- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.16.20 Sat, 12 Oct 2024, 08:26:41

Lipoproteine ad alta densità: il "nuovo" *target* della medicina cardiovascolare

Tiziana Sampietro*, Federico Bigazzi*§, Beatrice Dal Pino*, Mariarita Puntoni*, Alberto Bionda§

**Laboratorio Dislipidemie e Aterosclerosi, Istituto di Fisiologia Clinica del CNR, §Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Pisa*

Key words:
Atherosclerosis; High-density lipoproteins.

Experimental, clinical and epidemiological researches have shown the incontestable causal relationship between low high-density lipoprotein (HDL) plasma concentrations and cardiovascular pathology on an atherosclerotic basis. Low HDL levels characterize about 10% of the general population and they represent the most frequent dyslipidemia in patients with coronary artery disease.

Reduced HDL concentrations would be unable to effectively eliminate the cholesterol excess at the vascular wall, contributing to the inflammatory phenomena that characterize the pathogenesis of atherosclerosis since its initial phases. Results of numerous studies reasonably allow to suppose that HDL are able to exert, also directly, anti-inflammatory actions through the modulation of expression of diverse acute phase proteins.

Although the today available therapeutic options aiming to increase HDL levels still show a modest effectiveness, in the experimental and pre-clinical field, the results of genetic investigations and pharmacological interventions have given more encouraging results, making nearer the possibility of treating this pathology concrete.

(Ital Heart J Suppl 2005; 6 (6): 341-353)

© 2005 CEPI Srl

Ricevuto il 14 febbraio 2005; nuova stesura il 13 aprile 2005; accettato il 10 maggio 2005.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Tiziana Sampietro

Laboratorio Dislipidemie e Aterosclerosi
Istituto di Fisiologia Clinica del CNR
Via Moruzzi, 1
56010 Pisa
E-mail:
tizisamp@ifc.cnr.it

Introduzione

Nonostante i benefici degli interventi terapeutici e di medicina preventiva oggi disponibili, la patologia cardiovascolare, su base aterosclerotica, continua ad essere la principale causa di morbilità e mortalità nel mondo; benché la sua incidenza si stia riducendo nei paesi occidentali, nelle regioni in cui lo sviluppo industriale si è fatto strada solo in tempi recenti, ha mostrato una preoccupante impennata.

Il solo controllo dei livelli plasmatici di colesterolo appare ormai inadeguato per una valutazione – anche solo approssimativa – delle alterazioni lipidiche: il 60-70% degli eventi cardiovascolari continua a manifestarsi a dispetto di bassi valori di colesterolo o nonostante la somministrazione di farmaci ipolipemizzanti. Sorprendentemente, dunque, la malattia aterosclerotica si dimostra in grado di colpire anche quei soggetti che presentino valori di colesterolo in un ambito desiderabile[1,2].

Risulta, perciò, semplicistica l'assunzione che interpreta l'ipercolesterolemia come unica alterazione capace di chiarire la relazione tra lipidi ed aterosclerosi, interpretazione che ha impedito di dare rilievo ad altre alterazioni del profilo lipidico che, invece, possono manifestarsi anche in presenza di "colesterolemia nella norma". Solo un terzo dei soggetti con malattia coronarica è, infatti, affetto da ipercolesterolemia, la maggioranza si presenta, invece, con livelli plasmatici di colesterolo nella norma (ed anche, non fumatrice, non obesa, non ipertesa) ed è questo un riscontro così (apparentemente) oggettivo, da convincere molti medici e ricercatori che esista una consistente percentuale di malattia coronarica senza causa nota[3,4].

Alcuni indizi riguardo altre possibili vie interpretative nella relazione lipidi-aterosclerosi, cominciarono ad essere raccolti intorno alla metà degli anni '60[5], quando furono descritti i primi casi di una condizione in cui i soggetti affetti erano portatori di un profilo lipidico caratterizzato da concentrazioni plasmatiche estremamente ridotte di lipoproteine ad alta densità (HDL) o α-lipoproteine (da qui l'utilizzo del termine ipoalfalipoproteinemia[6] per identificare questa anomalia dell'assetto lipidico). Ben presto, anche sulla scorta dei risultati ottenuti con i primi grandi studi epidemiologici in ambito lipidologico, andarono accumulandosi evidenze di una forte associazione tra bassi livelli di HDL e malattie cardiovascolari (Fig. 1)[7-12]. I risultati di numerosi studi spe-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.16.20 Sat, 12 Oct 2024, 08:26:41

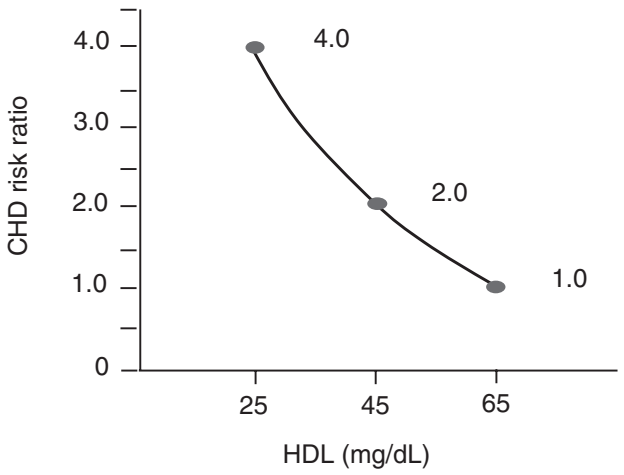

Figura 1. *Andamento del rischio cardiovascolare in funzione dei livelli di lipoproteine ad alta densità (HDL). CHD = malattia cardiovascolare. Da Kannel[8], modificata.*

rimentali, unitamente alla pratica clinica[13-15], lasciano oggi pochi dubbi circa la consistenza di una relazione causale tra basse HDL ed aterosclerosi, un'interpretazione che eleva, indiscutibilmente, l'ipoalfalipoproteinemia al rango di vera e propria patologia.

Oggi sappiamo che l'anomalia lipidica più frequente nei pazienti con malattia coronarica è rappresentata non dall'ipercolesterolemia, ma proprio dai bassi valori di HDL, ed è stata stimata > 40% la percentuale dei pazienti sopravvissuti ad infarto del miocardio in cui il fattore di rischio cardiovascolare più rilevante è rappresentato dalle ridotte concentrazioni plasmatiche di questa classe di lipoproteine[16]. Stupisce, allora, come già 20 anni prima di queste osservazioni le HDL fossero riconosciute come il più importante mediatore di quell'insieme di processi metabolici oggi indicati con il termine di trasporto inverso del colesterolo: il meccanismo attraverso cui il colesterolo in eccesso può essere allontanato dalla parete vascolare[17].

L'ipoalfalipoproteinemia

La relazione di causalità tra ridotte HDL ed aterosclerosi coronarica sembra consolidarsi anche alla luce di nuove scoperte nel campo della genetica delle dislipidemie. Se è pur vero che basse concentrazioni di HDL possano essere secondarie a fattori quali il diabete, il fumo, l'obesità, la scarsa attività fisica, il consumo di una dieta ricca in carboidrati o l'assunzione di particolari farmaci (β-bloccanti, corticosteroidi, steroidi anabolizzanti, progestinici androgenici)[18], sono state riconosciute mutazioni, a carico di geni implicati nel metabolismo lipidico (*ATP-binding cassette* 1 [ABCA1], proteina di trasferimento degli esteri di colesterolo [CETP], lecitina-colesterolo aciltransferasi [LCAT], apolipoproteina [Apo]A-I, si veda più avanti), capaci di determinare il fenotipo da ridotte concentrazioni di HDL[19]. Poiché, tuttavia, nella routine clinica non è ancora proponibile l'identificazione, *ad personam*, del difetto genetico responsabile dei bassi livelli di HDL, con il termine di ipoalfalipoproteinemia si usa ancora identificare la condizione caratterizzata, in modo univoco, da concentrazioni di HDL estremamente ridotte, associate a livelli di lipoproteine a bassa densità (LDL) ridotti o nella norma; il suffisso familiare viene aggiunto nel caso in cui sia possibile individuare una trasmissione del tratto su base ereditaria (fenotipo trasmesso con modalità autosomica dominate)[6,20].

Risulta palese che l'utilizzo dell'espressione "concentrazioni estremamente ridotte di HDL" non si presta affatto ad una classificazione agevole dei soggetti ipoalfa; questa apparente ambiguità riflette le difficoltà che si incontrano nel tentativo di confrontare le concentrazioni assolute di HDL nell'ambito di differenti studi di popolazione. Il metro di classificazione basato sulla distribuzione dei valori di HDL nella popolazione in studio, secondo cui i soggetti ipoalfa sono caratterizzati da concentrazioni di HDL al di sotto del 10° percentile (corrispondente in molti casi ad una soglia di circa 35 mg/dl), sembra ricevere i maggiori consensi. Dunque, con buona approssimazione, i soggetti ipoalfa possono essere identificati da concentrazioni plasmatiche di HDL < 35 mg/dl* e, frequentemente, mostrano la predisposizione a sviluppare precocemente una coronaropatia[11,21-23].

Nelle più recenti linee guida redatte dall'NCEP (Adult Treatment Panel III)[24], rispetto alle precedenti, è stata innalzata la soglia delle concentrazioni di HDL al di sotto della quale si riscontra un aumentato rischio di sviluppare coronaropatia: si è così passati da 35 a 40 mg/dl come valore di cut-off. Tuttavia, nonostante la maggiore attenzione dedicata a questa anomalia lipoproteica, all'interno dell'NCEP non vi sono ancora indicazioni esplicite riguardo alla necessità di una terapia rivolta al controllo dei bassi valori di HDL.

Lipoproteine ad alta densità ed aterosclerosi

Le HDL sono ormai riconosciute come molecole in grado di esercitare un'azione protettiva nei confronti dell'aterosclerosi, tuttavia, negli ultimi anni le evidenze di numerosi studi hanno consolidato la convinzione che, in condizioni particolari, le stesse HDL siano in grado di esercitare azioni pro-aterogene. Sembra, cioè, che in relazione al microambiente circostante le HDL possano subire alterazioni nella conformazione chimica e nell'attività biologica tali da modificarne la natura

* Occorre tenere presente, tuttavia, della differente distribuzione delle concentrazioni di HDL nei due sessi. Il valore di 35 mg/dl dovrebbe essere inteso come "media" tra il 10° percentile ottenuto nella popolazione di sesso maschile (intorno a 30 mg/dl) e quello della popolazione femminile (intorno a 40 mg/dl). Purtroppo, di queste considerazioni spesso non viene tenuto conto amplificando inevitabilmente il rischio di una impropria diagnosi.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.16.20 Sat, 12 Oct 2024, 08:26:41

antiossidante ed il ruolo attivo nel trasporto inverso del colesterolo. Benché la capacità delle HDL di indirizzare il processo in direzioni diametralmente opposte sia difficilmente sintetizzabile in una funzione o in una caratteristica chimico-fisica-biochimica, né, tantomeno, in un parametro di laboratorio, appare comunque condivisibile la rappresentazione di queste molecole come un Giano bifronte dell'aterosclerosi.

Lungi dall'essere esaustive, le note che seguono daranno un'idea della complessità dei processi che governano il metabolismo delle HDL, gettando solo un po' di luce sul ben più complesso sistema delle lipoproteine.

Il trasporto inverso del colesterolo. Il trasporto inverso del colesterolo (Fig. 2) rappresenta un processo cruciale nell'omeostasi lipidica delle cellule periferiche, processo nel quale le HDL svolgono un ruolo chiave. In particolare le HDL sembrano avere due compiti: determinare la fuoriuscita del colesterolo dalle membrane plasmatiche al mezzo extracellulare e consentire l'esterificazione del colesterolo da parte dell'enzima LCAT. L'efflusso del colesterolo dalle membrane dipende dal contenuto lipidico in ApoA-I; le molecole di ApoA-I ricoprono almeno quattro ruoli fondamentali: 1) sono un componente strutturale delle HDL, 2) inducono cambiamenti conformazionali necessari per determinare il sito di legame tra le pre-β-HDL e le membrane, 3) rappresentano il cofattore per l'attivazione dell'enzima LCAT, 4) sono richieste per l'uptake selettivo del colesterolo esterificato negli epatociti.

La prima tappa del trasporto inverso del colesterolo consiste nella produzione, da parte dell'intestino e del fegato, di precursori apoproteici (soprattutto ApoA-I) delle HDL poi assemblati assieme a fosfolipidi sotto forma di aggregati discoidali (pre-β-HDL). Il colesterolo fuoriuscito dalle cellule dei tessuti periferici, per diffusione passiva o mediante l'azione di un trasportatore transmenbrana ATP-dipendente identificato di recente (ABCA1), subisce l'esterificazione da parte dell'enzima LCAT formando esteri del colesterolo (CE) (esterificazione che impedisce la rediffusione del colesterolo dalle HDL alla membrana plasmatica amplificando l'efflusso del colesterolo stesso). L'assemblaggio del CE con le HDL porta alla formazione di HDL "mature" a struttura sferica (α-HDL) (Fig. 3). Le HDL ricche in CE possono tornare al fegato attraverso tre distinte vie. In un primo caso, le HDL ricche in CE cedono, per azione della proteina di trasporto CETP, il CE alle lipoproteine ricche in trigliceridi (lipoproteine a bassissima densità e chilomicroni), infine queste ultime sono rimosse dalla circolazione tramite uptake recettoriale nel fegato (sono coinvolti i recettori per le LDL, le proteine correlate con i recettori delle LDL, i proteoglicani). La seconda via coinvolge l'uptake selettivo delle HDL ricche in CE, mediato dal recettore epatico SR-B1 (*scavenger receptor*-B1), in assenza di concomitante degradazione della porzione proteica delle HDL. L'uptake mediato da SR-B1 è reso più efficiente dall'attività della lipasi epatica capace di rimodellare le HDL idrolizzando i fosfolipidi di superficie e consentendo così il flusso del CE dal core lipoproteico verso la membrana plasmatica (si ipotizza, tra l'altro, che anche l'ApoE sia coinvolta nell'uptake selettivo, poiché topi deficienti per il gene dell'ApoE presentano una riduzione nell'efficacia di questa via). Nell'ultimo caso, si ritiene che le HDL ricche in CE possano tornare al fegato mediante un uptake regolato da recettori per le ApoA-I e ApoE delle HDL[25-28].

Gli altri meccanismi ateroprotettivi delle lipoproteine ad alta densità. Negli ultimi anni, l'ipotesi che vede il ruolo protettivo delle HDL dipendere esclusiva-

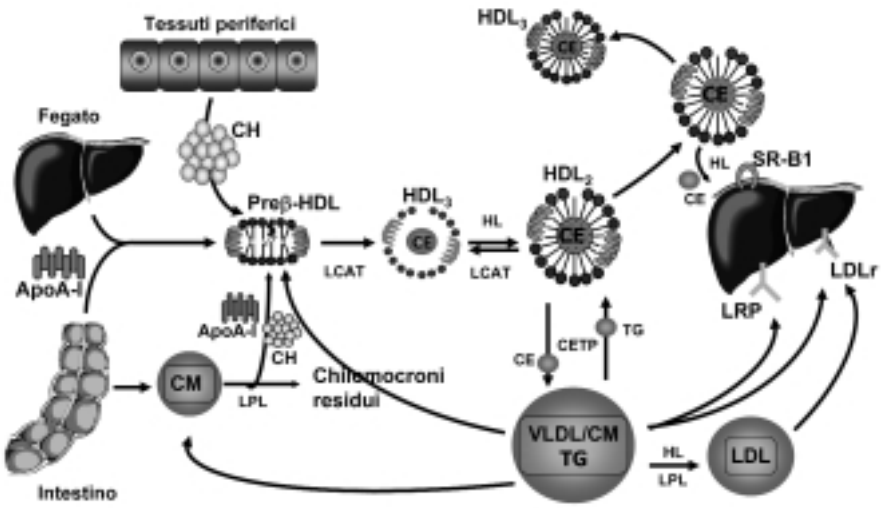

Figura 2. *Il trasporto inverso del colesterolo (CH). ApoA-I = apolipoproteina A-I; CE = esteri del colesterolo; CETP = proteina di trasferimento degli esteri di colesterolo; CM = chilomicroni; HDL = lipoproteine ad alta densità; HL = lipasi epatica; LCAT = lecitina-colesterolo aciltransferasi; LDL = lipoproteine a bassa densità; LDLr = recettore delle lipoproteine a bassa densità; LPL = lipoproteina lipasi; LRP = recettore delle lipoproteine a bassa densità correlato alla proteina; SR-B1 = scavenger receptor-B1; TG = trigliceridi; VLDL = lipoproteine a bassissima densità.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.16.20 Sat, 12 Oct 2024, 08:26:41

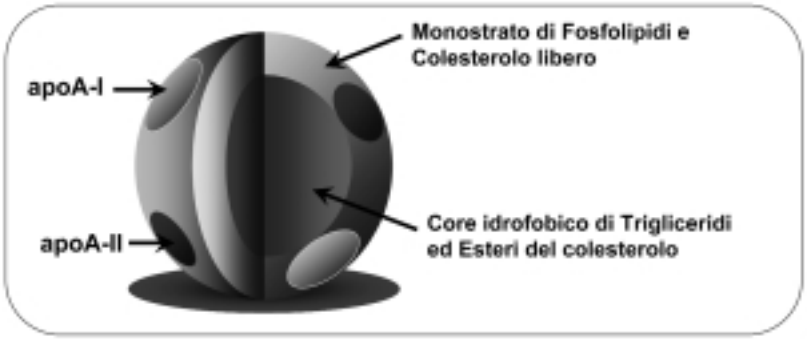

Figura 3. *Struttura delle lipoproteine ad alta densità. La maggior parte delle lipoproteine ad alta densità sono strutturalmente sferiche con un diametro compreso tra 7 e 14 nm; sono costituite da un monostrato di fosfolipidi (soprattutto fosfatidilcolina), da colesterolo libero e caratterizzate da un nucleo formato da esteri del colesterolo e da una piccola quantità di trigliceridi. ApoA-I = apolipoproteina A-I; ApoA-II = apolipoproteina A-II.*

mente dal trasporto inverso del colesterolo ha assunto confini meno netti. Alcuni studi sembrano suggerire altre possibili attività svolte dalle HDL nell'ambito delle loro capacità antiaterogene, per esempio effetti antitrombotici[29], attività stabilizzanti le prostacicline[30], inibizione della migrazione monocitaria[31] e dell'espressione di molecole di adesione[32,33], rilascio di fattori per il rilassamento endoteliale[34,35]. Si ritiene, però, che un contributo tra i più significativi all'effetto protettivo delle HDL sia conseguenza dell'azione di due specie enzimatiche associate alle stesse HDL e considerate capaci di distruggere i fosfolipidi biologicamente attivi delle LDL: il fattore attivante le piastrine acetilidrolasi[36] e la paraoxonasi sierica[37]*.

Le HDL, dunque, oltre a prevenire l'accumulo di colesterolo a livello della parete vascolare, proteggerebbero, almeno in parte, dallo sviluppo dell'aterosclerosi inibendo le modificazioni ossidative delle LDL[31], modificazioni che, secondo numerosi autori, sarebbero alla base della genesi del processo aterosclerotico[38-41]. In contrasto con la capacità delle HDL native di inibire le modificazioni delle LDL e l'adesione dei monociti alle cellule endoteliali delle colture cellulari della parete arteriosa, le HDL rintracciabili durante la "fase acuta"** (AP-HDL) subirebbero un'alterazione della loro natura antiossidante[42-44]. Le AP-HDL amplificano la produzione di proteina chemiotattica per i monociti (MCP-1), di lipoperossidi e la migrazione monocitaria. Il marcato incremento nel contenuto di proteina amiloide sierica A delle AP-HDL è ritenuto responsabile dello spiazzamento dell'ApoA-I dalle HDL[43] e della conseguente inibizione del trasporto inverso del colesterolo (ridotta attivazione dell'enzima LCAT operata dall'ApoA-I). A questi fenomeni, già evidentemente dannosi per il metabolismo lipidico, nella fase acuta si aggiunge la neosintesi di ceruloplasmina, una proteina normalmente responsabile del trasporto del 95% del rame plasmatico[45,46]. La ceruloplasmina si ritrova in elevate concentrazioni in conigli dopo somministrazione di agenti che inducono le risposte della fase acuta (olio di croton, endotossine), ma anche in pazienti aterosclerotici o soggetti che abbiano subito un intervento chirurgico[43,44]. Le HDL contenenti ceruloplasmina isolate in queste condizioni, mostrano, in sistemi di colture cellulari, un comportamento decisamente pro-ossidante: la loro aggiunta ad HDL native ne riduce la capacità di inibire le modificazioni ossidative delle LDL, mentre l'incubazione con LDL amplifica la sintesi di MCP-1 e l'adesione endoteliale dei monociti[43,44]. Accade, inoltre, che durante la fase acuta, si verifichi il disaccoppiamento dei due enzimi associati alle HDL: il fattore attivante le piastrine acetilidrolasi e la paraoxonasi sierica. L'alterazione delle HDL che ne consegue modifica la loro conformazione chimica e la loro attività biologica: risultano compromessi sia il trasporto inverso del colesterolo che l'attività antiossidante. Se da una parte la paraoxonasi è in grado di prolungare il periodo di latenza che precede l'ossidazione delle HDL[47], dall'altra si è già ricordato come, nella fase acuta, il repentino e massiccio aumento nel contenuto di proteina amiloide sierica A delle AP-HDL, sia il probabile presupposto per il disaccoppiamento tra la paraoxonasi e l'ApoA-I. In via ipotetica, si potrebbe pensare ad un quadro in cui lo spostamento dell'equilibrio verso i fenomeni responsabili dell'ossidazione delle HDL, o verso i meccanismi implicati nella loro protezione, segni il destino del processo infiammatorio (Fig. 4).

È stato già considerato come gli studi riguardanti il trasporto inverso del colesterolo esplorino solo un aspetto (anche se il più documentato) delle attività di

* Il fattore attivante le piastrine acetilidrolasi è una fosfolipasi A_2 che, *in vivo*, si comporta da *scavenger* dei fosfolipidi frammentati ossidativamente, tossici per le cellule. In particolare, il fattore attivante le piastrine acetilidrolasi idrolizza in posizione *sn*-2 la catena breve dei gruppi acilici e la catena più lunga delle aldeidi esterificate dei fosfolipidi; così facendo il fattore attivante le piastrine acetilidrolasi rimuove i lipidi perossidati preservando la normale fluidità delle membrane plasmatiche ed introducendo una fase di "lag" nella produzione di fosfolipidi biologicamente attivi. La paraoxonasi è un estere idrolasi calcio-dipendente associata per il 90% all'ApoA-I e per il 10% all'ApoA-II, capace di catalizzare l'ossidazione dei composti organofosforici e l'idrolisi degli esteri degli acidi carbossilici aromatici.

** Le reazioni della fase acuta comprendono eventi sistemici in risposta a processi distruttivi che possono interessare tessuti infetti o non infetti.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.16.20 Sat, 12 Oct 2024, 08:26:41

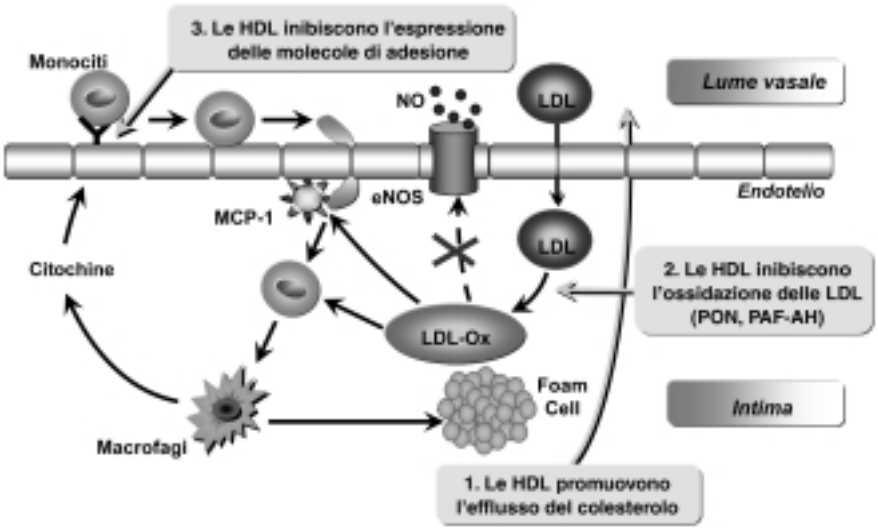

Figura 4. *Effetti antiaterogeni delle lipoproteine ad alta densità (HDL). eNOs = ossido nitrico-sintetasi endoteliale; LDL = lipoproteine a bassa densità; LDL-ox = lipoproteine a bassa densità ossidate; MCP-1 = proteina chemiotattica per i monociti; NO = ossido nitrico; PAF-AH = fattore attivante le piastrine acetilidrolasi; PON = paraoxonasi.*

ateroprotezione che si attribuiscono alle HDL. Negli ultimi anni, è stato proposto che le HDL possano proteggere, almeno in parte, dallo sviluppo dell'aterosclerosi inibendo i fenomeni infiammatori che accompagnano l'accumulo parietale di colesterolo; concentrazioni adeguate di HDL avrebbero, non solo la capacità di allontanare il colesterolo in eccesso dal distretto vascolare, ma anche di limitare gli effetti di una risposta infiammatoria potenzialmente dannosa. Benché la risposta infiammatoria, com'è ovvio, non sia di per sé affatto dannosa per l'organismo che, anzi, la utilizza da tempi ancestrali come un prezioso sistema di difesa dalle comuni infezioni, il persistere di uno stimolo lesivo, quale l'eccessivo apporto di colesterolo, potrebbe trasformare una auspicabilissima risposta difensiva in un rimedio peggiore della causa che l'ha scatenata.

La visione dell'aterosclerosi quale malattia infiammatoria, suggerita più di un secolo fa da Virchow, e così definita da Ross[48] nel 1999, si è rivelata di grande utilità nella comprensione dei molteplici meccanismi di azione dei processi di aterogenesi, specialmente a livello molecolare e cellulare.

Dal punto di vista della pratica clinica, tuttavia, occorre prestare attenzione a non livellare il piano dell'eziologia con quello della patogenesi. L'interleuchina-6[49], le molecole di adesione[50] e, soprattutto, la proteina C reattiva[51], si sono mostrati validi predittori per malattia coronarica ed infarto del miocardio non solo in pazienti con aterosclerosi clinicamente manifesta, ma anche in soggetti apparentemente in salute (Fig. 5)[52-58]. Queste molecole sono da considerarsi utili marcatori e non devono essere confusi come fattori di rischio. In altre parole, i nostri sforzi non dovranno avere come obiettivo quello di "curare la proteina C reattiva", bensì sarà necessario adoperarsi per curare il diabete, l'ipercolesterolemia, l'ipoalfalipoproteinemia, che ne sono il *primum movens*. Per semplificare al paradosso: non sono ancora disponibili evidenze che la patologia aterosclerotica possa giovarsi di farmaci o presidi antinfiammatori.

Farmacologia delle lipoproteine ad alta densità

Acido nicotinico e fibrati. Contrariamente a quanto è accaduto per numerose altre patologie ad eziologia nota, l'aver stabilito da tempo un legame di tipo causa-effetto tra ridotte HDL e malattie cardiovascolari, non si è tradotto nella disponibilità di presidi terapeutici in grado di fronteggiare efficacemente questa dislipidemia. Gli strumenti farmacologici oggi disponibili per l'innalzamento delle concentrazioni plasmatiche delle HDL sono, infatti, limitati al solo impiego di acido nicotinico e di fibrati; l'aumento dell'attività fisica, il consumo di alcool, l'assunzione di estrogeni e la somministrazione di statine non rappresentano, infatti, interventi sufficienti al raggiungimento di un adeguato controllo terapeutico[59-64]. Nella pratica clinica, tuttavia, anche l'impiego dell'acido nicotinico, pur a dispetto di una miglior efficacia rispetto ai fibrati, risulta limitato (almeno in Europa) a causa dei frequenti effetti collaterali (iperglicemia, iperuricemia, disturbi gastrointestinali, epatotossicità) che ne limitano la compliance del paziente[65-67]*.

* Pur se non in commercio in Italia, da qualche anno negli Stati Uniti ed in alcuni Paesi europei, è disponibile una nuova preparazione a rilascio prolungato di niacina (niaspan). Questo farmaco sembra responsabile di minori effetti collaterali ed è caratterizzato da un'efficacia paragonabile a preparazioni analoghe; rispetto ai fibrati, tuttavia, mostra una minor capacità di ridurre i trigliceridi[67,68].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.16.20 Sat, 12 Oct 2024, 08:26:41

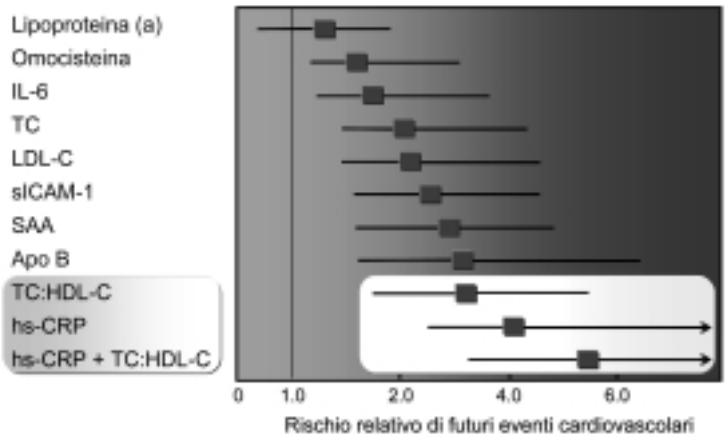

Figura 5. *Fattori di rischio per futuri eventi cardiovascolari. ApoB = apolipoproteina B; HDL-C = colesterolo HDL; hs-CRP = proteina C reattiva misurata con dosaggio ad alta sensibilità; IL-6 = interleuchina-6; LDL-C = colesterolo LDL; SAA = proteina amiloide sierica A; sICAM-1 = proteine solubili di adesione intercellulare; TC = colesterolo totale. Da Ridker et al.[58], modificata.*

In linea generale, i fibrati sono considerati farmaci ben tollerati e con un buon profilo di sicurezza[68,69]. I fibrati sono stati scoperti negli anni '50 come farmaci ad azione ipolipemizzante nei roditori, specie nella quale determinavano una diminuita espressione del gene dell'ApoA-I e dell'ApoA-II, con una conseguente riduzione della concentrazione plasmatica delle HDL[70-72]. Al contrario, nei mammiferi superiori come i primati e l'uomo, i fibrati stimolano l'espressione del gene dell'ApoA-I e dell'ApoA-II a livello epatico[73,74].

Il meccanismo d'azione prevede che i fibrati attivino specifici fattori di trascrizione appartenenti alla superfamiglia dei recettori nucleari noti come "recettori attivati dalla proliferazione dei perossisomi" (*peroxisome proliferator-activated receptors* [PPARs]), un termine che, sebbene non rispecchi le interazioni recettoriali che effettivamente si verificano nell'uomo, è rimasto in uso a seguito dell'iniziale scoperta di una risposta proliferativa dei perossisomi epatici nei roditori. Successivamente all'attivazione operata da un ligando (si veda più avanti), i PPARs si associano come eterodimeri ad un altro recettore nucleare, il recettore retinoico RXRα, gli eterodimeri così formati risultano in grado di interagire con specifici elementi di risposta (elementi di risposta alla proliferazione dei perossisomi*) a livello delle regioni promotore dei geni bersaglio[75-77].

Dal momento della loro prima scoperta (1990), sono state descritte almeno tre isoforme dei PPARs (α, δ, – oppure β – e γ), ognuna caratterizzata da un proprio pattern di espressione tissutale e da distinte funzioni metaboliche[77,78]. I PPARα sono espressi prevalentemente nel fegato, nel cuore, nel muscolo scheletrico e nei reni (tessuti che catabolizzano gli acidi grassi)[79]; tra i loro ligandi vi sono gli acidi grassi, gli eicosanoidi ed, appunto, i fibrati[80]. Gli effetti farmacologici dei fibrati mediati dai PPARα si esplicano, in parte, attraverso una migliorata efficienza del trasporto inverso del colesterolo determinata dall'aumentata sintesi delle apoproteine costituenti le HDL (Fig. 6).

I fibrati sono anche in grado di ridurre le concentrazioni di trigliceridi, presumibilmente, attraverso l'incremento dell'attività della lipoproteina lipasi, o grazie ad un'aumentata accessibilità delle lipoproteine ricche in trigliceridi per la lipolisi operata dalla stessa lipoproteina lipasi[81,82].

Ad oggi, risulta ancora complesso realizzare studi clinici mirati alla valutazione degli effetti dovuti alla sola correzione di basse concentrazioni di HDL. Ben-

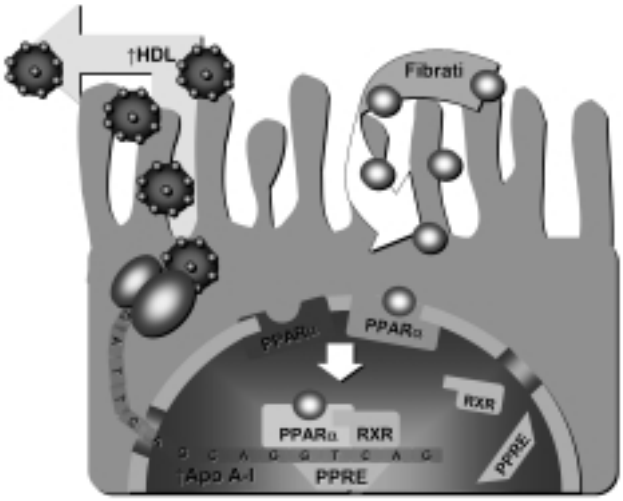

Figura 6. *Schema semplificato dell'interazione tra i fibrati e i peroxisome proliferator-activated receptor α (PPARα): la presenza del ligando stimola l'assemblaggio dell'eterodimero PPARα recettore retinico X (PPARα-RXR) in grado di indurre l'espressione del gene per l'apolipoproteina A-I (ApoA-I), determinando un aumento della sintesi delle lipoproteine ad alta densità (HDL). PPRE = elementi di risposta dei proliferatori perossisomiali. Da Fruchart, www.athero.org/slidelibrary/fruchart/#.*

* Le differenze in tre nucleotidi riscontrate a livello degli elementi di risposta alla proliferazione dei perossisomi sono responsabili dell'effetto farmacologico opposto sulla sintesi di ApoA-I ed A-II, riscontrato nell'uomo e nell'animale.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.16.20 Sat, 12 Oct 2024, 08:26:41

ché, infatti, recentemente siano stati completati trial clinici (HHS, BECAIT, LOCAT, BIP, VA-HIT)[83-87] in cui l'impiego di fibrati si è dimostrato capace di innalzare (da +7.5 a +15%) i livelli di HDL, non è chiaro in quale misura l'osservata riduzione dell'aterosclerosi coronarica (tramite angiografia negli studi BECAIT e LOCAT) e degli eventi cardiovascolari (BIP, VA-HIT) sia attribuibile all'innalzamento delle HDL, e non anche alla riduzione dei livelli di trigliceridi.

I risultati di alcuni studi *in vitro* hanno mostrato come i PPARα siano espressi nelle cellule endoteliali, nelle cellule muscolari lisce, nei monociti/macrofagi circolanti ed a livello delle placche aterosclerotiche. In queste popolazioni cellulari i PPARα sembrano regolare l'espressione dei geni che influenzano il reclutamento monocitario (MCP-1), l'adesione (molecole di adesione vascolare-1), la transmigrazione (metalloproteinasi-9), la formazione di cellule "schiumose" (SR-B1), la trombogenicità (fattore tissutale). A questi effetti si deve aggiungere la già citata stimolazione del trasporto inverso del colesterolo, si ritiene, infatti, che l'attivazione dei recettori PPARα (e γ) siano capaci di controllare l'espressione del recettore nucleare LXRα, a sua volta in grado di operare la regolazione trascrizionale dell'ABCA-1[88-98] (Fig. 7).

L'impiego di fibrati sembra, inoltre, accompagnarsi ad una modulazione negativa delle concentrazioni di citochine proinfiammatorie ed alla riduzione dello stress ossidativo, suggerendo come l'attivazione dei recettori PPARα possa cooperare a quell'intricato sistema di reazioni che nel suo complesso determina la risposta immune[89,99]. In quest'ottica, vi sono evidenze che le proprietà antinfiammatorie di diversi farmaci non steroidei (ad esempio indometacina, fenoprofene, ibuprofene) possano derivare in parte dal loro legame con i PPARα, la cui attivazione si è dimostrata in grado di trasdurre anche un segnale di attivazione per le cicloossigenasi inducibili di tipo 2[100-102].

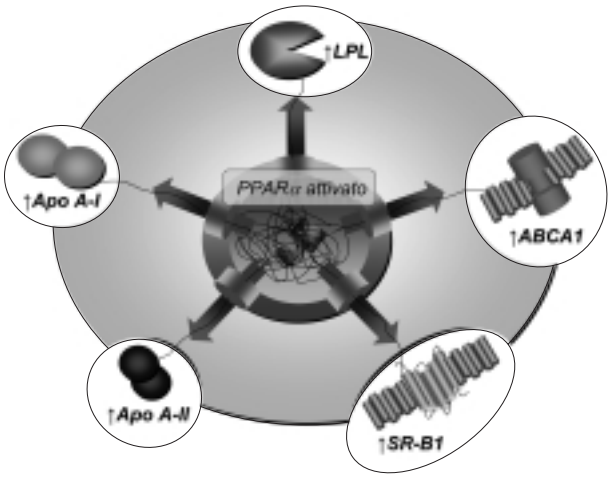

Figura 7. *Regolazione dell'espressione genica conseguente all'attivazione dei peroxisome proliferator-activated receptor α (PPARα). ABCA-1 = ATP-binding cassette 1; ApoA-I = apolipoproteina A-I; ApoA-II = apolipoproteina A-II; LPL = lipoproteina lipasi; SR-B1 = scavenger receptor-B1. Da Fruchart, www.athero.org/slidelibrary/fruchart/#.*

Le lipoproteine ad alta densità come farmaco. La mancanza di un trattamento farmacologico ad elevata efficacia per le dislipidemie da basse HDL (in questo senso il confronto tra la capacità delle statine nel ridurre il colesterolo plasmatico è emblematico rispetto alle modeste potenzialità dei fibrati nell'incrementare le concentrazioni di HDL), ha stimolato la ricerca di approcci differenti al problema, si è cercato, cioè, di individuare tra i meccanismi di ateroprotezione conosciuti/ipotizzati delle HDL, possibili target terapeutici alternativi.

Le ricerche compiute su modelli animali hanno fornito prove sostanziali circa la praticabilità di interventi mirati ad aumentare le concentrazioni plasmatiche di HDL. L'infusione ripetuta di HDL o ApoA-I è in grado di inibire, ed in alcuni casi determinare la regressione, dei processi aterosclerotici in topi e conigli[14,103]; risultati analoghi sono stati ottenuti in animali in cui si è indotta l'iperespressione del gene dell'ApoA-I attraverso l'impiego di vettori virali o l'allestimento di modelli transgenici[104-108]*. I primi risultati clinici di un simile approccio metodologico sono stati registrati anche nell'uomo, le indicazioni più promettenti sembrano quelle relative all'infusione endovenosa di HDL esogene, ovvero particelle ricostituite contenenti ApoA-I e fosfatidilcolina (in rapporto molare 1:150), ma non colesterolo. In volontari sani, la somministrazione di HDL ricostituite ha determinato un aumento nella produzione di pre-β-HDL (HDL "immature" di forma discoidale), dell'efflusso del colesterolo dai tessuti periferici e dell'escrezione fecale di colesterolo[109]. In pazienti ipercolesterolemici l'infusione di HDL ricostituite (80 mg*kg^{-1} per 4 ore) si è dimostrata capace, non solo di incrementare del 70% le concentrazioni di HDL, ma anche di normalizzare la risposta vasodilatatoria all'acetilcolina o al sodio nitroprussiato (dilatazione flusso-mediata), un indice di funzionalità vascolare, compromesso nei pazienti dislipidemici[110,111]. Recentemente, la somministrazione per via endovenosa di un complesso di fosfolipidi associati ad una variante dell'Apo A-I (detta A-I_{Milano} [ApoA-I_M], si veda più avanti) è ri-

* Topi incapaci di esprimere l'ApoA-I hanno evidenziato ridottissimi livelli plasmatici di HDL ed una minore produzione di colesterolo esterificato, indice di un limitato trasporto inverso del colesterolo. Non tutte le indicazioni, tuttavia, vanno nella stessa direzione: gli stessi topi ApoA-I "knock-out", pur sottoposti a dieta aterogena, non rivelano, inaspettatamente, un maggiore sviluppo di lesioni rispetto ai controlli non "knock-out"[104]. Un dato simile potrebbe forse esser compatibile con alcuni singolari rilievi epidemiologici relativi a patologie (come la malattia di Tangier o il "fish-eye-disease") caratterizzate da bassi livelli di HDL ed ApoA-I in assenza di prematuro sviluppo di coronopatia[105]. Per cercare di colmare questa lacuna interpretativa è stata proposta l'esistenza di meccanismi supplementari capaci di stimolare l'efflusso del colesterolo; nei topi incapaci di sintetizzare l'ApoA-I, per esempio, si è osservato il contemporaneo aumento dell'ApoE e dell'ApoA-IV, due proteine anch'esse ritenute implicate nel trasporto inverso del colesterolo[106-108].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.16.20 Sat, 12 Oct 2024, 08:26:41

sultata in grado di ridurre nell'uomo l'aterosclerosi coronarica nell'arco di 5 settimane[112].

Genetica delle lipoproteine ad alta densità e prospettive terapeutiche

I progressi registrati negli ultimi anni nella conoscenza dei meccanismi genetico-molecolari che controllano il metabolismo delle HDL, hanno contribuito e contribuiranno certamente a tracciare la via per la definizione delle soluzioni farmacologiche del prossimo futuro.

Nell'uomo sono stati descritti alcuni difetti molecolari del gene per l'ApoA-I (localizzato sul cromosoma 11) che includono inversioni, delezioni e mutazioni non senso. Soggetti affetti da queste patologie genetiche mostrano livelli plasmatici di HDL (0-4 mg/dl) ed ApoA-I (< 5 mg/dl) estremamente bassi, accompagnati spesso da segni patognomici caratteristici, quali l'opacità corneale, la presenza di xantomi ed una predisposizione a sviluppare precocemente malattia coronarica.

D'altra parte, alcune varianti strutturali dell'ApoA-I dovute a singole sostituzioni aminoacidiche, non sembrano avere conseguenze funzionali evidenti a dispetto di, comunque bassi, livelli plasmatici di HDL. Ne sono un esempio i soggetti capaci di sintetizzare la cosiddetta ApoA-I_M, una variante dell'ApoA-I che presenta in posizione 173 la sostituzione di un'arginina con una cisteina: questi soggetti hanno una bassa incidenza di patologie vascolari ed un'aumentata longevità, pur mostrando livelli di HDL insolitamente bassi[15,108,113]. I tentativi realizzati, per chiarire quali siano i meccanismi biochimici alla base di questi inattesi riscontri, hanno impiegato topi transgenici in grado di esprimere costitutivamente l'ApoA-I_M e l'ApoA-II umane (ApoA-II, costituisce circa il 20% della massa proteica delle HDL), ma incapaci di sintetizzare l'ApoA-I murina (così da escludere gli effetti generati dall'ApoA-I murina nel trasporto inverso del colesterolo)[114]. I topi così ingegnerizzati mostrano livelli di HDL e di colesterolo esterificato estremamente bassi rispetto ai controlli, ma concentrazioni di ApoA-I_M esattamente sovrapponibili a quelle ritrovate nei topi transgenici che esprimono ApoA-I ed ApoA-II umane. Alla luce di questi dati si è ipotizzato da una parte la presenza di un catabolismo accelerato dell'ApoA-I_M, dall'altro una ridotta capacità dell'ApoA-I_M di attivare l'enzima LCAT o, in alternativa, un incremento dell'uptake selettivo del colesterolo esterificato da parte del fegato.

L'idea di aumentare i livelli plasmatici di HDL ha come obiettivo il potenziamento di quell'insieme di processi metabolici attraverso cui le HDL veicolano il colesterolo, presente in eccesso nei tessuti periferici, al fegato. Il trasporto inverso del colesterolo, è stato già ricordato, rappresenta, il meccanismo meglio conosciuto di ateroprotezione attribuito alle HDL: è assai probabile che ridotte concentrazioni plasmatiche di HDL possano risultare incapaci di veicolare in modo efficace il colesterolo dai tessuti periferici al fegato, determinando un'alterazione dell'assetto lipidico che si estrinseca nell'accumulo di colesterolo a livello della parete arteriosa[115].

Diverse linee di ricerca hanno esplorato la possibilità di alterare le concentrazioni plasmatiche di HDL modificando direttamente l'attività di alcune tra le principali specie enzimatiche-recettoriali coinvolte proprio nel trasporto inverso del colesterolo.

Poiché secondo numerosi autori, le variazioni plasmatiche nelle concentrazioni di HDL ed ApoA-I non sono determinate tanto dalla sintesi, ma, piuttosto, sarebbero il riflesso della velocità del loro catabolismo[116], molti studi in campo genetico e biochimico sono stati rivolti alla comprensione dei complessi meccanismi che regolano il turnover delle HDL. Ne è un esempio, l'ingegnerizzazione di topi e conigli in cui l'iperespressione del gene LCAT, attraverso l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di HDL ed ApoA-I, determina un incremento dell'efficienza del trasporto inverso del colesterolo[117,118]. Coerentemente, la deficienza di LCAT si traduce in un marcato aumento del catabolismo di HDL ed ApoA-I (e, dunque, in ridotte concentrazioni plasmatiche) sia in topi "knock-out" che nell'uomo[119,120]. Benché questi risultati possano apparire attesi e di facile comprensione alla luce del ruolo dell'enzima LCAT (esterificazione del colesterolo libero proveniente dai tessuti periferici e conseguente "maturazione" delle lipoproteine, con shift dalla struttura discoidale tipica delle pre-β-HDL a quella sferica delle HDL_3), non altrettanto può dirsi per le relazioni emerse tra aterosclerosi e LCAT: mentre nei conigli l'iperespressione di LCAT previene i processi aterosclerotici indotti da una dieta ricca in colesterolo[118], nel topo si è osservata un'inaspettata maggiore gravità delle lesioni aterosclerotiche[117]. Queste evidenze, palesemente in contrasto, costringono a prendere coscienza del fatto che non sempre la modulazione dei fattori che influenzano le HDL si traduce in un'alterazione dei processi aterosclerotici corrispondente alle attese.

Le ricerche effettuate su topi transgenici per il recettore SR-B1 sono un'ulteriore conferma. Il recettore SR-B1 è responsabile dell'uptake selettivo del colesterolo veicolato dalle HDL a livello del fegato (e delle cellule steroidogeniche): si tratta di uno degli stadi terminali del trasporto inverso del colesterolo, durante il quale, il colesterolo in eccesso proveniente dai tessuti periferici, giunge in prossimità degli epatociti dove può essere riciclato nella sintesi di nuove lipoproteine plasmatiche, escreto nella bile come colesterolo libero o, dopo degradazione, eliminato sotto forma di acidi biliari (il colesterolo presente nella bile può, poi, essere riassorbito nell'intestino dove, assieme al colesterolo assunto con la dieta, transita nel sistema linfatico per confluire nel plasma sotto forma di chilomicroni residui, a loro volta degradati nel fegato)[121]. Una sovraespressione (moderata) di SR-B1 nel fegato, pur associandosi ad un grave decremento dei livelli plasmatici

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.16.20 Sat, 12 Oct 2024, 08:26:41

di HDL, mostra una riduzione delle lesioni aterosclerotiche, riduzione ascrivibile al potenziamento del trasporto inverso del colesterolo (decremento dei livelli di LDL e delle lipoproteine a bassissima densità)[122].

L'obiettivo di aumentare le concentrazioni plasmatiche di HDL per ridurre il rischio cardiovascolare, è stato perseguito anche negli studi che hanno riguardato l'enzima CETP, una proteina di trasporto in grado di mediare la cessione del colesterolo esterificato, abbondante nelle HDL, alle lipoproteine ricche in trigliceridi (lipoproteine a bassissima densità e chilomicroni)[123]. La deficienza omozigote di CETP, individuata in alcuni soggetti di etnia giapponese, determinando un aumento marcato dei livelli di HDL, ha, infatti, lasciato intravedere un nuovo possibile bersaglio terapeutico, soprattutto grazie al conforto di alcuni studi in cui si evidenziava una diminuita incidenza di malattia coronarica nei portatori della deficienza omozigote per la CETP[124,125]. Tuttavia, ricerche successive, hanno messo in dubbio la relazione causa-effetto tra la deficienza dell'enzima e la malattia aterosclerotica. In uno studio, la deficienza omozigote di CETP si associava ad aumentato rischio di malattia, associazione che sembrava mantenersi anche nel caso di un'alterazione eterozigote (caratterizzata solo da un modesto innalzamento dei livelli di HDL)[126,127]. Purtroppo, le indagini svolte su vari modelli animali non sono state di aiuto per fare chiarezza, fornendo, nuovamente, risultati contraddittori[118,128-131]. Nonostante ciò, recentemente, sono stati pubblicati i risultati preliminari (fase 1) dell'impiego di un inibitore della CETP nell'uomo[132]. Lo studio dimostrerebbe un minor potenziale aterogeno a carico delle lipoproteine dei soggetti trattati con torcetrapib (un composto capace di inibire solo parzialmente l'attività dell'enzima), rispetto a quello dei soggetti con deficienza di CETP geneticamente trasmessa. In particolare, nei soggetti trattati, la composizione delle HDL risulterebbe arricchita in colesterolo libero, anziché in colesterolo esterificato come accade nella deficienza su base genetica; l'attività residuale della CETP sarebbe in grado, nei soggetti sottoposti a trattamento farmacologico, di prevenire l'accumulo di HDL disfunzionanti arricchite in ApoE e di LDL anormali polidisperse (a minor affinità con il loro recettore). Pur constatando questi primi incoraggianti risultati, rimane qualche perplessità circa la scelta di un simile razionale sperimentale: inibire uno degli enzimi cardine del metabolismo delle HDL, se da una parte può auspicabilmente incrementare la concentrazione delle HDL, dall'altra impedirebbe la cessione del CE da parte delle stesse HDL creando, di fatto, un pool di lipoproteine la cui "rigenerazione" e funzione risulterebbero compromesse.

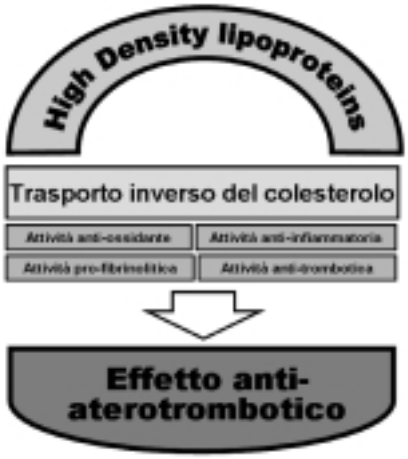

Figura 8. *Schema riassuntivo delle vie attraverso cui le lipoproteine ad alta densità mediano la loro azione anti-aterotrombotica.*

Conclusioni

Nonostante nelle ultime decadi siano stati ottenuti importanti progressi nella comprensione della fisiopatogenesi dell'aterosclerosi, la ricerca di nuove terapie per un'efficace cura/prevenzione di questa patologia non è ancora approdata a risultati soddisfacenti. Il metabolismo delle HDL si presenta come un promettente obiettivo di indagine, tuttavia, la complessità delle relazioni esistenti tra perturbazione dei livelli di HDL ed aterosclerosi, richiede grande cautela nell'interpretazione dei risultati ottenuti (Fig. 8).

Riassunto

Ricerche sperimentali, cliniche ed epidemiologiche hanno dimostrato in modo incontestabile la relazione causale tra ridotte concentrazioni plasmatiche di lipoproteine ad alta densità (HDL) e la patologia cardiovascolare su base aterosclerotica. Basse HDL si ritrovano in circa il 10% della popolazione generale e rappresentano la dislipidemia più frequente in pazienti coronaropatici.

Concentrazioni ridotte di HDL sarebbero incapaci di eliminare efficacemente il colesterolo in eccesso a livello della parete vascolare, contribuendo così in modo determinante all'avvio di quella risposta infiammatoria che caratterizza la patogenesi dell'aterosclerosi sin dalle sue fasi iniziali. I risultati di numerosi studi lasciano ragionevolmente supporre che le HDL siano in grado di esplicare, anche direttamente, azioni antinfiammatorie modulando l'espressione di numerose proteine della fase acuta.

Benché i presidi terapeutici oggi disponibili per l'innalzamento dei livelli di HDL mostrino ancora un'efficacia modesta, in campo sperimentale e pre-clinico, gli esiti di indagini genetiche ed interventi farmacologici mirati hanno dato esito più che incoraggiante, facendo intravedere la possibilità concreta di curare questa patologia sin dai prossimi anni.

Parole chiave: Aterosclerosi; Lipoproteine ad alta densità.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.16.20 Sat, 12 Oct 2024, 08:26:41

Ringraziamenti

Gli autori sono sinceramente riconoscenti al Professor Antonio L'Abbate (Scuola Superiore di Studi Universitari S. Anna, Pisa) per il contributo critico alla stesura ed all'armonizzazione del manoscritto.

Bibliografia

1. Shah PK, Kaul S, Nilsson J, Cercek B. Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming, part I. Circulation 2001; 104: 2376-83.
2. Shah PK, Kaul S, Nilsson J, Cercek B. Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins; an idea whose time for testing is coming, part II. Circulation 2001; 104: 2498-502.
3. Stamler J, Wentworth D, Neaton J. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356 222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). JAMA 1986; 256: 2823-8.
4. Castelli W, Garrison R, Wilson P, et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. JAMA 1986; 256: 2835-8.
5. Hoffman HN, Fredrickson DS. Tangier disease (familial high density lipoprotein deficiency). Clinical and genetic features in two adults. Am J Med 1965; 39: 582-93.
6. Vergani C, Bettale G. Familial hypo-alpha-lipoproteinemia. Clin Chim Acta 1981; 114: 42-52.
7. Miller G, Miller N. Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischemic heart-disease. Lancet 1975; 1: 16-9.
8. Kannel W. High-density lipoproteins: epidemiologic profile and risks of coronary artery disease. Am J Cardiol 1983; 52: 9B-12B.
9. Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster study. Am J Cardiol 1992; 70: 733-7.
10. Bass K, Newschaffer C, Klag M, et al. Plasma lipoprotein levels as predictors of cardiovascular death in women. Arch Intern Med 1993; 153: 2209-16.
11. Schaefer E, Lamon-Fava S, Ordovas J. Factors associated to low and elevated plasma high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels in the Framingham Offspring Study. J Lipid Res 1994; 35: 871-82.
12. Stein O, Stein Y. Atheroprotective mechanisms of HDL. Atherosclerosis 1999; 144: 285-303.
13. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. Circulation 1989; 79: 8-15.
14. Badimon JJ, Badimon L, Fuster V. Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit. J Clin Invest 1990; 85: 1234-41.
15. Kwiterovich PO Jr. The antiatherogenic role of high-density lipoprotein cholesterol. Am J Cardiol 1998; 82: 13Q-21Q.
16. Genest J, McNamara J, Salem D, Schaefer E. Prevalence of risk factors in men with premature coronary artery disease. Am J Cardiol 1991; 67: 1185-9.
17. Glomset JA. The plasma lecithins:cholesterol acyltransferase reaction. J Lipid Res 1968; 9: 155-67.
18. Kashyap ML. Mechanistic studies of high-density lipoprotein. Am J Cardiol 1998; 82: 42U-48U.
19. Calabresi L, Franceschini G. High density lipoprotein and coronary heart disease: insights from mutations leading to low high density lipoprotein. Curr Opin Lipidol 1997; 8: 219-24.
20. Third JL, Montag J, Flynn M, Freidel J, Laskarzewski P, Glueck CJ. Primary and familial hypoalphalipoproteinemia. Metabolism 1984; 33: 136-46.
21. Glueck CJ, Fallat RW, Millett F, Gartside P, Elston RC, Go RC. Familial hyper-alpha-lipoproteinemia: studies in eighteen kindreds. Metabolism 1975; 24: 1243-65.
22. Rader DJ, Schaefer JR, Lohse P, et al. Increased production of apolipoprotein A-I associated with elevated plasma levels of high-density lipoproteins, apolipoprotein A-I, and lipoprotein A-I in a patient with familial hyperalphalipoproteinemia. Metabolism 1993; 42: 1429-34.
23. Laskarzewski PM, Khoury P, Morrison JA, Kelly K, Mellies MJ, Glueck CJ. Prevalence of familial hyper- and hypolipoproteinemias: the Princeton School District Family Study. Metabolism 1982; 31: 558-77.
24. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-95.
25. Fielding CJ, Fielding PE. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. J Lipid Res 1995; 36: 211-28.
26. Von Eckardstein A, Huang Y, Assmann G. Physiological role and clinical relevance of high-density lipoprotein subclasses. Curr Opin Lipidol 1994; 5: 404-16.
27. Phillips MC, Gillotte KL, Haynes MP, Johnson WJ, Lund-Katz S, Rothblat GH. Mechanisms of high density lipoprotein-mediated efflux of cholesterol from cell plasma membranes. Atherosclerosis 1998; 137 (Suppl): S13-S17.
28. Cohn JS, Batal R, Tremblay M, et al. Plasma turnover of HDL apoC-I, apoC-III, and apoE in humans: in vivo evidence for a link between HDL apoC-III and apoA-I metabolism. J Lipid Res 2003; 44: 1976-83.
29. Saku K, Ahmad M, Glas-Greenwalt P, Kashyap ML. Activation of fibrinolysis by apolipoproteins of high-density lipoproteins in man. Tromb Res 1985; 39: 1-8.
30. Yui Y, Aoyama T, Morishita H, Takotsu Y, Kawai C. Serum prostacyclin stabilizing factor is identical to apolipoprotein A-I (Apo A-I): a novel function of Apo A-I. J Clin Invest 1988; 82: 803-7.
31. Navab M, Imes SS, Hama SY, et al. Monocyte transmigration induced by modification of low density lipoprotein in cocultures of human aortic wall cells is due to induction of monocyte chemotactic protein-1 synthesis and is abolished by high density lipoprotein. J Clin Invest 1991; 88: 2039-46.
32. Cockerill GW, Rye KA, Gamble JR, Vadas MA, Barter PJ. High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. Arterioscler Tromb Vasc Biol 1995; 15: 205-11.
33. Ashby DT, Rye KA, Clay MA, Vadas MA, Gamble JR, Barter PJ. Factors influencing the ability of HDL to inhibit expression of vascular cell adhesion molecule-1 in endothelial cells. Arterioscler Tromb Vasc Biol 1998; 18: 1450-5.
34. Chin JH, Azhar S, Hoffman BB. Inactivation of endothelial derived relaxing factor by oxided lipoproteins. J Clin Invest 1992; 89: 10-8.
35. Zeiher AM, Schachlinger V, Hohnloser SH, Saurbier B, Just H. Coronary atherosclerotic wall thickening and vascular reactivity in humans: elevated high-density lipoproteins levels ameliorate abnormal vasoconstriction in early atherosclerosis. Circulation 1994; 89: 2525-32.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.16.20 Sat, 12 Oct 2024, 08:26:41

36. Watson A, Navab M, Hama SY, et al. Effect of platelet activating factor-acetylhydrolase on the formation and action of minimally oxidized low density lipoprotein. J Clin Invest 1995; 95: 774-82.
37. Watson A, Berliner J, Hama S, et al. Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. J Clin Invest 1995; 96: 2882-91.
38. Faggiotto A, Ross R, Harker L. Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate. I. Changes that lead to fatty streak formation. Arteriosclerosis 1984; 4: 323-40.
39. Parthasarathy S. Mechanism(s) of cell-mediated oxidation of low density lipoprotein. In: Nohl H, Esterbauer H, Evans CR, eds. Free radicals in the environment, medicine and toxicology. London: Richelieu Press, 1994: 163-79.
40. Berliner J, Navab M, Fogelman A, et al. Atherosclerosis: basic mechanism. Oxidation, inflammation and genetics. Circulation 1995; 91: 2488-96.
41. Holvoet P, Collen D. Oxidation of low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. Atherosclerosis 1998; 137 (Suppl): S33-S38.
42. Navab M, Berliner J, Watson A, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16: 831-42.
43. Cabana VG, Siegel JN, Sabesin SM. Effects of the acute phase response on the concentration and density distribution of plasma lipids and apolipoproteins. J Lipid Res 1989; 30: 39-49.
44. Van Lenten B, Hama SY, de Beer FC, et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. J Clin Invest 1995; 96: 2758-67.
45. Ehrenwald E, Chisolm G, Fox P. Intact human ceruloplasmin oxidatively modifies low density lipoprotein. J Clin Invest 1994; 93: 1493-501.
46. Lamb DJ, Leake DS. Acidic pH enables caeruloplasmin to catalyse the modification of low-density lipoprotein. FEBS Lett 1994; 338: 122-6.
47. Aviram M, Rosemblat M, Bisgaier C, et al. Paroxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. J Clin Invest 1998; 101: 1581-90.
48. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-26.
49. Ridker P, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. Circulation 2000; 101: 1767-72.
50. Hwang S, Ballantyne C, Sharrett A, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. Circulation 1997; 96: 4219-25.
51. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol 1996; 144: 537-47.
52. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. Am J Cardiol 1990; 65: 168-72.
53. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. N Engl J Med 1994; 331: 417-24.
54. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Lancet 1997; 349: 462-6.
55. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. Circulation 1999; 99: 237-42.
56. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med 1997; 336: 973-9.
57. Ridker PM, Buring J, Shih J, Matias M, Hennekens C. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. Circulation 1998; 98: 731-3.
58. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000; 342: 836-43.
59. Halbert JA, Silagy CA, Finucane P, Withers RT, Hamdorf PA. Exercise training and blood lipids in hyperlipidemic and normolipidemic adults: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Eur J Clin Nutr 1999; 53: 514-22.
60. Taylor PA, Ward A. Women, high-density lipoprotein cholesterol, and exercise. Arch Intern Med 1993; 153: 1178-84.
61. van Tol A, Hendriks HF. Moderate alcohol consumption: effects on lipids and cardiovascular disease risk. Curr Opin Lipidol 2001; 12: 19-23.
62. De Oliveira E, Foster D, Harper M, et al. Alcohol consumption raises HDL cholesterol levels by increasing the transport rate of apolipoproteins A-I and A-II. Circulation 2000; 102: 2347-52.
63. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnikar V, Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentration and metabolism of plasma lipoproteins. N Engl J Med 1991; 325: 1196-204.
64. Granfone A, Campos H, McNamara JR, et al. Effects of estrogen replacement on plasma lipoproteins and apolipoproteins in postmenopausal, dyslipidemic women. Metabolism 1992; 41: 1193-8.
65. Gibbons L, Gonzalez V, Gordon N, et al. The prevalence of side effect with regular and sustained-release nicotinic acid. Am J Med 1995; 99: 378-85.
66. Morgan JM, Capuzzi DM, Guyton JR. A new extended-release niacin (Niaspan): efficacy, tolerability, and safety in hypercholesterolemic patients. Am J Cardiol 1998; 82: 29U-34U.
67. Sprecher DL. Raising high-density lipoprotein cholesterol with niacin and fibrates: a comparative review. Am J Cardiol 2000; 86: 46L-50L.
68. Sgro C, Escousse A. Side effects of fibrates (except liver and muscle). Therapie 1991; 46: 351-4.
69. Roberts W. Safety of fenofibrate: US and worldwide experience. Cardiology 1989; 76: 169-79.
70. Staels B, van Tol A, Andreu T, Auwerx J. Fibrates influence the expression of genes involved in lipoprotein metabolism in a tissue-selective manner in the rat. Arterioscler Thromb 1992; 12: 286-94.
71. Staels B, van Tol A, Verhoeven G, Auwerx J. Apolipoprotein A-IV messenger ribonucleic acid abundance is regulated in a tissue-specific manner. Endocrinology 1990; 126: 2153-63.
72. Berthou L, Saladin R, Yaqoob P, et al. Regulation of rat liver apolipoprotein A-I, apolipoprotein A-II and acyl-coenzyme A oxidase gene expression by fibrates and dietary fatty acids. Eur J Biochem 1995; 232: 179-87.
73. Berthou L, Duverger N, Emmanuel F, et al. Opposite regu-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.16.20 Sat, 12 Oct 2024, 08:26:41

lation of human versus mouse apolipoprotein A-I by fibrates in human Apo A-I transgenic mice. J Clin Invest 1996; 97: 2408-16.
74. Vu-Dac N, Schoonjans K, Kosykh V, et al. Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor. J Clin Invest 1995; 96: 741-50.
75. Issemann I, Green S. Activation of a number of the steroid receptor superfamily by perixosome proliferators. Nature 1990; 347: 645-50.
76. Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. The peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. Biochim Biophys Acta 1996; 1302: 93-109.
77. Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. Role of the peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) in mediating effects of fibrates and fatty acids on gene expression. J Lipid Res 1996; 37: 907-25.
78. Brun RP, Tontonoz P, Forman BM, et al. Differential activation of adipogenesis by multiple PPAR isoforms. Genes Dev 1996; 10: 974-84.
79. Auboeuf D, Rieusset J, Fajas L, et al. Tissue distribution and quantification of the expression of mRNAs of peroxisome proliferator-activated receptors and liver X receptor-alpha in humans: no alteration in adipose tissue of obese and NIDDM patients. Diabetes 1997; 46: 1319-27.
80. Krey G, Braissant O, L'Horset F, et al. Fatty acids, eicosanoids, and hypolipidemic agents identified as ligands of peroxisome proliferator-activated receptors by coactivator-dependent receptor ligand assay. Mol Endocrinol 1997; 11: 779-91.
81. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart J. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. Circulation 1998; 98: 2088-93.
82. Forman BM, Chen J, Evans RM. Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors alpha and delta. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 4312-7.
83. Manninen V, Elo MO, Frick MH, et al. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. JAMA 1988; 260: 641-51.
84. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al, for the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. 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: 410-8.
85. Haim M, Benderly M, Brunner D, et al. Elevated serum triglyceride levels and long-term mortality in patients with coronary heart disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Trial Registry. Eur Heart J 1999; 100: 475-82.
86. Frick MH, Syvanne M, Nieminen MS, et al. Prevention of angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. Lopid Coronary Angiography Trial (LOCAT) Study Group. Circulation 1997; 96: 2137-43.
87. Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, de Faire U. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. Lancet 1996; 347: 849-53.
88. Inoue I, Shino K, Noji S, Awata T, Katayama S. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR alpha) in primary cultures of human vascular endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun 1998; 246: 370-4.
89. Staels B, Koenig W, Habib A, et al. Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPARα but not by PPARγ activators. Nature 1998; 393: 790-3.
90. Chinetti G, Griglio S, Antonucci M, et al. Activation of proliferator-activated receptors alpha and gamma induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. J Biol Chem 1998; 273: 25573-80.
91. Chinetti G, Gbaguidi FG, Griglio S, et al. CLA-1/SR-BI is expressed in atherosclerotic lesion macrophages and regulated by activators of peroxisome proliferator activated receptors. Circulation 2000; 101: 2411-7.
92. Zhu L, Bisgaier CL, Aviram M, et al. 9-cis retinoic acid induces monocyte chemoattractant protein-1 secretion in human monocytic THP-1 cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 2105-11.
93. Jackson SM, Parhami F, Xi XP, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor activators target human endothelial cells to inhibit leukocyte-endothelial cell interaction. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 2094-104.
94. Marx N, Sukhova GK, Collins T, et al. PPARα activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. Circulation 1999; 99: 3125-31.
95. Shu H, Wong B, Zhou G, et al. Activation of PPARalpha or gamma reduces secretion of matrix metalloproteinase 9 but not interleukin 8 from human monocytic THP-1 cells. Biochem Biophys Res Commun 2000; 267: 345-9.
96. Chinetti G, Lestavel S, Bocher V, et al. PPAR-alpha and PPAR-gamma activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway. Nat Med 2001; 7: 53-8.
97. Neve BP, Corseaux D, Chinetti G, et al. PPARα agonists inhibit tissue factor expression in human monocytes and macrophages. Circulation 2001; 103: 207-12.
98. Marx N, Mackman N, Schonbeck U, et al. PPARα activators inhibit tissue factor expression and activity in human monocytes. Circulation 2001; 103: 213-9.
99. Inoue I, Noji S, Awata T, et al. Bezafibrate has an antioxidant effect: peroxisome proliferator-activated receptor alpha is associated with Cu2+, Zn2+-superoxide dismutase in the liver. Life Sci 1998; 63: 135-44.
100. Lehmann JM, Lenhard JM, Oliver BB, Ringold GM, Kliewer SA. Peroxisome proliferator-activated receptors α and γ are activated by indomethacin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Biol Chem 1997; 79: 81-94.
101. Vinals M, Martinez-Gonzalez J, Badimon JJ, Badimon L. HDL-induced prostacyclin release in smooth muscle cell is dependent on cyclooxigenase-2 (COX-2). Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 3481-8.
102. Cockerill GW, Saklatvala J, Ridley SH, et al. High-density lipoproteins differentially modulate cytokine-induced expression of E-selectin and cyclooxygenase-2. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 910-7.
103. Miyazaki A, Sakuma S, Morikawa W, et al. Intravenous injection of rabbit apolipoprotein A-I inhibits the progression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15: 1882-8.
104. Li H, Reddick RL, Maeda N. Lack of ApoA-I is not associated with increased susceptibility to atherosclerosis in mice. Arterioscler Thromb 1993; 13: 1814-21.
105. Rader DJ, Ikewaki K, Duverger N, et al. Very low high-density lipoproteins without coronary atherosclerosis. Lancet 1993; 342: 1455-8.
106. Von Eckardstein A, Huang Y, Wu S, Funke H, Noseda G, Assmann G. Reverse cholesterol transport in plasma of patients with different forms of familial HDL deficiency. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15: 691-703.
107. Von Eckardstein A, Huang Y, Wu S, Funke H, Noseda G, Assmann G. Lipoproteins containing apolipoprotein A-IV but not apolipoprotein A-I take up and esterify cell-derived

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.16.20 Sat, 12 Oct 2024, 08:26:41

cholesterol in plasma. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15: 1755-63.
108. Forte TM, McCall MR. The role of apolipoprotein A-I-containing lipoproteins in atherosclerosis. Curr Opin Lipidol 1994; 5: 354-64.
109. Eriksson M, Carlson L, Miettinen T, Angelin B. Stimulation of fecal steroid excretion after infusion of recombinant proapolipoprotein A-I: potential reverse cholesterol transport in humans. Circulation 1999; 100: 594-8.
110. Spieker L, Sudano I, Hurlimann D, et al. High-density lipoprotein restores endothelial function in hypercholesterolemic men. Circulation 2002; 105: 1399-402.
111. Bisoendial R, Hovingh G, Levels J, et al. Restoration of endothelial function by increasing high-density lipoprotein in subjects with isolated low high-density lipoprotein. Circulation 2003; 107: 2944-8.
112. Nissen S, Tsunoda T, Tuzcu E, et al. Effect of recombinant ApoA-I_{Milano} on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290: 2292-300.
113. Franceschini G, Sirtori CR, Capurso A 2nd, Weisgrarber KH, Mahley RW. ApoA-I_{Milano} apoprotein. Decreased high density lipoprotein cholesterol levels with significant lipoprotein modifications and without clinical atherosclerosis in an Italian family. J Clin Invest 1980; 66: 892-900.
114. Chiesa G, Stoltzfus LJ, Michelagnoli S, et al. Elevated triglycerides and low HDL cholesterol in transgenic mice expressing human apolipoprotein A-I_{Milano}. Atherosclerosis 1998; 136: 139-46.
115. Von Eckardstein A, Nofer JR, Assmann G. High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21: 13-27.
116. Rader D, Maugeais C. Genes influencing HDL metabolism: new perspectives and implications for atherosclerosis prevention. Mol Med Today 2000; 6: 170-5.
117. Berard AM, Foger B, Remaley AT, et al. High plasma HDL concentrations associated with enhanced atherosclerosis in transgenic mice overexpressing lecithin cholesteryl acyltransferase. Nature Med 1997; 3: 744-9.
118. Hoeg JM, Santamarina-Fojo S, Berard AM, et al. Overexpression of lecithin:cholesterol acyltransferase in transgenic rabbits prevents diet-induced atherosclerosis. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 11448-53.
119. Ng DS, Francone OL, Forte TM, Zhang J, Haghpassand M, Rubin EM. Disruption of the murine lecithin:cholesterol acyltransferase gene causes impairment of adrenal lipid delivery and up-regulation of scavenger receptor class B type I. J Biol Chem 1997; 272: 15777-81.
120. Kuivenhoven JA, Pritchard H, Hill J, Frohlich J, Assmann G, Kastelein J. The molecular pathology of lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency syndromes. J Lipid Res 1997; 38: 191-205.
121. Williams DL, Connelly MA, Temel RE, et al. Scavenger receptor B1 and cholesterol trafficking. Curr Opin Lipidol 1999; 10: 329-39.
122. Arai T, Wang N, Bezouevski M, Welch C, Tall AR. Decreased atherosclerosis in heterozygous low density lipoprotein receptor-deficient mice expressing the scavenger receptor B1 transgene. J Biol Chem 1999; 274: 2366-71.
123. Lagrost L. Regulation of cholesteryl ester transfer protein (CETP) activity: review of in vitro and in vivo studies. Biochim Biophys Acta 1994; 1215: 209-36.
124. Mabuchi H, Tall AR. Increased high-density lipoprotein levels caused by a common cholesteryl-ester transfer protein gene mutation. N Engl J Med 1990; 323: 1234-8.
125. Inazu A, Jiang XC, Haraki T, et al. Genetic cholesteryl ester transfer protein deficiency caused by two prevalent mutations as a major determinant of increased levels of high density lipoprotein cholesterol. J Clin Invest 1994; 94: 1872-82.
126. Hirano K, Yamashita S, Matsuzawa Y. Pros and cons of inhibiting cholesteryl ester transfer protein. Curr Opin Lipidol 2000; 11: 589-96.
127. Zhong S, Sharp DS, Grove JS, et al. Increased coronary heart disease in Japanese-American men with mutations in the cholesteryl ester transfer protein gene despite increased HDL levels. J Clin Invest 1996; 97: 2917-23.
128. Marotti KR, Castle CK, Boyle TP, Lin AH, Murray RW, Melchior GW. Severe atherosclerosis in transgenic mice expressing simian cholesteryl ester transfer protein. Nature 1993; 364: 73-5.
129. Hayek T, Masucci-Magoulas L, Jiang X, et al. Decreased early atherosclerotic lesions in hypertriglyceridemic mice expressing cholesteryl ester transfer protein transgene. J Clin Invest 1995; 96: 2071-4.
130. Foger B, Chase M, Amar MJ, et al. Cholesteryl ester transfer protein corrects dysfunctional HDL and reduces aortic atherosclerosis in lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT)-transgenic mice. J Biol Chem 1999; 274: 36912-20.
131. Plump AS, Masucci-Magoulas L, Bruce C, Bisgaier CL, Breslow JL, Tall AR. Increased atherosclerosis in ApoE and LDL receptor gene knock-out mice as a result of human cholesterol ester transfer protein transgene expression. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 1105-10.
132. Clark R, Sutfin T, Ruggeri R, et al. Raising high-density lipoprotein in humans through inhibition of cholesteryl ester transfer protein: an initial multidose study of torcetrapib. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24: 490-7.