti C, Karpe F, Grip L, Svane B, Nilsson J, de Faire U and Hamsten A. Treatment effects on serum lipoprotein lipids, apolipoproteins and low density lipoprotein particle size and relationships of lipoprotein variables to progression of coronary artery disease in the Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT), *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32: 1648-1656.
- Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer M-J, Cosentino F, Jönsson B, Laakso M, Malmberg K et al. and Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease: executive summary, *Eur Heart J*. 2007; 28.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR and Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels, *N Engl J Med*. 1996; 335: 1001-1009.
- Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007; 115: 450-458.



- Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, Khaw JT and Gnodson V. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies, *Circulation*. 2007; 115: 450-458.
- Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF and RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study, *Lancet*. 2006; 368: 1660-1672.
- Scott R, d'Emden M, Best J, Drury P, Ehnholm C, Kesaniemi A, Pardy C, Tse D, Barter P, Taskinen MR, Copt S, Keech A and FIELD Investigators, Features of metabolic syndrome identify individuals with type 2 diabetes mellitus at high risk for cardiovascular events and greater absolute benefits of fenofibrate, *Circulation*. 2007; 116: II\_838 Abstract 3691.
- Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction: Clinical guideline. May 2007. National Institute Health and Clinical Excellence <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG48NICEGuidance.pdf>.
- Sever PSS, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT et al. and ASCOT Investigators, Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial, *Lancet*. 2003; 361: 1149-1158.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JL et al. and PROSPER study group, Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial, *Lancet*. 2002; 360: 1623-1630.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH and Packard CJ, Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia, *N Engl J Med*. 1995; 333: 1301-1307.
- Shepherd J, Packard CJ, Patsch JR, Gotto AM Jr and Taunton OD. Effect of nicotinic acid therapy on plasma high density lipoprotein subfraction distribution and composition and on apolipoprotein A metabolism, *J Clin Invest*. 1979; 63: 858-867.
- Simes RJ, Marschner IC, Hunt D, Colquhoun D, Sullivan D, Stewart RA, Hague W, Keech A, Thompson P, White H, Shaw J, Tonin A and LIPID Investigators, Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) trial: to what extent is the reduction in coronary events with pravastatin explained by on-study lipid levels? *Circulation*. 2002; 105: 1162-1169.
- Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LW, Fonarow GC, Grundy SM, Hiratzka L, Jones D, Krumholz HM, Mosca L, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA and Taubert KA. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute, *Circulation*. 2006; 113: 2363-2372.
- Sniderman A, Vu H and Cianflone K. Effect of moderate hypertriglyceridemia on the relation of plasma total and LDL apo B levels, *Atherosclerosis*. 1991; 89: 109-116. Abstract | Article | PDF (732 K) | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (25).
- Soudijn W, van Wijngaarden I and Ijzerman AP. Nicotinic acid receptor subtypes and their ligands, *Med Res Rev*. 2007; 27: 417-433.
- Spence JD, Ban H, Chambless LE and Stampfer MJ. Vitamin Intervention for Stroke Prevention trial: an efficacy analysis, *Stroke*. 2005; 36: 2404-2409.
- St. Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, Mauriege P, Bernard PM, Despres JP and Lamarche B. Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: 13-year follow-up data from the Québec Cardiovascular Study, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 553-559.

- Staels B and Fruchart JC. Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists, *Diabetes*. 2005; 54: 2460-2470.
- Taylor AJ, Lee HJ and Sullenberger LE. The effect of 24-months of combination statin and extended-release niacin on carotid intima-media thickness: ARBITER 3, *Curr Med Res Opin*. 2006; 22: 2243-2250.
- Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK and Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins, *Circulation*. 2004; 110: 3512-3517.
- Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, Tanne D, Boyko V and Behar S. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome, *Arch Intern Med*. 2005; 165: 1154-1160. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (124).
- Tenkanen L, Mantarri M, Kovanen PT, Virkkunen H and Manninen V. Gemfibrozil in the treatment of dyslipidemia: an 18-year mortality follow-up of the Helsinki Heart Study, *Arch Intern Med*. 2006; 166: 743-748.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack (ALLHAT-LLT), *JAMA*. 2002; 288: 2998-3007.
- The BIP Study group, Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study, *Circulation*. 2000; 102.
- The DREAM Trial Investigators, Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial, *Lancet*. 2006; 368: 1096-1105.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators, Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease, *N Engl J Med*. 2006; 354: 1567-1577.
- The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group, Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels, *N Engl J Med*. 1998; 339: 1349-1357.
- The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), *Lancet*. 1994; 344: 1383-1389.
- Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC, Aubin F, Rattier S, Foucher C, Hamsten A, Taskinen MR and DAIS Group, Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Study (DAIS), *Circulation*. 2003; 107: 1733-1737.
- Van Gaal L, Pi-Sunyer X, Despres JP, McCarthy C and Scheen A. Efficacy and safety of rimonabant for improvement of multiple cardiometabolic risk factors in overweight/obese patients: pooled 1-year data from the Rimonabant in Obesity (RIO) program, *Diabetes Care*. 2008; 31 (suppl 2): S229-S2240.
- Van Gaal LF, Scheen A., Rissanen AM, Rossner S, Hanotin C, Ziegler O and RIO-Europe Study Group, Long-term effect of CB1 blockade with rimonabant on cardiometabolic risk factors: two year results from the RIO-Europe Study, *Eur Heart J*. 2008; 29: 1761-1771.
- van Lennep JE, Westerveld HT, Van Lennep HW, Zwinderman AH, Erkelens DW and van der Wall EE. Apolipoprotein concentrations during treatment and recurrent coronary artery disease events, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20: 2408-2413. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (81).
- Von Eckardstein A, Nofer JR Assmann G. High density lipoproteins and arteriosclerosis.



- Role of cholesterol effluand reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 13-27.
- Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W and Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study, *Lancet.* 2001; 358: 2026-2033.
- Wang W, Basinger A, Neese RA, Shane B, Myong SA, Christiansen M and Hellerstein MK. Effect of nicotinic acid administration on hepatic very low density lipoprotein-triglyceride production, *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001; 280: E540-E547.
- Woodward M, Barzi F, Feigin V, et al. for the Asia Paciic Cohort Studies Collaboration. Associations between high-density lipoprotein cholesterol and both stroke and coronary heart disease in the Asia Paciic region. *Eur Heart J.* 2007; 28: 2653-2660.
- Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki K, Hishida H, Itakura H et al. and Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) Investigators, Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis, *Lancet.* 2007; 369: 1090-1098.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L and INTERHEART Study Investigators, Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study, *Lancet.* 2004; 364: 937-952.
- Zambon A, Gervois P, Pauletto P, Fruchart JC and Staels B. Modulation of hepatic inflammatory risk markers of cardiovascular diseases by PPAR-a activators: clinical and experimental evidence, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26: 977-986.

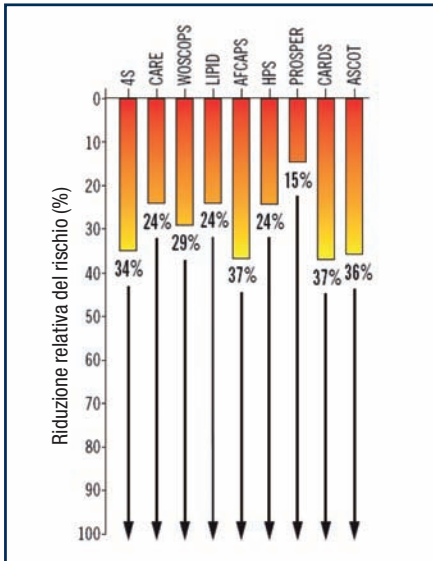


FIGURA 1 - Rischio residuo negli studi con statine

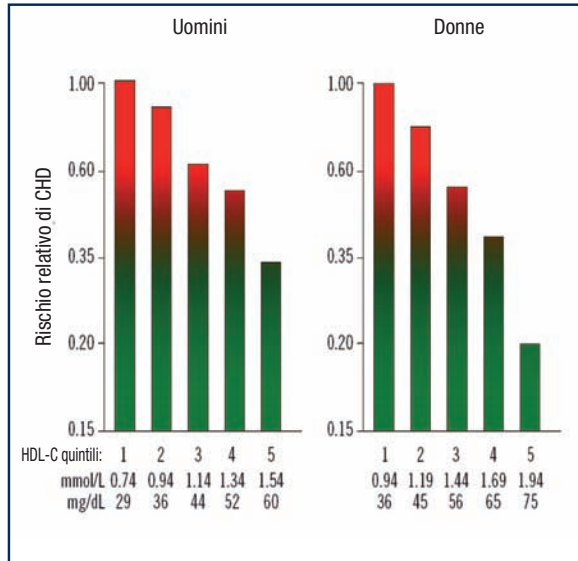


FIGURA 2 - HDL e CHD in uomini e donne nello studio ARIC

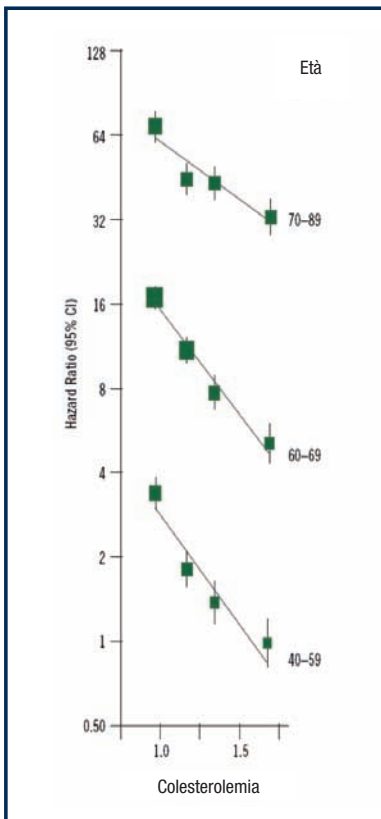


FIGURA 3  
HDL ed IHD  
in funzione dell'età

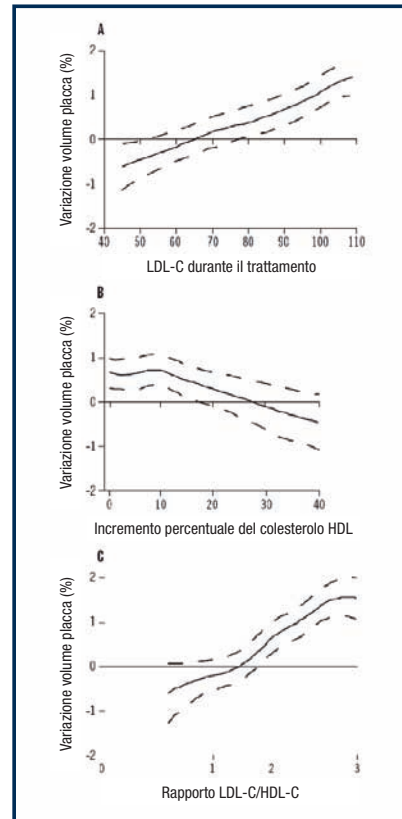
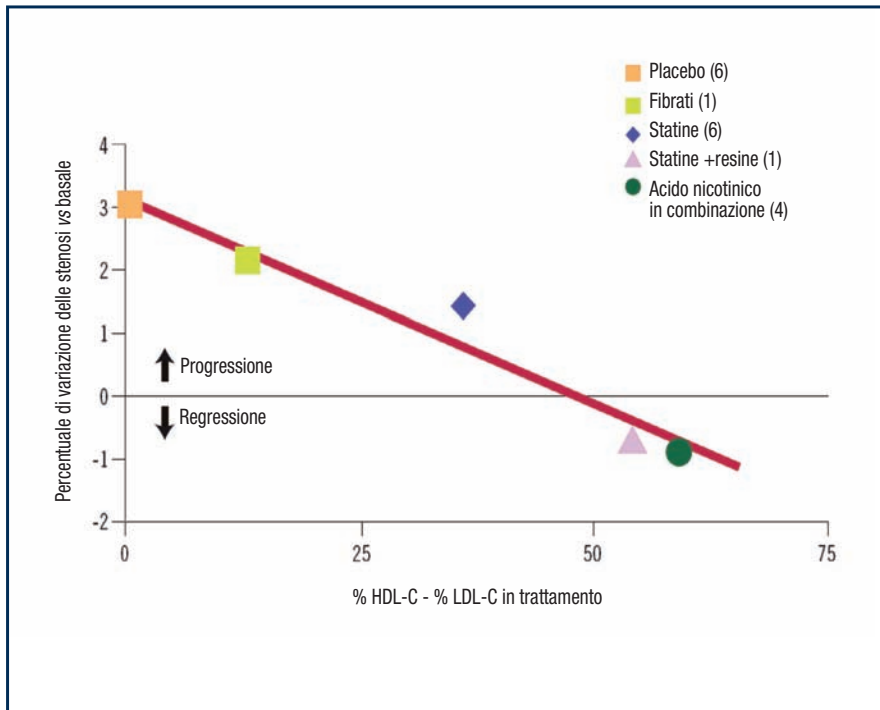
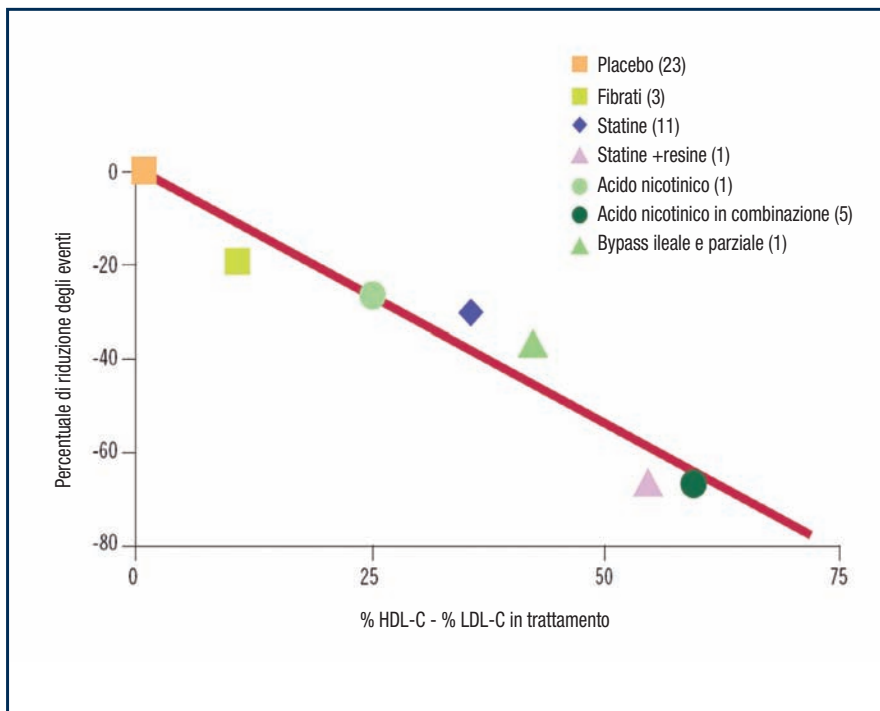


FIGURA 4  
Correlazione tra  
variazione del volume  
della placca coronarica  
all'IVUSE (A) LDL-C;  
(B) percentuale di  
incremento di  
colesterolo  
HDL e (C) rapporto  
LDL-C:HDL-C

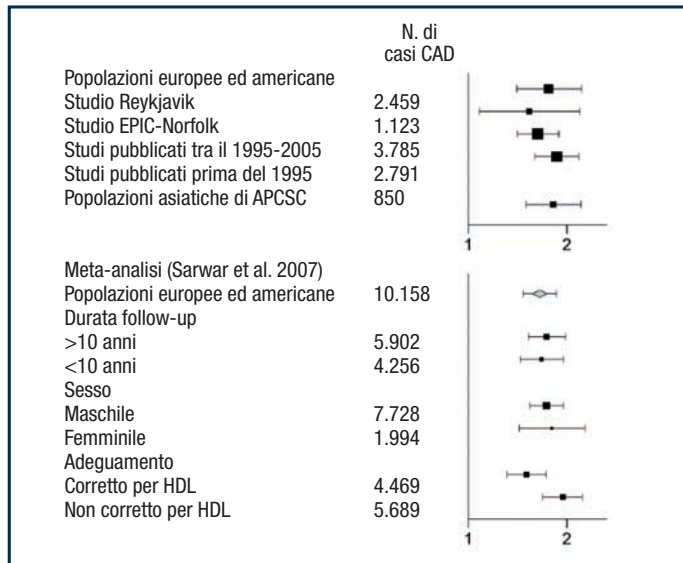


**FIGURA 5**  
Effetto di varie classi di farmaci su progressione o regressione delle stenosi coronariche

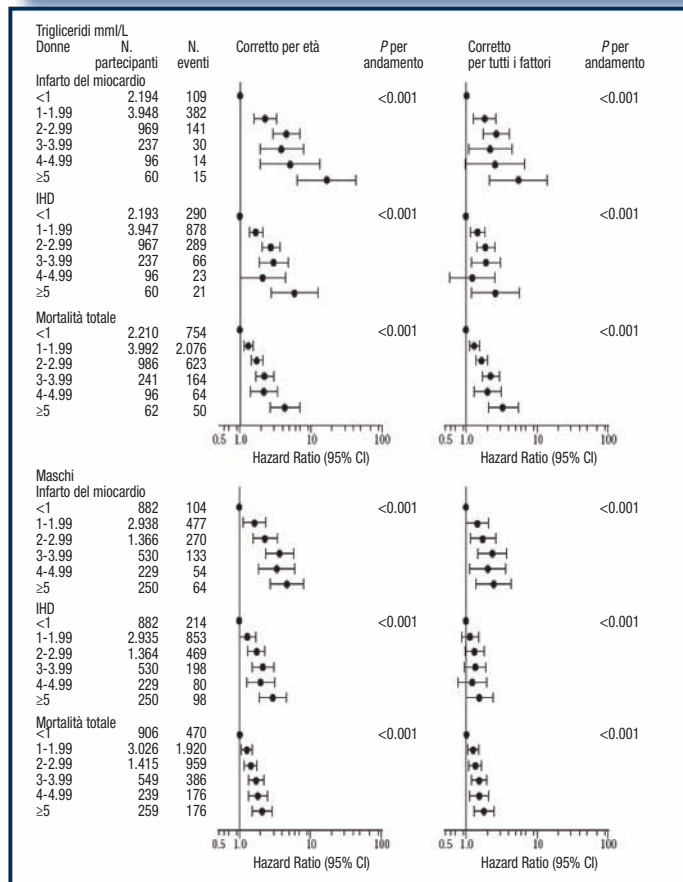


**FIGURA 6**  
Effetto di varie classi di farmaci ipolipemizzanti sull'incidenza di eventi cardiovascolari

**FIGURA 7**  
Associazione tra trigliceridemia e CAD

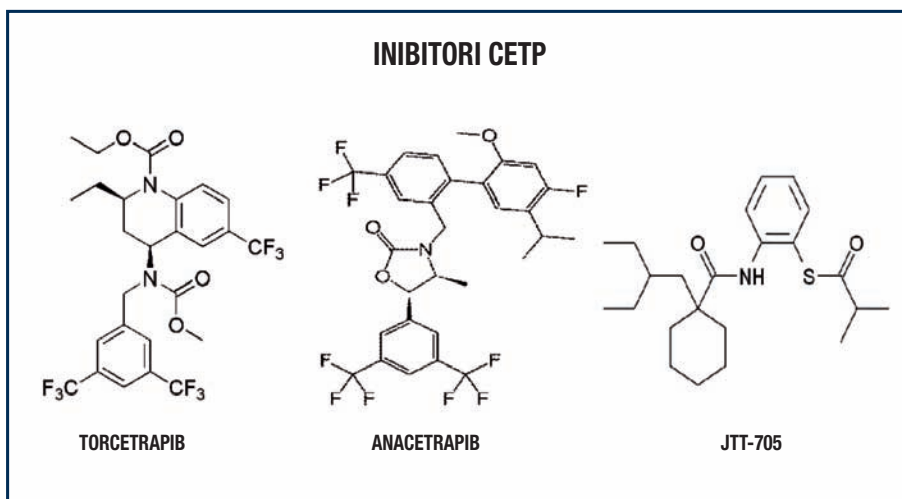


**FIGURA 8**  
Correlazione tra trigliceridi non a digiuno e MI, IHD e mortalità per tutte le cause



Trial	Popolazione (% del totale)	End Point	Tasso assoluto di eventi (%)		Riduzione del rischio relativo (%)	p
			Control	Fibrate		
HHS[192] e [193]	4.081 uomini con non-HDL-C ≥200 mg/dL	IM fatale + non fatale e morte per CAD	4,1	2,7	34,0	<0,02
	G ≥204 mg/dL. HDL-C <40 mg/dL + BMI >26		NR	NR	78	0
VA-HIT [188] e [189]	2.531 uomini con CAD e basse HDL (<40 mg/dL)	IM non fatale + morte per CAD + ictus	26,0	20,4	24	<0,001
	- 769 (30%) con diabete		36,1	24,5	32	<0,001
	- 1.185 (47%) con TG ≥150 mg/dL		27,0	20,0	27	0,01
BIP[190] e [191]	3.090 uomini e donne con IM o angina pregressi	IM fatale + non fatale e morte improvvisa	15,0	13,6	7,3	0,24
	- 459 (15%) con TG >200 mg/dL		19,7	12,0	39,5	0,02
	- 1.470 (48%) con sindrome metabolica		18,4	14,1	25,0	0,03
FIELD[194] e [195]	9.795 uomini e donne con diabete tipo 2	IM non fatale + morte per CAD	5,9	5,2	11,0	0,16
		Eventi CV totali	13,9	12,5	11,0	0,035
	- basse HDL e G ≥200 mg/dL	Eventi CV totali	17,8	13,5	26	0,01,00

**FIGURA 9**  
Effetto del trattamento con fibrati sul rischio di eventi coronarici e cardiovascolari maggiori negli studi con fibrati.



**FIGURA 10**

Studio	Popolazione	Durata (anni)	Trattamento	Risultati	Ref.
<b>Niacina</b>					
Coronary Drug Project	8.341 maschi post IM	6	Niacina o clofibrato vs placebo	↓Rischio di ictus del 24%, IM del 26% e rivascularizzazione coronarica del 67% nel gruppo Niacina	36,37
		15	Niacina o clofibrato vs placebo	↓Mortalità nel gruppo Niacina solo vs placebo dell'11%	
Stockholm Ischaemic Heart Disease Study	555 pazienti post IM	5	Niacina o clofibrato vs nessun trattamento	↓Mortalità del 26% ↓Mortalità per ischemia cardiaca del 36%	155
CLAS I e II	162 pazienti post CABG	2 e 4	Niacina plus colestipolo vs placebo	Regressione significativa della lesione a 2 e a 4 anni. A 4 anni non progressione della lesione del 52% vs 15% e regressione nel 18% vs 6%	84,156
FATS	146 pazienti con CHD	2,5	Colestipolo + Niacina o lovastatina vs placebo	Regressione dell'aterosclerosi nel 39% vs 11% (attivo vs placebo) ↓Eventi clinici (morte, IM o rivascularizzazione) nel 78% nel gruppo Niacina	38,157
FATS extended follow up	176 pazienti	10	Niacina più lovastatina + colestipolo vs terapia standard	Riduzione significativa della mortalità del 96% e degli eventi coronarici del 72% nel gruppo con terapia tripla	
UCSF-SCOR	72 pazienti con FH e CHD	2	Niacina + colestipolo ± lovastatina (+ dieta) vs solo dieta	Regressione significativa della lesione nel gruppo in terapia attiva (p=0,039)	85
HATS	160 pazienti con CHD, HDL basse e LDL normali	3	Niacina (IR o ER) + sinvastatina vs antiossidanti vs Niacina + sinvastatina + antiossidanti vs placebo	Regressione della lesione coronarica solo nel gruppo Niacina + Sinvastatina (p<0,0001) ↓Eventi clinici (morte, IM, ictus o rivascularizzazione) dell'88% solo nel gruppo Niacina + Sinvastatina (p=0,04)	39
ARBITER-2	167 pazienti con CHD e HDL basse	1	Niacina ER vs placebo (aggiunta di terapia stabile con statine)	↓Tasso di progressione di IMT carotideo nel gruppo Niacina ER senza insulino-resistenza. Nessuna variazione della differenza complessiva nella progressione dell'IMT nei gruppi Niacina e placebo	83
ARBITER-3	130 pazienti da ARBITER-2	2	Niacina ER vs placebo (aggiunta di terapia stabile con statine)	Regressione netta dell'IMT carotideo nel gruppo Niacina ER a un anno con regressione ancor più significativa a due anni	82
<b>Fibrati</b>					
Helsinki Heart Study	4.081 uomini con non HDL-C ≥5,2 mmol/L	5	Gemfibrozil vs placebo	↓Incidenza di CHD del 34%	40
BECAIT	92 uomini ≤45 anni, post IM	5	Bezafibrato vs placebo	↓Tasso di eventi coronarici (p=0,02) ↓Progressione dell'aterosclerosi coronarica (p<0,05) con Benzafibrato	98
Frick et al.	395 uomini post CABG	3	Gemfibrozil vs placebo	↓Progressione di aterosclerosi nei vasi nativi e nei graft venosi	158
DAIS	731 diabetici di tipo 2	3	Fenofibrato micronizzato vs placebo	↓Progressione dell'aterosclerosi coronarica con fenofibrato	99
VA-HIT	2.531 uomini con CHD	5	Gemfibrozil vs placebo	↓Tasso di morte per CHD o IM non fatale del 22% con Gemfibrozil	41
<b>Terapia con HDL</b>					
ERASE	145 pazienti con ACS	1 mese	HDL ricostruite vs placebo	↓Volume totale dell'ateroma nel braccio di infusione delle HDL del 3,4% (post-infusione vs pre-infusione) ↓Indice di caratterizzazione della placca e score coronarico	81
Nissen et al.	47 pazienti con ACS	5 settimane	APO AI Milano vs placebo	Regressione significativa dell'aterosclerosi coronarica	80

FIGURA 11 - Risultati positivi di studi di terapie sulle HDL in prevenzione secondaria ed in studi di imaging.